



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN DOĞUMSAL
SİYANOTİK KALP HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DEMİR
TEDAVİSİ ÖNCESİ ve SONRASI Pro-BNP DÜZEYLERİ ve
KARDİYAK FONKSİYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Adnan BARUTÇU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sevcan ERDEM**

ADANA-2016



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN DOĞUMSAL
SİYANOTİK KALP HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DEMİR
TEDAVİSİ ÖNCESİ ve SONRASI Pro-BNP DÜZEYLERİ ve
KARDİYAK FONKSİYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Adnan BARUTÇU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sevcan ERDEM**

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2015-4408 proje numarası ile desteklenmiştir.

ADANA-2016

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bana yön veren, tez konumun belirlenmesinde ve sonrasında sonuna kadar destek olan, engin bilgi ve tecrübesinin yanı sıra sabrını ve özverili yaklaşımını benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Sevcan ERDEM'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emeği olan ve eğitimime katkıları bulunan tüm değerli hocalarıma,

Tezime katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Dr.Göksel LEBLEBİSATAN'a, biyoistatistik anabilim dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Yaşar SERTDEMİR ve biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Selçuk MATYAR'a,

Eğitim döneminin daha kolay geçmesini sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, eğitim yaşantım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiğinden beri kocaman yüreğiyle beni hiç yalnız bırakmayan, tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan hayat arkadaşım, biricik eşim Saliha ve zorlu asistanlık sürecinde dünyaya gelerek hayatımıza renk katan bir tanecik kızım Ada'ya sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Adnan BARUTÇU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Doğuştan Kalp Hastalıkları	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Doğuştan Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması	3
2.2. Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıkları	4
2.2.1. Fallot Tetrolajisi (FT)	5
2.2.2. Büyük Arterlerin Transpozisyonu (BAT)	7
2.2.3. Pulmoner Atrezi (PA)	9
2.2.4. Triküspit Atrezisi (TA)	10
2.2.5. Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi (TAPVDA)	12
2.2.6. Trunkus Arteriyozus	14
2.2.7. Tek Ventrikül	15
2.2.8. Hipoplastik Sol Kalp	16
2.2.9. Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül (DORV)	16
2.3. Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıklarında Hematolojik Sorunlar	17
2.3.1. Sekonder Eritrositoz	17
2.3.2. Hiperviskozite	17
2.3.3. Demir Eksikliği	19
2.4. Demir Eksikliği Anemisi	19
2.4.1. Demir Fizyolojisi	19
2.4.2. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri	20

2.4.3. Tanı	22
2.4.3.1. Belirti ve Bulgular	22
2.4.3.2. Laboratuvar	23
2.4.3.2.1. Tam kan sayımı	23
2.4.3.2.2. Periferik yayma.....	24
2.4.3.2.3. Retikülosit sayısı.....	24
2.4.3.2.4. Serbest eritrosit protoporfirin	24
2.4.3.2.5. Biyokimyasal tetkikler.....	24
2.4.4. Tedavi.....	25
2.4.5. Korunma.....	26
2.4.6. Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıklarında Demir Eksikliği Anemisi.....	27
2.5. Natriüretik Peptitler	28
2.5.1. Molekül yapıları:.....	28
2.5.1.1. Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP)	28
2.5.1.2. Beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP)	29
2.5.1.3. C Tipi Natriüretik Peptit (CNP):.....	29
2.5.1.4. D Tipi/Dendroaspis Natriüretik Peptit.....	29
2.5.1.5. Ürodilantin	29
2.5.2. Fizyolojik Etkiler	30
2.5.3. B Tipi/Beyin natriüretik peptit	31
2.5.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri	33
2.5.5. BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı	34
2.5.6. Kalp Yetersizliğinde BNP ve NT-ProBNP.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Araştırmanın Tipi	37
3.2. Araştırmanın Evreni ve Olgu Seçimi	37
3.3. İzinler	38
3.4. Veri Toplama	38
3.5. Yöntem.....	39
3.5.1. Laboratuvar İnceleme	39
3.5.1.1. Tam kan sayımı ve retikülosit değerleri	39
3.5.1.2. Demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi.....	39

3.5.1.3. Transferrin saturasyon oranı	39
3.5.1.4. NT-proBNP	39
3.5.2. Ekokardiyografik incelemeler	40
3.6. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Hastaların demografik verileri	42
4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımları	43
4.3. Laboratuvar Sonuçları	44
4.4. EKO Sonuçları	46
5. TARTIŞMA	50
5.1. Demografik Veriler	51
5.2. Laboratuvar Bulguları	51
5.3. Eko Bulguları	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
6.1. Sonuçlar	61
6.2. Öneriler	62
KAYNAKLAR	63
EKLER	73
EK-1: Bilgilendirme, Onam, Çalışma Formu	73
EK-2: Etik Kurul Onay Formu	77
ÖZGEÇMİŞ	78

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1 Doğuştan kalp hastalıklarının sınıflandırılması.....	4
Tablo 2 Demir eksikliği anemisinin nedenleri	21
Tablo 3 Demir eksikliği evreleri ve laboratuvar bulguları	23
Tablo 4 Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler	24
Tablo 5 BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri.....	32
Tablo 6 BNP'nin fizyolojik etkileri.....	33
Tablo 7 NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları	34
Tablo 8 BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar	34
Tablo 9 Demografik veriler	42
Tablo 10 Demir eksikliği anemisi tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları	44
Tablo 11 Hastaların başlangıç, 1. hafta ve 90. gün retikülosit değerleri	45
Tablo 12 Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları	46
Tablo 13 Sol ventrikül sistolik fonksiyonları	47
Tablo 14 Sol ventrikül diastolik fonksiyonları	48
Tablo 15 Sağ ventrikül diastolik fonksiyonları	48
Tablo 16 Sağ ventrikül doku doppler ve miyokardiyal performans indeksi.....	49
Tablo 17 Sol ventrikül doku doppler ve miyokardiyal performans indeksi	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Natriüretik peptitlerin moleköl yapısı.....30



KISALTMALAR

ANP	: Atrial/A Tipi Natriüretik Peptit
ASD	: Atriyal Septal Defekt
AV	: Atriyo - Ventriküler
AVSD	: Atriyo - Ventriküler Septal Defekt
BAT	: Büyük Arter Transpozisyonu
BNP	: Beyin/B Tipi Natriüretik Peptit
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CNP	: C Tipi Natriüretik Peptit
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DILV	: Double Inlet Left Ventricle
DIRV	: Double Inlet Right Ventricle
DKH	: Doğuştan Kalp Hastalıkları
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNP	: D Tipi Natriüretik Peptit
DOLV	: Double Outlet Left Ventricle
DORV	: Double Outlet Right Ventricle
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DZ	: Deselerasyon Zamanı
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EZ	: Ejeksiyon Zamanı
FT	: Fallot Tetralojisi
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IRE	: Iron Responsive Elements
IRP	: Iron Responsive Protein
İVGZ	: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
İVZK	: İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LVSED	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

MAPCA's	: Major Aortpulmonary Collateral Arteries
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPI	: Miyokardiyal Perfoemans İndeksi
mRNA	: Mitokondrial Ribo Nükleik Asit
NPR-A	: Natriüretik Peptit Reseptör-A
NPR-B	: Natriüretik Peptit Reseptör-B
NPR-C	: Natriüretik Peptit Reseptör-C
NT-proBNP	: N-Terminal Pro B-Tipi Natriüretik Peptit
PA	: Pulmoner Atrezi
PD	: Pulse Dalga
PDA	: Patent Ductus Arteriyozus
PDDD	: Pulse Dalga Doku Doppler
PFO	: Patent Foramen Ovale
PS	: Pulmoner Stenoz
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RBC	: Red Blood Cells
RDW	: Red Cell Distribution Width
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SD	: Serum Demiri
SDKH	: Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları
sTfR	: Solubl Transferrin Reseptörü
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TA	: Triküspit Atrezi
TAPVDA	: Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
TS	: Transferrin Saturasyonu
VA	: Ventrikülo - Arteriyel
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
ZPP	: Çinko Protoporfirin

ÖZET

Demir Eksikliği Anemisi Olan Doğumsal Siyanotik Kalp Hastalıklı Çocuklarda Demir Tedavisi Öncesi ve Sonrası Pro-BNP Düzeyleri ve Kardiyak Fonksiyonların Karşılaştırılması

Amaç: Demir eksikliği anemisi olan doğumsal siyanotik kalp hastalıklı çocuklarda demir tedavisi sonrası NT-proBNP düzeyleri ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, siyanotik doğuştan kalp hastalığı tanılı, demir eksikliği anemisi saptanan altı ay ile 17 yaşları arasındaki 40 çocuk hasta çalışmaya alınmıştır. Çeşitli sebeplerden dolayı 26 hasta ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Hastaların ilk geliş ve üçüncü ay kontrollerinde; demografik verileri, tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri, transferrin saturasyonları, NT-proBNP düzeyleri ve Eko bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma 26 hasta ile tamamlanmış olup yaş ortalaması $57,7 \pm 54,6$ aydı. Hastaların demir tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinde; hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, demir, ferritin, transferin saturasyonu, oksijen saturasyonu değerleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derece artmıştır. RDW ve NT-proBNP düzeyleri yüksekliği kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür. Ekokardiyografi bulgularından; sol ventrikül sistolik fonksiyonlarından sol ventrikül EF ölçümlerinin ve sağ ventrikül diastolik çap ölçümlerinin değerlendirilmesinde sınırda anlamlı farklılık saptanmıştır. Sağ ventrikül diastolik volüm ölçümlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sol ventrikül doku dopplerinde; MPI ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer EKO bulgularında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Demir tedavisi sonrası siyanotik doğuştan kalp hastalıklı çocuklarda kardiyak fonksiyonlarda iyileşme saptanmış olup NT-proBNP takipte, tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Siyanotik doğuştan kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, NT-proBNP, ekokardiyografi

ABSTRACT

Comparison of Pro-BNP Levels and Cardiac Functions Before and After Iron Therapy in Children with Congenital Cyanotic Cardiac Disease and Iron Deficiency Anemia

Aim: It is the comparison of NT-proBNP levels and cardiac functions after iron therapy in children with congenital cyanotic cardiac disease and iron deficiency anemia.

Material and Method: Forty children between six months and 17 years old who were diagnosed with cyanotic congenital cardiac disease and iron deficiency anemia after referring to Çukurova University Faculty of Medicine Child Cardiology Department polyclinic between September 2015 and March 2016 were included in the study. Results for 26 patients were evaluated due to different reasons. Demographical data, total blood count, peripheral smear, reticulocyte, serum iron, total iron binding capacity, ferritin levels, transferrin saturations, NT-proBNP levels and Echo findings were evaluated in the first visit and third month controls of the patients.

Findings: The study was completed with 26 patients and mean age was 57.7 ± 54.6 months. Laboratory values of the patients before and after iron therapy; hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, iron, ferritin, transferrin saturation, oxygen saturation values increased statistically significantly after the therapy. High RDW and NT-proBNP levels decreased significantly in control results. Among ECHO findings, a borderline statistically significant difference was detected in the evaluation of left ventricular EF measurements among left ventricular systolic functions and right ventricular diastolic diameter measurements. A statistically significant difference was found in the comparison of right ventricular diastolic volume measurements. There was a significant difference in MPI measurements in left ventricle tissue doppler between 0 and 90th days. No significant difference was detected in other ECHO findings.

Result: After iron therapy, recovery was detected in the cardiac functions of the children with cyanotic cardiac disease and NT-proBNP can be used in follow-up and evaluation of the treatment.

Keywords: Cyanotic congenital cardiac disease, iron deficiency anemia, NT-proBNP, echocardiography

1. GİRİŞ

Çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalık, demir eksikliğine bağlı yetersiz hemoglobin sentezi ile karakterize demir eksikliği anemisi (DEA).¹ Anemisi olan kalp hastalıklı çocuklarda ise kan dolaşımını sağlayan faktörler de etkilendiğinden, özellikle bazı kalp hastalıklarında (örneğin kompleks siyanotik doğuştan kalp hastalıkları) normal dolaşımın hemodinamisi de değiştiğinden bu durum çok daha fazla önem arz eder.

Demir; hemoglobin sentezinde önemli bir elementtir ve yeterli demir deposunun olması ideal hemoglobin düzeylerinin oluşması ve korunması için gereklidir. Siyanotik doğuştan kalp hastalarının (SDKH) üçte birinden fazlasında demir eksikliği görülmektedir.^{2,3}

Siyanotik doğuştan kalp hastalığı olan bir hastada normal hemoglobin, göreceli anemik durumu gösterir. Hemoglobin düzeyi 15 g/dl olan siyanotik kalp hastasında, demir eksikliği anemisi tanısı çok kolay atanabilmekte ve yetersiz oksijenizasyon nedeniyle klinik bulgular artmaktadır. Daha az siyanotik olmalarına rağmen bu hastalar genellikle daha çok semptomatiktir. Demir eksikliği sonucunda bikonkav dayanıklı eritrositler yerine daha kolay deforme olan, daha rijit mikrosferositik eritrositler üretilir. Hemoglobin konsantrasyonu azaldığında kan viskozitesi daha da artar. Dokulara oksijen taşıyabilmek için oksijen-hemoglobin eğrisi sağa kayar ancak akciğerlerin oksijene afinitesi azalır.⁴

Beyin/B tipi natriüretik peptid (BNP) ventrikül fonksiyonundaki değişikliklere hassastır. Aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan ventrikül kaynaklı bir hormondur. Etkin bir kalp yetersizliği tedavisinin serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Uygun bir tedavi ile sol ventrikül yükü düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve BNP düzeyleri de düşer. Sonuç olarak BNP; akut kalp yetersizliği tanısı ve tedavisinde, tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir nörohumoral belirteçtir.^{5,6,7}

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan SDKH'lı çocuklar prospektif olarak toplanarak demir tedavisi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında demir parametrelerinin, kardiyak fonksiyonların ve BNP düzeylerinin değerlendirilmeleri yapıp karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızda yaklaşık olarak 30-40 arasında SDKH'lı çocuğun taranması amaçlanmıştır. Demir parametreleri olarak; hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), serum demiri (SD), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCHC), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), serum ferritini, transferin saturasyonu (TS) bakılması, kardiyak fonksiyonların ise ekokardiyografi (EKO) ve serum NT-proBNP (N-Terminal Pro B-Tipi Natriüretik Peptit) düzeyi ile değerlendirilmesi planlandı.

Son yıllarda SDKH'da demir eksikliği anemisi ile ilgili yayınlanmış birçok yurtiçi ve yurtdışı yayın bulunmaktadır. Bu çalışma ile siyanotik doğumsal kalp hastalarında mortalite ve morbiditeye sebep olabilen demir eksikliği anemisinin tedavisinde ve takibinde NT-proBNP düzeyinin önemine ışık tutması, aynı zamanda demir eksikliği anemisi olan SDKH'lı çocuklarda, demir tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin saptanması, hastaların izleminde demir tedavisinin yerininin belirlenmesi, demir eksikliği ile oluşabilecek komplikasyonlar ve buna bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması beklenmektedir.

Çalışmamız, Türkiye ve dünya üzerinde toplum sağlığı açısından olumlu yararlar sağlayabilir ve yurtiçi ve yurtdışı birçok çalışmada hem konuya yeni bütüncül bir bakış açısı sunup hem de bundan sonra yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğuştan Kalp Hastalıkları

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Doğuştan kalp hastalıkları (DKH) intrauterin hayatta kardiyovasküler sistemin gelişimindeki herhangi bir anormallik sonucu oluşan hastalıklardır. Doğuştan kalp hastalıklarının sıklığı 1000 canlı doğumda ortalama beş ile sekiz arasında değişmektedir.^{8,9} Bu oran ölü doğumlarda 1000'de 30–40, abortuslarda 1000'de 100–250 ve prematürelde (patent duktus arteriyozus (PDA) dışında) 1000'de 20 ile daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır.¹⁰

Doğuştan kalp hastalıklarından bazılarının görülme sıklığında cinsiyet farkı olduğu bilinmektedir. Özellikle siyanotik ve komplike doğuştan kalp hastalıklarının sıklığı erkeklerde daha fazladır.¹⁰

2.1.2. Etiyoloji

Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi ile çok faktörlü olduğu kabul edilmektedir. Doğuştan kalp hastalıklarının % 3'ü klasik tek gen mutasyonları sebebiyle, % 5'i kromozomal anomalilerden dolayı, % 3'ü çevresel faktörler (rubella, fetal alkol sendromu) ve geriye kalanlar ise multifaktöryel gen ya da tek gen etkilerinin gelişigüzel ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir. Doğuştan kalp hastalıklarının gelişiminde rolü olduğu düşünülen çevresel ve maternal faktörler ise şöyle sıralanabilir; düşük doğum ağırlığı, hamilelik sırasında kullanılan ilaçlar (valproik asit, lityum...), gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlar (rubella vb.) ve annede diyabet görülmesi başlıca risk faktörleridir.¹¹

2.1.3. Doğuştan Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Doğuştan kalp hastalıkları hastanın siyanotik olup olmamasına göre başlıca iki ana gruba ayrılır. Bu iki grup ise hemodinamik özelliklerine göre alt gruplara ayrılır.¹² Asiyantotik doğuştan kalp hastalıkları; soldan sağa şanlı kalp hastalıkları ve obstrüktif lezyonlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Siyanotik doğuştan kalp hastalıklarında venöz kan, akciğerlerde oksijenlenmeden doğrudan sistemik arteriyel dolaşıma geçer. Bu hastalıkların gösterdiği en önemli klinik bulgu siyanozdur. Siyanotik doğuştan kalp hastalıkları ise pulmoner kan akımının azalmış veya artmış olmasına göre iki ayrı alt grupta değerlendirilir (Tablo 1).^{8,13}

Tablo 1 Doğuştan kalp hastalıklarının sınıflandırılması

Asiyanotik Doğuştan Kalp Hastalıkları	Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıkları
<p>Sol-Sağ Şanlı</p> <p>Ventriküler septal defekt</p> <p>Atriyal septal defekt</p> <p>Patent duktus arteriyozus</p> <p>Atriyoventriküler septal defekt</p> <p>Obstrüktif Lezyonlar</p> <p>Aort stenozu</p> <p>Aort koarktasyonu</p> <p>Pulmoner stenoz</p>	<p>Pulmoner Kan Akımı Azalmış</p> <p>Fallot tetralojisi</p> <p>Pulmoner atrezi</p> <p>Triküspid atrezisi</p> <p>Pulmoner stenoz ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu</p> <p>Pulmoner Kan Akımı Artmış</p> <p>Büyük arter transpozisyonu</p> <p>Trunkus arteriyozus</p> <p>Tek ventrikül</p> <p>Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi</p>

2.2. Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıkları

Sağdan sola şant, SDKH'da temel patofizyolojiyi oluşturur. Siyanoz, şantın miktarı ile doğru orantılıdır. Hastalar genellikle siyanozun fark edilmesi ile tanı alırlar. Klinik bulgulardan siyanoz ve siyanozun komplikasyonları sorumludur. Arteriyel oksijen saturasyonunun düşük olması, dokuların oksijenasyonunun azalmasına neden olur. Böbrek kan akımındaki düşük oksijen saturasyonu eritropoetin salgılanmasını uyararak kemik iliğinden eritrosit yapımını uyarır. Bu kompanzatuvar mekanizma eritrosit sayısını arttırarak periferik dokulara ulaşan oksijen miktarının arttırılmasına yardımcı olur. Ancak SDKH'da görülen klinik problemlerin bir çoğunun sebebi bu

adaptasyon nedeniyle ortaya çıkan sekonder eritrositozudur. Eritrositoz nedeniyle artan viskoelastisite periferik dokuların perfüzyonunun bozulmasına neden olur. Dokulara ulaşan düşük oksijen ile birlikte bozulmuş doku perfüzyonu hastalarda, baş ağrıları, görme bulanıklığı, sık sinüzit geçirme ve iskemik ataklara neden olur. Tromboza eğilim artar. Bunun yanı sıra eritrositoz ile birlikte, artan eritrosit yıkım ürünleri safra taşlarının sık görülmesine sebep olur. Venöz kanın akciğerlere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesi nedeniyle, trombüs ve serebral abse görülme riski bu hastalarda artmakta ve bu durum önemli mortalite ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir.^{14,15} Tüm bu faktörler hastalarda hem kanama hem de tromboza eğilime neden olurlar. Hematolojik problemlerin dağılımındaki çeşitlilik hastaların izlem ve tedavilerindeki en önemli güçlükleri oluşturur.

Doğumsal siyanotik kalp hastalıklarının en sık görülen şekli Fallot tetralojisidir (FT). Bu grup tüm konjenital kalp hastalıklarının % 5-10'unu oluşturur.¹⁶ Her 1000 canlı doğumda 0,26 – 0,48 sıklığında görülür.^{17,18} Sıklık olarak FT'yi büyük arterlerin transpozisyonu, pulmoner atrezi ve trunkus arteriozus izler.

2.2.1. Fallot Tetralojisi (FT)

Bir yaşından sonra en sık görülen SDKH fallot tetralojisidir. Karakteristik özellikleri; büyük ventriküler septal defekt (VSD) (genellikle, çapı aortik kapak anulusu ile aynı olan), sağ ventrikül çıkım yolu darlığı, ata-biner tarzda dekstrapozisyonlu aorta ve sağ ventrikül hipertrofisi şeklindedir. Eğer bunlarla birlikte atrial septal defekt (ASD) de varsa Fallot pentalojisi de denmektedir. Pulmoner stenoza (PS) bağlı olarak; sağ ventrikül hipertrofisi, akciğer perfüzyonunda azalma, sağdan sola şant ve santral siyanoz gelişmektedir. Eğer pulmoner stenoz hafif olursa şant soldan sağa olabilir. Bu durumda siyanoz izlenmez ve bu hastalara pembe Fallot adı verilir.^{19,20}

Semptomların şiddeti PS'nin derecesi ile ilişkilidir. Siyanoz, doğumda mevcut olabilir ya da daha geç infant dönemi boyunca veya çocukluk çağında PS'nin artmasına bağlı olarak gözlenebilir. Tipik olarak altı hafta ile altı ay arasında siyanoz fark edilir. Fark edildiğinde muköz membranlarda, ağız ve tırnak uçlarında gözlenir. Efor dispnesi, çömelme ve hipoksik nöbetler oluşabilir. Çocukluk çağı sırasında anemi veya enfektif endokardit gibi üzerine binen bir hastalık olmadığı sürece konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkmaz. Sürekli siyanozu sahip hastalarda el ve ayak parmaklarında

çomaklaşma (altı aylıktan önce oldukça seyrek) görülür. Sağ ventrikül aktivitesinin arttığı gözlenir. Sol orta sternum sınırında sistolik bir tril palpe edilebilir. Aorta kaynaklı ejeksiyon klik işitilebilir. İkinci kalp sesi sadece aortik komponente ait olarak tek işitilir. Pulmoner kapaktan kaynaklanan 3–5/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü sternumun sol kenarında 2–4. interkostal aralıklar arasındadır ve sol omuza yayılır. Sağ ventrikül çıkış yolu darlığı arttıkça üfürüm hafifler ve kısalmır. Nadiren PDA mevcudiyetinde siyanotik yenidoğanlarda sürekli üfürüm alınabilir (pulmoner atrezi ile birlikte olan FT) ^{13,16,21,22}

Elektrokardiyografi bulguları; genelde frontal QRS aksı +120 ile +180° arasındadır. Sağ ventrikül hipertrofisi ve sıklıkla sağ atriyum genişlemesi bulguları vardır. ^{8,13}

Göğüs radyografisinde; Kalp büyük değildir, sağ ventrikül hipertrofisi nedeniyle apeks yukarı kalkmıştır. Buna tahta pabuç görünümü adı verilir. Sağdan sola şant nedeniyle pulmoner artere ve akciğere giden kan azaldığı için, pulmoner konus çökük ve akciğer damarlanması azalmıştır. Hastaların yaklaşık % 25'inde sağ arkus aortada bulunduğu için sağ üst kontur belirgin olabilir. ²⁸

Ekokardiyografide; PS'nin yeri ve derecesi, VSD, aortanın dekstrapozisyonu, sağ ventrikül hipertrofisi saptanır. Ek anomali araştırılır.

Kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografide; sağ ventrikül ve aort basınçlarının eşit olduğu görülür, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve pulmoner arter yatak görüntülenir, aort anatomisi, koroner arterler ve VSD gösterilir, aortada oksijen saturasyonunun düşüklüğü (% 75–85) belirlenir. ¹⁹

Prognoz ve komplikasyonlara baktığımızda; Siyanozu ciddi olanlarda gelişme geriliği ve hipoksik nöbetler gelişebilir. Siyanozu sekonder polisitemi meydana gelir. Demir eksikliği anemisi yönünden hastaların izlenmesi gerekir. Subakut bakteriyel endokardit nadir bir komplikasyondur. Beyin apsesi ve serebrovasküler olaylar seyrek olmakla beraber oluşabilir. Pıhtılaşma bozukluğu, uzun süren siyanozun geç bir komplikasyonudur. Ameliyat yapılamayan vakaların çok büyük bir bölümü hipoksi ve enfektif endokardit gibi nedenlerle çocukluk yıllarında kaybedilir. ²⁵

Tedavide: siyanozu çok şiddetli olan bir yenidoğanda prostaglandin uygulanması, cerrahi yapılanaya kadar duktusun açık tutulması için yararlı olacaktır. Hematokrit ve hemoglobin değerleri takip edilmeli ve demir eksikliği anemisi,

dehidratasyona ve olasılıkla trombolitik komplikasyonlara neden olan ateş veya başka hastalıklar acilen tedavi edilmelidir. Bir infanttaki hipoksik ataklar başlangıçta dizgöğüs pozisyonuna getirilerek, yüksek konsantrasyonda oksijen ve morfin sülfat uygulanarak tedavi edilmelidir. Eğer asidoz varsa ve hemen düzelmeyorsa intravenöz sodyum bikarbonat ve bir alfa-adrenerjik agonist verilmelidir. Hipoksik atakların önlenmesinde propranolol yararlı olabilir. Fallot tetralojisinde dijital preparatlarının ve diüretiklerin yeri ve yararı yoktur. Özellikle sistemik-pulmoner arter şantı olanlarda bakteriyel endokardit ciddi bir komplikasyondur. Beyin apsesi gelişebilir. Erken tanı ve iyi tedavi sekel olasılığını azaltır.^{13,21}

Siyanotik nöbetleri olan olgularda derhal cerrahi, uygun olan olgularda 6 ay – 1 yaş civarında cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi pulmoner arter yapısı uygun olan hastalarda tam ve kütatif olarak bir seferde yapılır (VSD onarımı, infundubulumdaki hipertrofik bölgenin rezeksiyonu, valvüler anulus ve pulmoner arterin desteklenmesi).¹⁹ Pulmoner arter gelişimi iyi olmayan hastalarda ilk basamakta aorta – pulmoner arter arasına şant ameliyatı yapılması gerekir.

2.2.2. Büyük Arterlerin Transpozisyonu (BAT)

Büyük arterlerin transpozisyonu (BAT) tam veya düzeltilmiş olabilir. Tam transpozisyon; basit transpozisyon veya atriyo-ventriküler (AV) konkordans ve ventrikülo-arteriyel (VA) diskordans (pulmoner arter sol, aorta sağ ventrikülden orijin almaktadır) ile seyreden anomali olarak tanımlanır. Düzeltilmiş transpozisyonda ise AV ve VA diskordans mevcuttur. Sağ atriyum morfolojik sol ventriküle, sol atriyum ise morfolojik sağ ventriküle açılırken, pulmoner arter sol, aorta sağ ventrikülden orijin almaktadır.^{23,24} Normalde aorta arkada ve pulmoner arterin sağında yer alırken, transpozisyonda önde ve pulmoner arterin sağında yer alır. Tam BAT’ da yaşam ancak iki dolaşım arasında bir karışım olması ile mümkündür. Ventriküler septal defekt, ASD, PDA gibi bağlantılardan hiçbiri yoksa yaşam söz konusu olamaz. Yenidoğan bebeklerde en sık görülen siyanozlu lezyondur. Büyük arter transpozisyonu diyabetik anne çocuklarında ve erkeklerde 3:1 oranında daha fazla görülür.^{8,13}

Kliniğinde, doğumda siyanoz mevcuttur. Dispne ve beslenme güçlüğü ile birlikte konjestif kalp yetersizliğinin (KKY) bulguları, yenidoğan dönemi boyunca gelişir. Büyük arter transpozisyonlu hastada sağ ventrikül, sistemik ventrikül

fonksiyonunu görür. Bu yüzden prekordiyumun palpasyonunda altta yatan sağ ventrikül hipertrofisi ve hiperdinamisini gösteren güçlü parasternal vuru alınır. İkinci kalp sesi tek ve şiddetlidir. Ventrikül septumu normal olan infantlarda üfürüm yoktur. Ventriküler septal defekt olduğu zaman pansistolik üfürüm sol alt sternal kenarda duyulur. Şiddetli arteriyel hipoksemi, asidoz ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Hipoksemi oksijen inhalasyonu ile düzelmez. Nadiren hipoglisemi ve hipokalsemi olabilir. Kompleks transpozisyonlu hastaların fizyolojik durumu fallot tetralojisine benzer. Düzeltilmiş BAT'lı hastalar, ek anomali yoksa asemptomatiktir. Ancak yaşamın ilk haftalarında ilave defektli hastaların çoğu; VSD+PS veya geniş VSD sonucu olarak siyanoz ile semptomatik hale gelirler.^{25,26}

Elektrokardiyografi bulguları; hastanın yaşına, VSD'nin varlığına, varsa PS'nin derecesine göre değişir. Sağ aks sapması vardır. Yaşamın ilk birkaç gününden sonra sağ ventrikül hipertrofisi mevcuttur. Geniş VSD, PDA veya pulmoner obstrüktif hastalık durumlarındaki sol ventrikül hipertrofi neticesi kombine ventriküler hipertrofi gözlenebilir.^{26,27}

Düzeltilmiş BAT'da, sol prekordiyal derivasyonlarda Q dalgası bulunmaması ve sağ ventrikül hipertrofi bulguları olmaksızın V4R ve V1'de Q dalgası bulunması tipiktir. Değişik derecelerde AV blok yaygındır. Atriyal aritmi ve Wolf Parkinson White Sendromu olabilir.^{13,25}

Göğüs radyografisinde; kalp büyük, akciğer damarlanması artmıştır ve pulmoner konus çökük değildir. Ayrıca büyük damarların tam ön-arka pozisyonda olmasından ve hipoksi nedeniyle timus hipoplazisi bulunduğu için, bu hastalarda kalp sapı da denilen üst mediasten dardır. Kalbin görünümü yatay yerleşimli ve oval olduğundan "yan yatmış yumurta" ya benzetilmektedir.²⁸

Ekokardiyografide; öndeki büyük damarın innominate, karotid ve subklavian arterlere; arkadaki büyük arterin ise sağ ve sol pulmoner arterlere dallandığını göstererek tanı koydurur. Pulmoner stenoz, VSD ve ASD iki boyutlu Eko ile rahatça görülebilir.

Sağ ve sol ventrikül anjiyokardiyografilerinde büyük damarların yanlış ventriküllerden çıktığı gösterilir ve diğer kalp anomalileri dışlanır. Her iki ventrikül basınçlarının ölçümü de cerrahi yaklaşımın belirlenmesi açısından önemlidir.^{8,13}

Tedavi ve prognozunda; kalp yetersizliği ve asidoz genel kuralları içinde düzeltilmelidir. Yenidoğan döneminde duktusu açık tutmak için intravenöz olarak prostaglandin kullanılabilir. İki dolaşım arasındaki karışımın, sadece PFO ile olduğu vakalarda acilen balon atriyal septostomi yapılarak yeterli karışım sağlanmalıdır. Bu gruptaki vakalar tedavi edilmezlerse % 90'ı ilk altı ayda, % 98'i iki yaşın altında kaybedilir. Büyük arter transpozisyonu hastanın yaşına, VSD ve PS olup olmamasına göre değişik ameliyat teknikleri uygulanmaktadır. Pulmoner arter darlığı olmayan yenidoğan bebeklerde tercih edilen ameliyat arterial switch'dir. Daha büyük çocuklarda atriyum içine yerleştiren bir perikard yaması ile pulmoner ven kanı sağ ventriküle, sistemik ven kanı da sol ventriküle yönlendirilir (atrial switch). Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir. Pulmoner darlığı olan hastalarda Rastelli tipi ameliyatlar önerilir.^{13,27}

2.2.3. Pulmoner Atrezi (PA)

Pulmoner atrezi, VSD veya intakt ventriküler septumla birlikte görülebilen, nadir ancak morfolojik özellikleri çok değişken olabilen kompleks bir doğuştan kalp anomalisidir.²⁹

Pulmoner atrezi ve VSD birlikteliğinde; sağ ventrikül çıkışı tümüyle aortaya olur. Pulmoner kan akımı PDA veya aorta- pulmoner kollateral dolaşım ile gerçekleşir.

İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi; nadir görülür. Sağ ventrikül belirgin şekilde hipoplastiktir. Sağ atriyum basıncı yükselir ve kan foramen ovale yolu ile sol atriya geçer. Burada pulmoner venöz kanla birleşerek sol ventrikül ve aortaya pompalanır. Pulmoner akımın tek yolu PDA'dır.

Kliniğinde; PA ve VSD birlikteliğinde bulgular FT'nin ciddi formuna benzer. Siyanoz doğumdan sonraki ilk saatler ya da günler içinde gözlenir. Tetralojideki sistolik üfürüm yoktur. Birinci kalp sesini genişlemiş aort köküne bağlı ejeksiyon klik izler. İkinci kalp sesi orta şiddette ve tektir. Tüm prekordiyumda PDA veya bronşiyal kollateral dolaşıma bağlı devamlı üfürüm duyulabilir. Pulmoner atrezi ve ventrikül septumu normal olan yenidoğan bebeklerde duktus arteriyozusun kapanmaya başladığı ilk saatler ya da günlerde siyanoz belirginleşir. Tedavi edilmezse hastaların çoğu kaybedilir. Ciddi siyanoz ve solunum sıkıntısı vardır. İkinci kalp sesi tek ve şiddetlidir. Üfürüm sıklıkla işitilmez. Fakat bazen duktal akıma bağlı devamlı üfürüm duyulabilir.

Elektrokardiyografide; VSD ile olan pulmoner atrezide sağ ventrikül hipertrofi bulguları; normal ventrikül septumu durumunda 0 ile 90° arasında frontal QRS aksı, sağ atriyal genişleme, sol ventrikül üstünlüğü veya hipertrofisi saptanır.⁸

Göğüs radyografisinde; PA ve VSD' de pulmoner kan akımının derecesi ile değişiklik göstermek üzere kalp küçük veya çok geniştir. Sağlam ventrikül septumu ve pulmoner atrezide akciğer vaskülaritesi azalmış, kalp değişik boyutlardadır.^{8,13}

Ekokardiyografide; kalın sağ ventrikül duvarı, atrezik pulmoner kapak, Doppler eko ile pulmoner kapaktan dışa akım olmadığı gösterilir. Sağ ventrikül ve triküspid kapak anulus boyutları ölçülebilir.

Oksijen saturasyon verilerinde atriyum düzeyinde sağ-sol şant belirlenir. Sağ ventrikül basıncı genellikle sistolik sol ventrikül ve aorta basıncını geçer. Sağ ventrikül anjiyografisinde triküspid kapak ve kavite hipoplazisi görülür ve en önemlisi, sağ ventrikül sinüzoidleri ile koroner arter bağlantıları görüntülenebilir.⁸

Prognoz, duktus aracılığı ile sağlanan pulmoner dolaşıma bağlıdır. Cerrahi girişim yapılmayan vakaların iki aydan fazla yaşamaları genellikle olanaksızdır. Tedavide amaç öncelikle duktusu açık tutmaktır. Bu nedenle cerrahi girişime kadar prostaglandin E1 infüzyonu yapılmalıdır.¹³ Ventriküler septal defekt ile olan pulmoner atrezili olguların tedavisinde uygun olgularda transkateter yolla duktusa stent yerleştirilmesi cerrahiye tercih edilebilecek güvenli ve etkili bir girişimdir. Cerrahi olarak aort ve pulmoner arter arasına yapay bir bağlantının (örneğin Blalock – Taussig şantı ya da santral şant) yapılabilir.³⁰ Buna karşın intakt ventriküler septumlu pulmoner atrezide sağ ventrikül volümü yeterli olan uygun olgularda transkateter valvotomi veya valvüloplasti cerrahiye tercih edilebilecek güvenli ve etkili bir girişimdir. Sağ ventrikül esnekliğindeki yetersizlik nedeniyle sağ atriyum kanının büyük kısmı sol atriyuma yönlendiği, olgularda duktusa stent yerleştirilmesi ya da şant ameliyatı yapılması gerekir.^{8,13}

2.2.4. Triküspit Atrezisi (TA)

Triküspit atrezisi sağ atriyum ile sağ ventrikülü birbirinden ayıran triküspit kapağın yokluğu veya kaynaşması ile karakterize SDKH'dır. Sağ atriyumdan sağ ventriküle kan akımı olmamaktadır. Sonuç olarak sağ ventrikül küçük kalır ve tam olarak gelişemez. Sıklıkla PDA, VSD, sağ ventrikülün gelişim geriliği, sol ventrikülün

hipertrofisi ile birlikte bulunur. Vakaların hayatta kalması atriyumlar ve ventriküller arasında bir delik bulunmasına bağlıdır. Böylece sağ atriyuma geri dönen oksijenden fakir venöz kan iki atriyum arasındaki delikten sol atriyuma geçer. Burada kan akciğerden gelen temizlenmiş oksijenden zengin kan ile karışır. Bu oksijenden fakir kan karışımının çoğu sol ventriküle geçer ve aort ile vücuda taşınır. Sol ventrikülde kalan kan, iki ventrikül arasındaki delik ile küçük olan sağ ventriküle geçer ve buradan pulmoner arter ile tekrar akciğere pompalanır.³¹

Klinik belirtilerin çıktığı yaş ve başvuru bulguları birincil olarak VSD'nin boyutları ile ilişkilidir ve pulmoner kan akımına bağlıdır. Triküspit atrezisine özgü tipik oskültasyon bulgusu yoktur. Muayenede küçük VSD'ye ait sternum sol alt kenarında yüksek perdeli bir üfürüm, sıklıkla eşlik eden tril ve siyanoz saptanır. İkinci kalp sesi sıklıkla tektir. Hastalarda siyanoz, polisitemi, kolay yorulma, efor dispnesi ve nadiren hipoksi nöbetleri meydana gelir.^{8,13,32}

Tipik EKG özellikleri; frontal planda QRS aksının superior ve sola kayması, sağ atriyal hipertrofi, sağ ventrikül kuvvetlerinin belirgin azalması veya yokluğu, sol ventrikül hâkimiyetidir.³³

Göğüs radyografisinde VSD'nin boyutuna bağlı olarak pulmoner vaskülarite azalmış, normal ya da artmış olabilir, kalp normal veya hafif büyüktür. Ön-arka pozisyonda sağ atriyum genişlemiştir.

Ekokardiyografide; küçük veya hipoplazik sağ ventrikül, büyümüş sol ventrikül ve triküspit kapağın atrezik yapısı görülebilir. Ayrıca VSD'nin genişliği ve pulmoner akım değerlendirilebilir. Renkli Doppler ile kan akımının atrezik triküspit kapak yerine geniş bir ASD yolu ile sol atriyuma, buradan sol ventriküle geçtiği saptanabilir.

Kateterizasyonda sağ atriyumdan sağ ventriküle geçilemez. ASD yolu ile sol atriyum ve sol ventriküle girilir. Anjiyokardiyografide sağ atriyum veya vena cava inferiora verilen opak maddenin sol kalp ve VSD yolu ile sağ ventrikül ve pulmoner arterleri doldurduğu görülür.²⁷

Pulmoner kan akımının azaldığı vakalarda tedavi, acil cerrahi girişimdir. Duktus arteriyozusun kapanması ile 2-3 haftalık yenidoğanda ciddi hipoksi hecmeleri gelişir. Prostaglandin E1 infüzyonu, duktusun açık kalmasını sağlayarak hipoksiyi azaltır. Yenidoğan döneminde interatriyal karışım sadece küçük bir patent foramen ovale ile sağlanıyorsa, balon atriyal septostomi yapılmalıdır. Aortapulmoner şantlar palyatif

olarak denenebilir. Hasta 3-4 aylık olduğunda vena kava superior - sağ pulmoner arter anastomozu (Glen operasyonu) yapılabilir. İkinci aşamada hasta 2-3 yaşına ulaştığında vena kava inferior ile pulmoner arter arasına kapaksız bir kondütle anastomoz yapılır ve ASD kapatılır (Fontan operasyonu). Pulmoner arter akımının arttığı büyük arter transpozisyonu ile birlikte kalp yetersizliği gelişen vakalarda, pulmoner kan akımını azaltmak amacıyla palyatif olarak yenidoğan döneminde pulmoner arterin bantla daraltılması, hem bebeğin kalp yetersizliğinden kurtulmasını sağlayacak hem de daha sonraki kava- pulmoner anastomoz ameliyatının yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.^{13,27}

2.2.5. Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi (TAPVDA)

Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi tüm doğuştan kalp hastalıklarının sadece % 1,5-3'de gözlenen oldukça nadir bir anomali tipidir. Sıklıkla diğer DKH'ları heterotaksi sendromları ile birlikte gözlenir. Bu anomalide pulmoner ven ile sol atriyum arasında direkt bağlantı bulunmaz. Anormal drenaj sistemik venlere ya da direkt sağ atriyum içine olmaktadır. Pulmoner venlerin drene olduğu tarafa bağlı olarak; defekt başlıca suprakardiyak, kardiyak, infrakardiyak, miks tip olmak üzere dört ayrı formda görülmekte olup bu tipler arasında en fazla suprakardiyak tip (% 45) gözlenir.^{25,34,35}

Suprakardiyak tip; ortak pulmoner venöz sinüs drenajı sol vertikal ven ve sol innominat ven yoluyla sağ vena kava superiora açılır. Kardiyak tip; ortak pulmoner venöz sinüs drenajı koroner sinüs yoluyla veya pulmoner venler ayrı ayrı sağ atriyuma açılırlar. İnfrakardiyak tip; ortak pulmoner venöz sinüs drenajı portal ven, duktus venozus, hepatik ven veya vena kava inferiora olur. Pulmoner venöz dönüş obstrüksiyonu sıklıkla değişik derecelerde olabilir, en sık infrakardiyak tipte görülür.^{25,36} Mikst tip; diğer tiplerin kombinasyonudur.

Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi bulunan hastalarda temel olarak hayatın idamesi için PFO veya ASD doğum sonrası gereklidir. Klinik bulgular; interatriyal komünikasyonun genişliği, pulmoner venöz obstrüksiyonun derecesi ve pulmoner vasküler rezistansa göre değişiklik gösterir. Doğum sonrası yaşamın ilk birkaç haftasından itibaren genellikle TAPVDA bulunan bebekler kardiyomegali, artmış pulmoner kan akımı ve orta derecede siyanoz ile karşı karşıya kalırlar. Hastalarda daha

sonradan takipne, tekrarlayan ciddi pulmoner konjesyon atakları, gelişme geriliği ve hepatomegali tabloya eklenir. Fizik muayenede sol sternal kenar boyunca sistolik ejeksiyon üfürümü, sol alt sternal kenarda triküspit kapaktan geçen akıma bağlı middiyastolik üfürüm duyulur. İkinci kalp sesi geniş, sabit ikilenmiş olarak işitilir. Üçüncü ve dördüncü kalp sesi duyulabilir.^{27,34}

Elektrokardiyografide; ikinci veya sağ prekordiyal derivasyonlardaki uzun sivri P dalgası sağ atriyal genişlemesinin karakteristik sabit bir bulgusudur. Sağ aks deviasyonu olağandır. Sağ ventrikül hipertrofisi her zaman mevcuttur.³⁷

Göğüs radyografisi; kardiyomegali ve pulmoner vasküler gölgelerde artma saptanır. Suprakardiyak tipte pulmoner venler sol atriya dökülmek yerine, bir kese halinde birleşip kalbin sol üst kenarından yukarıya doğru giderek, sol innominat venle birleştiği için sol üst kontur belirginleşir. Innominate ven de vena kava superiora döküldüğü için vena kava superior genişler ve sağ üst konturu belirginleştirir. Böylece kalp gölgesi üzerinde her iki tarafta da şişkinlik görülür. Bu görünüme "kardan adam görünümü" veya "8 görünümü" adı verilir. Pulmoner venöz obstrüksiyonu olanlarda kalp gölgesi normal veya hafif genişken, akciğer alanlarında pulmoner ödem bulguları ortaya çıkar.^{25,28}

Ekokardiyografi; pulmoner venlerin sol atriya drene olmadıkları, bazı olgularda ise pulmoner venlerin drenaj yolları gösterilir.²⁷

Kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografi; anormal bağlantı düzeyinde oksijen satürasyonunda artış vardır ve kalbin her iki tarafındaki diğer odacıklarda benzer satürasyonlar görülür. Pulmoner arter basıncı değişik derecelerde yükselir, fakat belirgin pulmoner venöz veya vasküler obstrüksiyon varsa sistemik basıncı aşabilir.²¹

Gelişen kalp yetersizliği ve pulmoner ödem tedavi edilir. Oksijen uygulaması, diüretikler, bazen ventilatör ile solunuma yardım gerekebilir. Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi bulunan hastalarda hayatın ilk yıllarında cerrahi girişim olmaksızın yaşamın devamı son derece nadirdir ve genellikle geniş bir ASD ile sağlanır. Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi tanısı alan ciddi yetersizlik ve siyanoz bulunan bebeklerde tanıyı takiben acil olarak ameliyat gereklidir. Operasyonda asıl amaç ortak pulmoner venöz trunkus ile sol atriya arasında kan akımını sağlayacak bir anastomoz yapmak sol sağ kalp arasındaki şanta yol açan defekti kapatmaktır.

Operasyon sonrası sonuçlar genelde yüz güldürücü olmakla birlikte ölüm oranları değişik literatürlerde % 2–20 arasında farklılık göstermektedir.^{13,34,38}

2.2.6. Trunkus Arteriyozus

Trunkus arteriyozusta tek bir arteriyel gövde kalpten çıkar ve sistemik, pulmoner, koroner dolaşımını sağlar. Geniş perimembranöz bir VSD direkt trunkusun aşağısında mevcuttur. Trunkal kapak biküspid, triküspid veya quadriküspid olabilir ve sıklıkla yetersizdir.

Bu anomali Collet ve Edwards'ın sınıflamasına göre dört tipte tanımlanır. Pulmoner kan akımı I. tipte artmış, II. ve III. tipte normal, IV. tipte ise azalmıştır. Koroner arter anomalileri siktir ve yüksek operatif mortaliteye neden olur. Hastaların % 30'unda sağ aortik ark, % 10'unda ise kesintili aortik ark görülür. % 33 hastada hipokalsemiyle birlikte Di George Sendromu kanıtları mevcuttur.

Doğumdan hemen sonra siyanoz görülebilir. Birkaç gün ya da hafta içinde konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkar. Beslenmeyle birlikte nefes darlığı, büyüme geriliği ve sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları infantlarda sıklıkla mevcuttur. Diyastol sırasında trunkustan pulmoner artere yönelen kan çok geniş bir nabız basıncına neden olur. Kalp kuvvetli birinci ve ikinci kalp sesleri ile hiperdinamiktir ve hemen daima bir aort ejeksiyon kliği duyulur. Semilunar kapakta akım artışına bağlı olarak genellikle sternum sol ya da sağ kenarında 2–3/6 şiddetinde bir sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur, ancak eğer trunkus kapağında darlık bulunursa üfürümün şiddeti 4/6 olabilir ve tril de bulunabilir. Trunkus kapağında yetersizlik varsa erken, yüksek tizde diyastolik üfürüm ve pulmoner kan akımını arttırdığında diyastol ortasında rulman duyulabilir. Darlık ve yetersizlik bir arada olduğunda karakteristik öne-arkaya (çamaşır makinesi) üfürümü vardır. Pulmoner damar direnci yükselen büyük çocuklarda derinleşen siyanoz, polisitemi ve parmaklarda çomaklaşma görülebilir.^{8,25}

Elektrokardiyografide; kombine ventriküler hipertrofi vakaların % 70'inde vardır.²⁵

Göğüs radyografisi; orta derecede kardiyomegali, ana pulmoner arter segmentinin düz veya konkav olması ve sağ aort arkusu ile birlikte kalbin konfigürasyonu oturan ördeğe benzetilmiştir.³⁸

Ekokardiyografide; geniş bir VSD trunkal kapağın direkt altında izlenir. Tek, geniş ve büyük bir arter kalpten ayrılır. Trunkus arteriyozusun tipleri belirlenebilir. Pulmoner arterlerin boyutları tespit edilebilir.²⁵

Kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografi; kateter genellikle trunkus arteriyozustan pulmoner arterlere geçer. Amaç pulmoner damar yatağını görüntülemek, pulmoner direnci değerlendirmektir. Sistolik basınçların eşitlendiği her iki ventrikül düzeyinde sağ-sol ve sol-sağ şantlar oluşur.⁸

Prognoz, pulmoner akım örüntüsüne bağlı olarak değişkendir. Genellikle ameliyat edilmeyen vakaların % 75'i ilk 3-12 ayda kalp yetersizliği ile kaybedilir. Cerrahi girişim, pulmoner damar hastalığı gelişmeden, ilk üç dört ay içinde yapılmalıdır. Kalp yetersizliği tedavisi ve enfektif endokardit profilaksisi uygulanır. Düzeltme ameliyatı (Rastelli) her trunkus vakasında var olan VSD'nin kapatılmasını ve sol ventrikül çıkışının trunkusa açılmasını sağlayan bir ameliyattır.¹³

2.2.7. Tek Ventrikül

Tek ventrikül, mitral ve triküspit kapakların veya ortak AV kapağın tek bir ventriküle açıldığı anomalidir.¹³ Hastalar ventrikül tipi, AV kapakların durumu, büyük damar patolojileri yönünden incelenir. Sol ventrikül tipi % 65-78 vakada izlenirken, % 10-15 vakada sağ ventrikül tipi izlenir. % 10-20 vakada hem sağ hem sol ventrikül özelliği gösteren ventrikül tipi saptanır. Hastaların büyük bir kısmında büyük arterlerin malpozisyonu, nadir hastada normal ventrikül büyük arter ilişkisi gözlenir. Tek ventriküllü hastalarda ventrikül sistolik fonksiyonu, hem pulmoner hem de sistemik dolaşımı sağlar. Başlangıçta normal olan ventrikül fonksiyonu, basınç, volüm yükü ve eşlik eden patolojilerin etkisiyle bozulur.³⁹

Tek ventriküllü hastalarda en önemli semptom, doğumdan sonra izlenen siyanozdur. Bunun yanında ilerleyen dönemlerde, senkop, büyüme geriliği, egzersiz intoleransı gibi nonspesifik yakınmalar da izlenebilir. Pulmoner stenozun olmadığı vakalarda, hafif siyanoz vardır. İkinci kalp sesi şiddetli ve dar, çift işitilir. Üçüncü kalp sesi ve kısa middiyastolik rulman duyulur.^{13,39}

Elektrokardiyografisinde; alışılmışın dışında tüm prekordiyal derivasyonlarda benzer QRS kompleksleri ile ventriküler hipertrofi paterni ve anormal Q dalgaları gözlenir. Birinci veya ikinci derecede AV blok olabilir. Aritmiler meydana gelebilir.²⁵

Göğüs radyografisinde; pulmoner kan akımının arttığı durumlarda kardiyomegali ve pulmoner vaskülarite artmıştır. Pulmoner kan akımı normal veya azalmış olduğu vakalarda kalp boyutları normal ve pulmoner vaskülarite normal veya azalmıştır.²⁵

Ekokardiyografi tanı koydururken, kalp kateterizasyonu ve anjiyokardiyografi kompleks malformasyonları göstermek için gerekebilir.¹³

Anatomik özellikler dikkate alınarak yapılan takip çalışmalarında; çift girişli sol ventrikül, büyük arter transpozisyonu ve hafif derecede pulmoner darlık varlığında prognozun daha iyi olduğu bulunmuştur.^{39,40} Vakaların hemen yarısı ilk yaş içinde kaybedilir. Tıbbi tedavi olarak kalp yetersizliği tedavisi uygulanır. Hastalara mutlak şekilde enfektif endokardit profilaksisi yapılır. Aortopulmoner şant, pulmoner artere band yerleştirilmesi anatomik yapıya göre uygulanacak palyatif girişimlerdir. Düzeltici cerrahi yöntemler olarak, önce kavapulmoner anastomoz, daha sonra Fontan operasyonu ve modifikasyonları gerçekleştirilmektedir. Fontan ameliyatı ile sistemik venöz kan akımının direk pulmoner artere gitmesi sağlanır. Ventrikül ise yalnızca aorta kan gönderir.^{13,39}

2.2.8. Hipoplastik Sol Kalp

Sol ventrikül küçük ve fonksiyonsuzdur. Sağ ventrikül hem pulmoner hem de sistemik dolaşımı sağlar. Kalbin sol yarısının az gelişmişliğine ek olarak, aorta veya mitral kapaklarda atrezi ve çıkan aortada hipoplazi vardır. Kan ASD'den geçer veya dilate foramen ovale aracılığıyla kalbin solundan sağına geçer burada sistemik venöz kan ile karışır.⁴¹

2.2.9. Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül (DORV)

Hem aort hem pulmoner arter sağ ventrikülden çıkar. Aort genellikle pulmoner arterin sağındadır. Aortik ve pulmoner kapaklar aynı seviyededir. Konal septum aortik ve pulmoner arterler arasında bulunmaktadır. Ventriküler septal defekt, sol ventrikülün tek çıkışıdır.⁴¹

2.3.Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıklarında Hematolojik Sorunlar

2.3.1.Sekonder Eritrositoz

Doğuştan siyanotik kalp hastalıklarında, kronik siyanoza karşı adaptasyon gelişir. Dokuların oksijen düzeyinin düşmesi nedeniyle böbreklerden eritropoetin salınımı uyarılır.^{42,43} Eritropoetin salınımının artışı ise kemik iliğinden eritrosit üretimini artırır ve sekonder eritrositoz gelişir. Sekonder eritrositoz hipoksinin şiddeti ile orantılıdır. Oksijen düzeyi düşük olan hemoglobin, bu uyum mekanizması sayesinde artmış hemoglobin sayısı ile kompanse edilmeye çalışılır. Azalmış oksijen seviyesine karşı geliştirilen bir diğer adaptasyon ise, düşük arteriyel oksijen basıncı ile hemoglobin oksijen dissosiasyon eğrisinin sağa kaymasıdır. Bu şekilde hemoglobinin oksijene olan ilgisi azalır ve dokulara oksijen bırakması kolaylaşır.⁴⁴

2.3.2. Hiperviskozite

İnsan vücudunda dolaşan kan, dokulara besin ve oksijen taşıma görevini yerine getirirken etkili faktörler yalnızca kalbin pompalama ve damarların ileti işlevleri değildir. Bugüne kadar kalbin ve damarların işlevleri üzerinde çok durulmuş olmakla birlikte 30 yıl içindeki çalışmalar kanın söz konusu işlevini yerine getirmesinde ve kan akımının uygun koşullarda sağlanabilmesinde kanın akışkanlık özelliklerinin de son derece önemli olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin; kanın şekilli elemanlarının kapillerlerden geçişini sağlayan kuvvet, perfüzyon basıncı olmakla birlikte hücrelerin şekil değiştirme yetenekleri de kolaylaştırıcı önemli bir etkidir. Perfüzyon basıncının düşmesi ya da hücrelerin sertleşip şekil değiştirmekte zorluk çekmeleri kapillerlerin tıkanmasına yol açabilir. Bu nedenle kanın akışkanlık özelliklerinin ve damar duvarı ile etkileşiminin incelenmesi dolaşım problemlerinin altında yatan nedenlerin anlaşılmasında faydalı ve açıklayıcı olabilir.

Bu hastalarda görülen artmış viskozite, sekonder eritrositozun beklenen bir sonucudur. Fakat buradaki artmış viskoziteyi, yalnızca artan eritrosit sayısı ile açıklamak doğru değildir. Viskoziteyi etkileyen dört temel etkeni (eritrositlerin şekil değiştirme özelliği, eritrosit agregasyonu, plazma viskozitesi, hematokrit) herhangi bir şekilde etkileyen tüm faktörler kan viskozitesini de etkiler. Bu nedenle eritrosit kitlesi ve morfolojisi, kanın şekilli elemanlarının agregasyon özellikleri, kanın şekilli

elemanlarının dağılımı, sıcaklık, yüzey gerilimi ve endotel bütünlüğü, kan viskozitesini etkileyen nedenlerden bazılarıdır.^{4,45} Eritrosit kitlesi ve eritrositlerin morfolojisi viskoziteyi etkileyen en önemli iki faktördür.^{46,47} Siyanotik hastalarda doku oksijenasyonunu arttırmak için ortaya çıkan sekonder eritrositoz, artmış eritrosit kitlesi nedeniyle viskozitenin de artmasına neden olur. Bunun yanında demir eksikliği siyanotik hastalarda sık görülen bir durumdur. Düşük miktar demir içeren bir eritrosit hacmini kaybederek, mikrosferosite dönüşür, bikonkav yapısını kaybeder. Bikonkav yapısını kaybeden eritrositin bükülebilirliği, dolayısı ile akışkanlığı azalır ve agregasyona eğilimi artar.⁴⁶ Demir eksikliği ve sekonder eritrositoz siyanotik hastalarda kanın akışını zorlaştırarak, kapiller düzeyde doku perfüzyonunun bozulmasına neden olur.^{48,49} Hastalarda hiperviskozite semptomları olan; baş ağrısı, tekrarlayan sinüzit, görme bozuklukları, güçsüzlük, kas ağrıları ve yorgunluk gibi bulgular bozulmuş olan doku perfüzyonu nedeniyle ortaya çıkabilir.^{49,50} Ayrıca tromboz nedeniyle gelişen serebrovasküler olaylar (inme, geçici iskemik atak...) ve miyokard enfarktüsü gibi mortalitesi ve morbiditesi yüksek durumlara da neden olabilir.⁴ Hastalarda hiperviskozitenin semptomlarını değerlendirmek amacıyla iyi bir öykü alınmalı ve ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır.

Doğumsal siyanotik kalp hastalıklarında, ideal hematokrit değerini gösteren bir çalışma yoktur. Çocuklarda özellikle yaş küçüldükçe bu belirsizlik artar. Hiperviskozitenin, hastalarda semptomatik olması durumunda, bu gün için kabul gören genel yaklaşım, hematokrit değerini % 65'in altına düşürmeyi amaçlayan hidrasyon ve hastanın cerrahi olarak oksijenasyonunun artırılması. Flebotomi zorunlu olmadıkça önerilmemektedir.^{51,52} Flebotomi yapılan hastalarda eritrosit kitlesi ile birlikte önemli miktarda demir de vücuttan uzaklaştırılmış olur. Demir eksikliği ise kemik iliğinde üretilen eritrosit morfolojisini bozarak kan viskozitesinin artmasına ve mikro dolaşımın bozulmasına neden olur.^{53,54} Bu etkileşimler nedeni ile flebotominin zamanlaması ve endikasyonları konusunda kesin bir fikir birliği oluşmamıştır.

Siyanotik doğuştan kalp hastalarında tüm bu nedenler gözden geçirildiğinde, birbirinden farklı ancak doğrudan ya da dolaylı olarak birbirini etkileyen birçok faktörün demir eksikliğini etkilediği görülmektedir. Bu nedenle siyanotik hastalarda demir eksikliğinin yönetimi oldukça kaotik bir durum oluşturmaktadır.

2.3.3. Demir Eksikliği

Demir eksikliği, SDKH'da sık görülen bir bulgudur.¹⁶ Öncelikle hipoksi nedeniyle artan eritropoetin, kemik iliğinden eritrosit üretimini uyararak sekonder eritrositoza neden olur. Artan eritrosit üretimi ile birlikte, demirin aşırı kullanımı bir süre sonra demir depolarının tükenmesine ve demir eksikliği gelişmesine neden olur. Sekonder eritrositozun ağırlaştığı semptomatik olduğu sorunlu durumlarda ise hastalar flebotomi ile tedavi edilirler. Flebotomi, vücuttan eritrosit hacmi ile birlikte önemli miktarda demirin de uzaklaşmasına neden olur. Hastaların izlemlerinde tekrarlayan flebotomiler yapılması demir depolarının tükenmesine neden olur.

Hemostaz bozuklukları nedeniyle siyanotik doğuştan kalp hastaları kanamaya eğilimlidir. Epistaksis ve hemoptizi bu hastalarda sık görülen bulgulardır. Her türlü kanama, eritrosit ve dolayısı ile demir kaybına da neden olur. Siyanotik doğuştan kalp hastalarında, demirin aşırı tüketimine ve kaybına neden olan tüm bu faktörlerin sonucu olarak demir eksikliği anemisi sık görülen bir bulgudur.

2.4. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği, hemoglobin yapımını engellemeyecek ölçüde vücut demirinin eksik olmasıdır. Demir eksikliği anemisi (DEA) ise demir eksikliği sonucu hemoglobin miktarının azalmasıdır. Demir eksikliği, ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen besinsel eksikliklerdir ve DEA en sık görülen anemidir. Ülkemizde çocuk yaş gruplarında yapılmış çalışmalarda demir eksikliği anemisinin sıklığı % 15,2 ile % 62,5 arasında bildirilmiştir.^{55,56}

Süt çocukluğu dönemindeki anemilerin % 48-75'ini DEA oluşturmaktadır.⁵⁷ Demir eksikliği anemisi, yaşamın her döneminde görülse de özellikle 6. ve 24. aylar arasında ve adölesanlarda daha sıktır.^{58,59,60} Gelişen teknoloji ve bilgi birikimine bağlı olarak prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sayısının artması DEA'nin daha küçük yaşlarda da görülmesine neden olmaktadır.⁶¹

2.4.1. Demir Fizyolojisi

Demir; dokulara oksijen taşınması, elektron transferi, DNA, RNA ve protein sentezi ile birçok yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve fonksiyonunda görev yapan temel bir elementtir. Demirin vücuttaki dağılımı incelendiğinde, ortalama olarak

hemoglobinde % 70, ferritin ve hemosiderinde % 25, miyoglobinde % 4, transferrin, sitokrom, katalaz ve diğer enzimlerde % 1'den daha düşük oranda bulunmaktadır. Demir; ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Ancak depo demirin büyük çoğunluğunu ferritin oluşturur. Ferritin sentezinin düzenlenmesi, ferritin mRNA'sı ve demir duyarlı element ("iron responsive elements", IRE) adı verilen bir molekül tarafından yapılır. Ferritin sentezinde görevli bir diğer protein de demir duyarlı proteindir (iron responsive protein, IRP). Demir eksikliğinde IRP, ferritin mRNA'sında bulunan IRE'lere bağlanarak ferritin sentezini bloke eder. Demir fazlalığında ferritin sentezi artar. Serum ferritin düzeyi vücut demir deposunun iyi bir göstergesidir.⁶²

Vücut demirinin yaklaşık % 0,1'i dolaşımda bulunur ve tamamına yakını transferrine bağlanır.⁶² Transferrin, başlıca demir transport proteindir. Karaciğerden sentezlenir ve dolaşımdaki düzeyi depo demir ile düzenlenir. Demir fazlalığında transferrin reseptör düzeyi azalır. Transferrin reseptörü, hücre içine demir alımını düzenleyen önemli bir membranöz proteindir.⁶³ Demir ihtiyacı olduğunda hücre yüzeyindeki transferrin reseptör ekspresyonu artar. Reseptörün plazmada bulunan kısmına solubl transferrin reseptörü (sTfR) adı verilmektedir. Demir eksikliğinde sTfR düzeyi artar.^{64,65}

2.4.2. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Demir eksikliği anemisinin en sık nedeni, demir alımının yetersiz olmasıdır.⁶² Bunun dışında demir emilim bozuklukları, demirin aşırı tüketimi ve vücuttan demir kaybı demir eksikliğinin ve anemisinin diğer nedenleridir. Siyanotik doğuştan kalp hastalıklı çocuklarda ise özellikle sekonder eritrositoz ile demir tüketiminin artması, kanama ve tekrarlayan flebotomi ile vücuttan demir kaybının görülmesi demir eksikliğinin öncelikli sebeplerini oluşturur. Tablo 2'de demir eksikliği anemisinin nedenleri gösterilmiştir.⁶⁶

Tablo 2 Demir eksikliği anemisinin nedenleri

I. Diyete bağlı alım azlığı
II. Artmış demir ihtiyacı <ol style="list-style-type: none">1. Düşük doğum ağırlıklı bebekler2. Prematüreler3. Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul gebelikler4. Adölesan evresi5. Gebelik6. Siyanotik doğuştan kalp hastalığı
III. Kan kaybı <p>A. Prenatal, perinatal evre</p> <ol style="list-style-type: none">1. Transplesantal, retroplesantal, intraplesantal kanama2. Plesanta previa3. Fetomaternal kanama4. Umbilikal kord rüptürü <p>B. Postnatal</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gastrointestinal sistem<ol style="list-style-type: none">a. İntestinal hemorajib. İnek sütü hipersensitivitesic. Anatomik lezyonlard. Aspirin, steroidler, indometazin alımına bağlı gastritlere. İntestinal parazitlerf. Henoch-Schönlein purpurası2. Safra kesesi (hemokolesistit, kolelitiazis)3. Akciğerler<ol style="list-style-type: none">a. Pulmoner hemosiderozisb. Goodpasture sendromu4. Epistaksis5. Menstruel kayıplar6. Kalp (valvuler protez, yamalar)7. Böbrekler<ol style="list-style-type: none">a. Hematürib. Hemosiderinüric. Kronik intravasküler hemoliz<ul style="list-style-type: none">*Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri*Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi8. Ekstrakorporyal<ol style="list-style-type: none">a. Hemodiyalizb. Travma9. Sık kan donörlüğü
IV. Azalmış emilim

2.4.3. Tanı

2.4.3.1. Belirti ve Bulgular

Demir eksikliği anemisinin klinik bulguları birçok sistemi ilgilendiren semptomlar olarak karşımıza çıkar. Erken dönemde; halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm, taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, ağız çevresinde stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, poliüri, polidipsi, aşırı uyuma, dikkat eksikliği, letarji, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü, çabuk yorulma, oturma, emekleme ve yürümede gecikme görülebilir.⁶⁷ Kronik DEA'de hastaların % 30'unda mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, olguların % 10-15'inde ise hepatosplenomegali görülebilir.

Demir eksikliğinin önemli bir klinik bulgusu da bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisidir. Son yıllarda artan sayıda çalışmada kognitif özelliklerin ve zekânın DEA'da olumsuz yönde etkilendiğini gösterilmiştir. Demir eksikliği olan süt çocuklarında olmayanlara göre kognitif skorlamalar daha düşük bulunmuştur.^{68,69} Demir eksikliği anemisinin zekâ üzerine uzun süreli etkilerine bakıldığında ise hemoglobin düzeyinin her 1 gr/dl düşüklüğü ile zekâ puanının 1,7 puan düştüğü görülmüştür.⁷⁰ Yine 9-12 aylık süt çocuklarında DEA olan ve olmayan iki grup arasında yapılan dikkat ve hafıza değerlendirmesinde DEA olan grupta olmayanlara göre yetersizlik olduğu görülmüştür. Bu kadar erken yaşta nörogelişimsel yeteneklerin etkilenmiş olması demirin nöronal gelişim üzerindeki etkilerinin önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenlerle çocukları erken yaşta ortaya çıkabilecek DEA'dan korumak amacıyla rutin demir profilaksisi önerilmektedir.⁷¹

Demir eksikliği üç evrede değerlendirilir:

Evre 1'de yalnızca depo demiri azalır. Ferritin düşük, serum transferrin reseptör düzeyi azalmıştır. Kemik iliğinde makrofaj ve eritroid öncül hücrelerin homosiderin içermediği saptanır. Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri normaldir. Anizositoz, poikilositoz görülmez.

Evre 2, anemisiz demir eksikliğinin geliştiği evredir. Demir düşük, TDBK artmış, transferrin saturasyonu azalmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini ve serum çinko protoporfirini (ZPP) artmıştır. Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri normaldir.

Evre 3, DEA'nın klinik ve laboratuvara yansıdığı evredir. Hemoglobin, hematokrit düşük, MCV, MCH, MCHC azalmış, RDW, Mentzer indeksi (MCV/RBC (eritrosit sayısı)) yüksektir. Birinci ve ikinci evre bulguları yanında periferik yaymada eritrositlerde hipoksemi, anizositoz, poikilositoz gözlenir.⁷²

2.4.3.2. Laboratuvar

Türk Hematoloji Derneği'nin, ulusal tanı ve tedavi kılavuzunda yer alan DEA'nın laboratuvar verileri tablo 3'de gösterilmektedir.⁷³

Tablo 3 Demir eksikliği evreleri ve laboratuvar bulguları

	Evre 1 Demir eksikliği	Evre 2 Demir eksikliği	Evre 3 Demir eksikliği anemisi
Hemoglobin	Normal	Normal / ↓	↓ ↓
Ortalama eritrosit hacmi	Normal	Normal	↓ ↓
Ortalama eritrosit hemoglobini	Normal	Normal	↓ ↓
Eritrosit protoporfirini	Normal	↑	↑ ↑
Serum demiri	Normal	↓	↓ ↓ ↓
Total demir bağlama kapasitesi	Normal	↑	↑ ↑ ↑
Transferrin saturasyonu	Normal	↓	↓ ↓
Serum ferritini	↓	↓	↓ ↓

2.4.3.2.1. Tam kan sayımı

Çocuklarda yaş gruplarına uygun Hb değerlerinin -2SD altı anemi olarak kabul edilir.

Anemiye eşlik eden mikrositoz, hipokromi ve anizositoz varsa DEA olma olasılığı yükselir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez. Trombosit sayısı genellikle artmış (trombositoz) veya daha nadiren azalmış (trombositopeni) olabilir.

2.4.3.2.2. Periferik yayma

Tam kan sayımını destekler şekilde, hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz görülür.

2.4.3.2.3. Retikülosit sayısı

Genellikle normal veya düşük, bazen de hafif artmış bulunabilir.

2.4.3.2.4. Serbest eritrosit protoporfirin

Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir.

2.4.3.2.5. Biyokimyasal tetkikler

Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal tetkikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler

Tetik	Açıklama	Özel Durumlar
Ferritin	*Düşüklüğü demir eksikliği için tanısal bir testtir. *Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/l'nin altında olması demir eksikliği olarak kabul edilir.	*Enfeksiyon, yangı, kanser ve karaciğer hastalıklarında yüksek bulunur. Bu durumlarda CRP ve/veya ESH bakılması önerilir *Ferritin, yukarıda belirtilen durumların varlığında, demir eksikliği tanısı için güvenilmeyen bir tetkik olarak kabul edilir.
Serum demir Serum demir bağlama kapasitesi	*Düşük serum demiri *Yüksek serum demir bağlama kapasitesi	*Enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda bu test sonuçları güvenilir değildir. * Serum demiri için, tercihen sabah aç karına alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi önerilir.
Transferrin saturasyonu (TS) yüzdesi	*Düşük TS (< % 15)	*TS=serum demiri/demir bağlama kapasitesi x100 formülü ile hesaplanır
Demir tedavisine cevabın takibi	Demir tedavisine iyi hematolojik yanıtın gösterilmesi ile de tanı konulabilir.	*Devam eden kan kaybı ve Demir emilim bozukluklarında tanısal değildir.

2.4.4. Tedavi

Tedavide genelde iki değerli demir tuzları (sülfat, glukonat, fumarat) oral yolla kullanılır. Demir sülfatta elementer demir oranı % 20, demir glukonatta % 10-12'dir. Toplam miktar (4-6 mg/kg/gün) iki veya üç doza bölünerek verilmelidir. Böylece emilimi daha iyi olur ve demir tuzlarının yol açtığı sindirim sistemi sorunları azalır. Beraberinde alınan askorbik asit demir emilimini artırır, süt ise azaltır.⁷⁵

Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorbsiyon sendromları) ya da sosyal nedenlerle (oral tedaviye uyumsuzluk) kullanılmadığında parenteral yoldan demir dekstran, demir sorbitol veya polisakkarit/demir kompleksi kullanılır. Parenteral demire yanıt daha hızlı ya da daha fazla değildir. Ayrıca yan etkileri, parenteral demir kullanımını oldukça sınırlandırır. İntravenöz demir infüzyonu hastanede yatış gerekliliği, yakın hemşire takibi ve infüzyon set gereksinimi nedeni ile pahalıdır ve anaflaksiye neden olabilir. İntramüsküler enjeksiyonla kas dokusu nekroz riskinde artış, enjeksiyon yerinde ağrı ve renk değişikliği görülebilir.⁷⁵

Etkinliği, güvenli olması, ekonomik olması, sistemik ve lokal yan etkilerinin olmaması nedeni ile genellikle oral tedavi tercih edilir. % 10-20 hastada demire bağlı yan etkiler görülür. En sık yan etki diyare ve konstipasyondur. Bu yan etkiler nedeni ile tedavi değiştirilmeden semptomatik tedavi edilir. Bu bulgular demir tozu ile ilgili değildir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi üst gastrointestinal bulgular genellikle demir alımından bir saat sonra ortaya çıkar. Bu bulgular demirin hemen yemeği takiben alınması ile geçer ya da azalır. Eğer bu bulgular devam ederse her dozdaki demir miktarını azaltmak ya da kullanılan demir preparatını tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçmek yararlı olabilir. Buna karşın bulgular devam ederse daha düşük dozlarda ve tek doz şeklinde vermek uygundur. Düşük dozlarda belli bir süre devam ettikten sonra yeniden doz artırılması gerekir. Dişlerde boyanmanın önüne geçmek için demir şurubu plastik enjektörlerle dişlerle temas önlenerek verilebilir. Demir tedavisinde ilk seçenek demir preparatları sülfat, glukonat ve fumarat gibi ferröz demir tuzlarıdır. Ferrik demir tuzları emilimlerinin az ve etkisiz olması nedeni ile daha az önerilmektedir. Eğer ferrik demir verilmesi gerekirse emilimini arttırmak için C vitamini eklenebilir.⁷⁵

Demir eksikliğinin yeterli miktarda demire yanıtı tanısıl ve terapötik önem taşır. Anemik bir çocukta demir uygulamadan sonraki 12-24. saatlerde intrasellüler demir düzeyinin artması ile iritabilite azalır ve iştah artar. 36-48. saatlerde kemik iliği cevabı başlar ve eritroid hiperplazi görölür. 72-96. saatlerde periferel retikölusitoz meydana gelir ve 5-7.günlerde pik yapar. Bu yanıtın yüksekliği aneminin ciddiyeti ile ilgilidir. Retikölusitozu Hb düzeyindeki yükselme izler. İlk 10 gün Hb artışı 0,2-0,4 g/dl, daha sonra Hb artışı 0,1 g/dl olur. 4-30. günlerde Hb artarken depoların dolması 1-3 ayda olur. Kan değerleri normale geldikten sonra 8 hafta daha tedaviye devam edilmelidir. Bunun nedeni depoların dolmasını sağlamaktır.

Oral demir tedavisine cevapsızlık söz konusu ise; aileye preparatı düzenli ve uygun verip vermedikleri sorulmalı, dozun yetersizliği (kaç şişe, kaç kutu bitirdin gibi sorular sorulmalı) ve preparatın etkili olup olmadığı kontrol edilmelidir. Kanama odağı olup olmadığı araştırılmalı, yanlış tanı olasılığı gözden geçirilmeli, demir kullanımını ve absorpsiyonunu etkileyen faktörler araştırılmalı, vitamin B12, folik asit eksikliği gibi birlikte olabilecek durumlar düşünölmelidir. Ayrıca demir absorpsiyonunu bozacak ilaç alımı sorgulanmalıdır.

Hızlı hematolojik yanıt nedeni ile demir eksikliğinde kan transfüzyonu sadece ciddi anemi (Hb < 4 g/dl), kalp yetersizliği ya da enfeksiyon nedeni ile yanıtın engellendiği ciddi anemi durumunda endikedir.⁷⁵

2.4.5. Korunma

Süt çocukları ilk altı ay tek başına anne sütü ile beslenmelidir. Daha sonra demirden zengin ek gıdaya başlanmalıdır. Anne sütü alamayan çocuklarda ilk 12 ay demir eklenmiş mama verilmeli ve dördüncü ayda demir içeren ek gıdaya başlanmalıdır. Demir eklenmiş mama almayan çocuklara, dördüncü ayda profilaktik olarak 1 mg/kg/gün demir ilavesi gerekirken, prematürelere ise en geçer ikinci ayda 2 mg/kg/gün demir desteği yapılmalıdır.⁷⁶ Formöl sütle besleniyorsa term süt çocukları için 6-12 mg/L, pretermiler ve 1800 g altında doğanlar için 15 mg/L demir içeren formöl sütler de yeterli destek sağlayacaktır.

Süt çocukluğunda ek besinler başlandığında, bu besinler içinde yumurta, karaciğer, et gibi demirden zengin yiyecekler bulunmalıdır. Çocuğun diyetinde demir emilimini kolaylaştıran limon, portakal, domates gibi C vitamininden zengin besinler de

bulunmalı, demir emilimini azaltan çay, fosfatlar, fitatlar ise verilmemelidir. İlk altı ayda ve hatta mümkünse ilk 12 ayda inek sütü verilmemeli, bunun yerine demir katkılı süt formülleri kullanılmalıdır.

İlk yaştan sonra günlük süt alımı 500 ml'yi geçmemelidir. Bu tavsiyenin iki yönlü etkisi vardır; demirden zengin besinlerin alım miktarı artar ve inek sütü proteinine karşı intoleranstan kaynaklanan kan kaybı önlenir. İnek sütündeki fosfatlar demir emilimini engellemekte ve 500 ml'den fazla tüketilirse laktoalbumine bağlı allerjik reaksiyon gelişme olasılığı artmakta ve gizli kan kayıpları ortaya çıkmaktadır.

Adolesanlar da yüksek büyüme hızı, diyetteki düzensizlikler ve menstrüasyon nedeni ile demir eksikliğine eğilimlidir. Bu açıdan kontrol edilmeleri erken tanı için yararlı olacaktır.

Demir desteği ile ilgili uluslararası rehberler DSÖ tarafından yayınlanmıştır.⁷⁶ Buna göre 6-24 ay arasında 12,5 mg/gün ya da 1 mg/kg/gün, prematüre bebeklerde ise 2 mg/kg/gün, 2-5 yaş arasında 20-30 mg/gün ya da 2 mg/kg/gün, 6-11 yaş arasında 30-60 mg/gün, adolesan ya da yetişkinler için 60 mg/gün'dür.

2.4.6. Siyanotik Doğuştan Kalp Hastalıklarında Demir Eksikliği Anemisi

Siyanotik doğuştan kalp hastalarında kemik iliğinde demirin aşırı tüketimi, hemostaz bozuklukları nedeniyle sık görülen kanamalar ve tekrarlayan flebotomiler ile demirin vücuttan kaybı demir eksikliğinin sık görülmesine neden olur.

Demir eksikliğinin ilk aşamasında anemi görülmez, eritropoez etkilenmediği için eritrositler normal büyüklük ve şekildedir. Biyokimyasal olarak yalnızca kan ferritin düzeyi düşük saptanır.⁶² Demir eksikliğinin devam etmesi halinde ikinci aşamada eritropoezde demir eksikliğinin etkileri görülmeye başlar; ferritin düşüklüğü ile birlikte eritrosit protoporfirini artmış, retikülosit azalmış, transferrin saturasyonu azalmış ve transferrin reseptör düzeyi artmıştır. Bu aşamada hemoglobin ve hematokrit düzeyleri normaldir. Demir eksikliğinin son aşamasında ise kemik iliğinde eritropoez nitelik ve nicelik olarak değişir. Eritrositler hipokrom, mikrositer yapıdadır; hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ise azalmıştır. Serum demir, ferritin, MCV, transferrin saturasyonları azalmış, eritrosit protoporfirin, transferrin reseptör düzeyleri ve RDW artmıştır.⁶²

Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan laboratuvar değerlendirmelerinin birçoğu SDKH'da kullanılmaz. Siyanotik doğuştan kalp hastalarında hemoglobin değeri sekonder eritrositoz nedeniyle yüksektir; yaş için normal hemoglobin değerlerinin hemen her zaman üzerinde bir hemoglobin değerine sahiptirler. Bu nedenle demir eksikliği tanısında tam kan sayımının yardımı sınırlıdır. Erişkin yaşa ulaşmış SDKH'da, hemoglobin değerinin 15 gr/dl'nin altında olması DEA için genel olarak dikkate değer bulunur.⁷⁷ Yapılan çalışmalarda, hastalarda serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, transferrin reseptör düzeyleri ve ferritin düzeyleri ile DEA'nin değerlendirildiği görülmektedir.^{2,78} Çocuk yaş gurubunda ise sekonder eritrositoz ile artan hemoglobin yanında, yaş için normal hemoglobin değerlerinin de farklı olması aneminin değerlendirilmesini güçleştirir. Bu nedenle SDKH'lı çocuklarda DEA'nin değerlendirilmesi için hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücre kitlesi değerlerinin yerine serum ferritin, demir düzeyleri ve transferrin saturasyon değerleri kullanılmaktadır.^{79,80} Siyanotik doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda demir eksikliği ile tam kan sayımındaki düşük MCV, MCH ve yüksek RDW düzeyleri korele bulunmuştur.⁷⁹

2.5. Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler elektrolit dengesinin, kan basıncının ve sıvı volümünün regülasyonunda rol oynayan bir hormon ailesi olup, atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP), beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP), D tipi/dendroaspis natriüretik peptit (DNP) ve ürodilantin olmak üzere beş grup altında incelenir.⁸¹

2.5.1. Molekül yapıları:

Natriüretik peptitlerin 17 amino asitleri ortaktır ve her biri disülfid bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir.⁸²

2.5.1.1. Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP)

Atrial natriüretik peptit, atriyal kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaktif özellikleri olan bir peptit hormondur.⁸³ Geni birinci kromozomda lokalizedir. Esas olarak atriyal dokuda sentezlenir ve

atriyumlardaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halinde bulunur.⁸² A tipi natriüretik peptit granülleri sola göre sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atriyal appendiksde daha fazladır.⁸⁴ Ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerden de az miktarda da olsa salınmaktadır. Atriyum duvar geriliminin artışı ile beraber arjinin, vazopressin, katekolaminler gibi hormonlar da ANP sentezini direkt olarak uyarabilir.^{85,86,87}

2.5.1.2. Beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP)

Otuz iki amino asit içeren bir polipeptittir. BNP'yi kodlayan gen birinci kromozomun kısa kolunun distal kısmındadır.⁸⁸ BNP kodlayan gen en fazla kalp dokusunda olsa da hemen hemen tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir. Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup ventrikül duvar gerilimine yanıt olarak salınmaktadır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı BNP salınımı için esas uyaran kabul edilebilir.^{89,90,91} Uyarın ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve salgılanır, hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz.^{92,93}

2.5.1.3. C Tipi Natriüretik Peptit (CNP):

Santral sinir sistemi, hipofiz anterior lobu, böbrekler ve vasküler endotelial hücreler başlıca salınım merkezleridir. CNP damar dokusu üzerinde antipro-liferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir natriüretik peptittir.⁹⁴ CNP'nin kardiyak fonksiyonlara etkisinin az olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır.⁹⁵

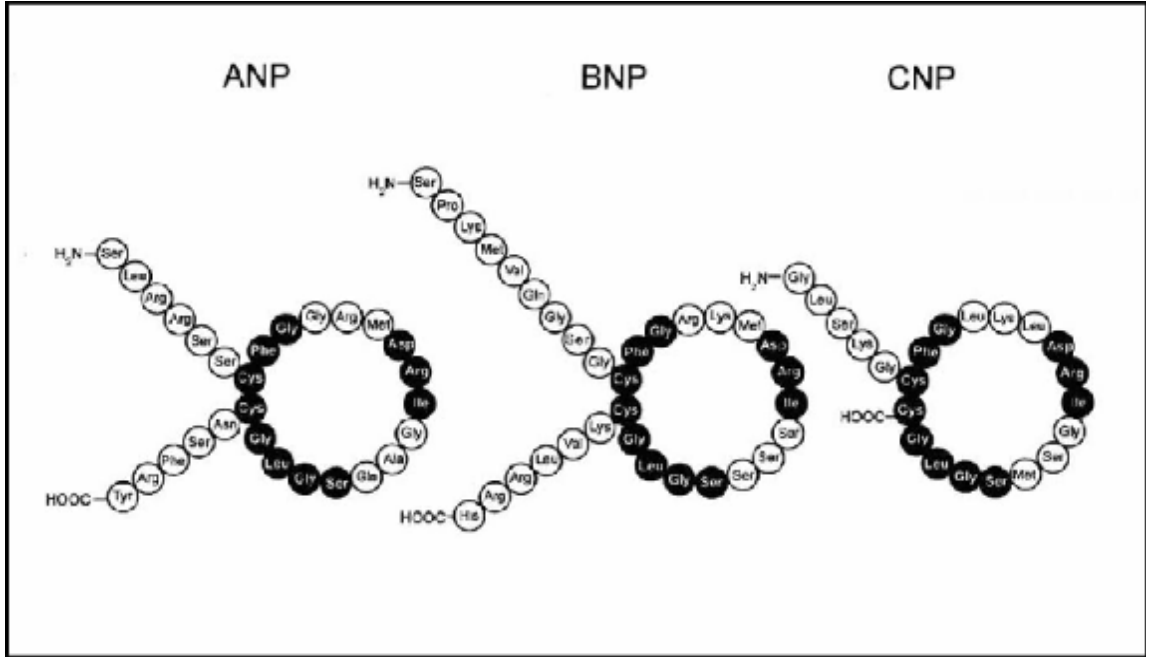
2.5.1.4. D Tipi/Dendroaspis Natriüretik Peptit

Otuz sekiz amino asitten oluşan natriüretik peptit olup Dendroaspis angusticeps adlı yeşil mamba venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptiti ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Vazodilatör etkiye sahip olup kalp yetersizliği vakalarında yükseldiği saptanmıştır.⁸⁵

2.5.1.5. Ürodilantin

Renal hücreler tarafından üretilir. İdrarda tespit edilir ama plazmada bulunmaz Vazodilatör etkiye sahiptir.⁸⁵

Natriüretik peptitlerin molekül yapıları Şekil 1’de verilmiştir.⁹⁶



Şekil 1 Natriüretik peptitlerin molekül yapısı

2.5.2. Fizyolojik Etkiler

Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler üzerinden gösterirler. Natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B), natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C) olmak üzere üç tip natriüretik peptit reseptörü tanımlanmıştır. Her üç tip reseptörün böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. A ve B tipi reseptörler transmembranöz proteinler olup guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede cGMP düzeyini artırırlar. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanarak etkisini göstermektedir.⁸⁸

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

Natriüretik peptitleri yıkan başka bir mekanizma ise nötral endopeptitazlardır. Nötral endopeptitazlar akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeylerde bulunur. Natriüretik peptitlerdeki yüzük yapısının disülfid bağı kırarak aktivitesini bozarlar.^{88,95,97,98,99,100} Nötral endopeptitaz aracılıklı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yoldur. Bu durum BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasını açıklar.

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

ANP üç dk, BNP 20 dk, NT-proBNP iki saat yarı ömre sahiptir. Natriüretik peptitlerin serum düzeylerinin ölçümü için standardize edilmiş bir ölçüm metodu bulunmadığından, sonuçlar tahlil metodu ve kontrol popülasyonun yapısına göre değişkenlik göstermekte, metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılıklar görülmektedir.^{88,90,93,97,98,99,100}

2.5.3. B Tipi/Beyin natriüretik peptit

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiğinden bu ismi almıştır.⁸⁸ Daha sonraki araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu, miyokartta yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir.⁸¹ Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup; BNP kalp yetersizliğinde artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı salınım için uyarıcı oluşturur.^{89,90,91,99,100,101,102} Ancak artmış duvar gerilimi pek çok hastalığın ortak paydasıdır. Bu nedenle diğer natriüretik peptitlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir.¹⁰³ Ayrıca beyin ve amniyonda da sentezlenmektedir. ANP'nin aksine salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. BNP, kalpte öncü pro-BNP olarak ani salınımlar şeklinde üretilir. BNP regülasyonu gen ekspresyonu düzeyinde düzenlenir. Uygun uyarıcı ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve parakrin etki ile miyositlerden ardışık olarak salgılanır.^{99,100}

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Atriyum miyositindeki BNP düzeyi

ventrikül miyositindekinden daha fazladır ancak ventrikül kitlesi daha fazla olduğu için ventriküllerden salgılanan miktarın toplamda daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{88,99,104,105} Prekürsör polipeptit olan, 134 amino asitten oluşan preproBNP miyositler içinde sentezlenir. Ventrikül duvar geriliminin artması ile preproBNP'nin N-terminal kısmından 26 amino asit ayrılarak proBNP oluşur. ProANP'nin aksine ProBNP sekretuar granüller içinde paketlenmez ve az miktarda depolanır. Bu nedenle akut olarak BNP'nin sentezinin ve salgılanmasının düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Salgılanan proBNP membran bağımlı serin proteaz etkisiyle aktif hormon olan BNP (32 amino asit) ve inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye (76 amino asit) parçalanır.^{88,102}

BNP yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile pulmoner kapiller basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. BNP'nin sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir, dolaşımdaki düzeyi hızlı dalgalanmalar göstermez.^{99,106,107,108} İnaktif form olan NT-proBNP'nin kararlı bir serum düzeyine sahip olması, yarı ömrünün daha uzun olması, gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi NT-proBNP düzeyinin ölçümünü BNP'nin ölçümünden üstün kılmaktadır.^{102,106,108}

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır.¹⁰⁷ Ancak NT-proBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP'ye göre daha az kullanışlı olmaktadır. BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler Tablo 5'te verilmiştir.¹⁰⁹

Tablo 5 BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri

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

2.5.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

Fizyolojik etkilerini 17 amino asit içeren yüzük yapısı ile gösterir. Natriüretik peptitler damar duvarındaki düz kasları gevseterek arter ve venlerde dilatasyon yaparlar. Kan basıncını ve ventrikül n yükünü azaltırlar. Ayrıca renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe ettikleri, merkezi ve periferik sempatoinhibitr etkileri olduğu ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azalttıkları da gösterilmiştir.⁸⁸ özellikle BNP primer olarak glomerüllerde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstrüksiyonu yaparak glomerüler filtrasyon hızını arttırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırlar. Aynı zamanda renin, anjiyotensin II ve aldesteron düzeylerini baskırlar. Potent diüretik, natriüretik, vazorelaksan peptit olan BNP hipotansiyon yapar. BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir.^{93,98,106,110} Tablo 6'da BNP'nin fizyolojik etkileri özetlenmiŐtir.

Tablo 6 BNP'nin fizyolojik etkileri

Glomerüler filtrasyon hızını arttırır
Natriüretik diürez (diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon hızını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz)
Hipotansiyon
Düz kas relaksasyonu
Renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibisyonu (medüller toplayıcı tübül üzerinden)
Otonomik sinir sistemi reglasyonu
Düz kas proliferasyonunu ve miyokartda fibrozisi engeller
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ekspresyonunu engeller, trombozu azaltır
„Cor pulmonale“ vakalarında pulmoner vazodilatasyon sağlar

Sağlıklı ocuklarda BNP düzeyleri; doğumdan sonraki ilk birkaç gün yüksek bulunmakta daha sonra düzeyleri giderek azalmakta ve çocukluk ağı boyunca sabit kalmaktadır.¹¹¹

2.5.5. BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı

BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetersizliği ve farklı durumlarda serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle NT-proBNP düzeyi, konjestif kalp yetersizliği yanında çeşitli hastalık durumlarında tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır.¹¹² Tablo 7'de NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları, Tablo 8'de ise BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar verilmiştir.¹¹³

Tablo 7 NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları

- Kalp yetersizliği tanısının konulması, izlemi ve prognozun belirlenmesi
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısının konulması
- Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespiti ve prognozun belirlenmesi
- Pulmoner hipertansiyon izlemi
- Klasik tedavilere cevap vermeyen kalp yetersizliğinin tedavisi

Tablo 8 BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar

-Sıvı volümünün artması

- Renal yetersizlik
- Asitli hepatik siroz
- Primer aldosteronizm

-Peptitlerin azalmış renal klerensi

- Renal yetersizlik

-Peptit üretimini arttıran durumlar

- Tümörden ektopik üretim
- Tiroit hastalıkları
- Hipoksi
- Glukokortikoit fazlalığı

2.5.6. Kalp Yetersizliğinde BNP ve NT-ProBNP

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

Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma düzeyleri paraleldir. Ancak kalp yetersizliğinde NT-proBNP'nin BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda arttığı, BNP'ye göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.^{89,91,114} Klinik olarak kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda Seino ve arkadaşlarının⁸⁹ yaptığı çalışmalarında; serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda yapılmış başka bir çalışmada Ross klasifikasyonu ile NT-proBNP düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.¹¹⁵ Nasser ve arkadaşları miyokardit veya kardiyomyopati ile çocuklarda persistan sol ventrikül disfonksiyonu tanısında NT-proBNP'nin güvenilir bir belirteç olduğunu, NT-proBNP düzeyinin EKO ve klinik puan ile uyumlu olduğunu rapor etmişlerdir.¹¹⁶ Kalp hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olan çocuk hastalarda serum BNP ve NT-proBNP düzeylerinin akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶

Soldan sağa şanti olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yükselmiş olduğunu, VSD, PDA gibi yüksek basınçlı şanti olan hastaların, ASD gibi düşük basınçlı şanti olan hastalardan daha yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğunu Mir ve arkadaşları göstermişlerdir.¹¹⁷ Kunii ve arkadaşları¹¹⁹ da VSD'lilerde ASD'lilerden daha yüksek BNP düzeyleri saptamışlardır. Kunii ve arkadaşları¹¹⁹ ile Suda ve arkadaşları¹²⁰ BNP düzeyinin kapak hastalığı olanlarda kapak hastalığı olmayanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹²¹

Muta ve arkadaşları¹²² ASD'li hastalarda yüksek buldukları ANP ve BNP düzeylerinin defektin transkatater kapatılmasından üç ay sonra yavaş yavaş kontrol grubundaki çocukların değerlerine indiğini göstermişlerdir. Puddy ve arkadaşları¹¹⁰

prematür bebeklerde BNP düzeylerini çalışarak BNP'nin PDA olanlar ile olmayanların ayırt edilmesinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Dispne, takipne, nazal akıntı, retraksiyon gibi respiratuvar hastalık bulguları ile başvuran, pnömoni, bronşiolit, astım gibi tanılar alan 51 infant ve çocukta Koulouri ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında serum BNP düzeylerinin kalp yetersizliğine bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bulguları benzer tedavileri farklı olan bu iki klinik tablonun hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan serumda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ölçümü ile ayırt edilebileceği öngörülmüştür.⁹²

Sonuç olarak, kalp yetersizliğinin erken tanısında, tedavisinde ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir belirteç olarak BNP ve NT-proBNP, nöro-hormonal markırdır.^{83,109,123,124,125,126,127,128} Kalp yetersizliğinin erken evrelerde tanı ve tedavisinin, klinik kalp yetersizliğinin ortaya çıkmasını durdurabileceği ya da geciktirebileceği anlaşıldıkça, BNP ve NT-proBNP'nin tanısal açıdan kullanımı gittikçe önem kazanacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, Eylül 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, SDKH tanısı almış, DEA saptanan altı ay ile 17 yaşları arasındaki çocuk hastalarda, demir tedavisinin kardiyak fonksiyonlara olan etkisini incelemek amacıyla yapılmış prospektif bir çalışmadır. Araştırmanın soruları şunlardır:

1. Siyanotik kalp hastalığı olan demir eksikliği saptanan çocuklarda demir tedavisinin kardiyak fonksiyonlara etkisi nedir?
2. Hastalarda demir tedavisi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri nasıl değişmektedir?

3.2. Araştırmanın Evreni ve Olgu Seçimi

Eylül 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, SDKH tanısı almış, DEA saptanan altı ay ile 17 yaşları arasındaki 40 çocuk hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Değerlendirme sırasında anemiye neden olacak düzeyde kanama bulguları olan hastalar, son bir hafta içinde kan transfüzyonu alan hastalar, son üç ay içinde demir tedavisi almış olan hastalar, son bir ay içinde enfeksiyon geçiren hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Ayrıca SDKH tanısı almış ancak değerlendirildiği dönemde operasyon planlanan (üç aydan daha kısa süre içinde) ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Beş hasta düzenli takiplerine gelmediğinden, dört hasta düzenli ilaç kullanmamasından, iki hasta ilaç yan etkileri nedeni ile tedaviyi devam edememelerinden, bir hasta takip sırasında ex olduğundan ve iki hasta takipleri sırasında acil operasyona alınıp kan transfüzyonu yapıldığından dolayı toplamda 14 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle 26 hasta çalışma kapsamına alındı ve sonuçları değerlendirildi.

3.3. İzinler

Araştırma öncesinde bölümümüz akademik kurul kararı ve çalışmaya başlanmadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 06 Mart 2015 tarihinde onay alındı. Araştırma için Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden TTU-2015-4408 proje numarası ile maddi destek alındı. Tüm olguların ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı olarak onamları alındı.

3.4. Veri Toplama

Hastaların ilk geliş ve üç ay sonraki kontrollerinde; yaş, cinsiyet bilgileri, ağırlık, boy, nabız, pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, kan basıncı değerleri pediatrik kardiyoloji hemşiresi tarafından kaydedildi. Hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.

Demir eksikliği anemisi tanısı; hastaların tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ve transferrin saturasyonu değerlendirilerek konuldu.

Siyanotik doğuştan kalp hastalarında sekonder eritrositoz nedeniyle hemoglobin değerleri yaş grubuna göre hemen her zaman beklenen değerlerin üzerinde olduğundan DEA tanısı için ferritin düzeyi kullanıldı; ferritin düzeyi 12 ng/ml ve altında olan hastalar DEA olarak tanı aldı.⁷³ Transferrin saturasyonunun % 16'nın altında olması yine DEA lehine yorumlandı.

Demir eksikliği saptanan hastalara 5 mg/kg/gün, iki dozda olacak şekilde iki değerlikli demir tedavisi oral olarak başlandı. Demir tedavisinin yemeklerden yarım saat önce aç karnına olmasına özen gösterildi. Ailelere demir ilacının kullanımı, sürekliliği ve yan etkileri konusunda bilgi verildi. Laboratuvar ve klinik değerlendirmeler 3 ay sonra tekrarlandı.

3.5. Yöntem

3.5.1. Laboratuvar İnceleme

3.5.1.1. Tam kan sayımı ve retikülosit değerleri

Oral demir tedavisi başlanan hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrasında hastalardan, en az sekiz saat açlığı takiben sabah sekiz ile on saatleri arasında tam kan sayımı için iki cc EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alınarak aynı gün hastanemiz çocuk hematoloji laboratuvarında Sysmex XN-1000 otoanalizör cihazı ile çalışıldı. Buna ilaveten hastalardan tedavinin başlanmasından 1 hafta sonra retikülosit değerlerinin görülmesi için iki cc EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alınarak aynı gün yine hastanemiz çocuk hematoloji laboratuvarında Sysmex XN marka cihazı ile değerlendirilmeler yapıldı.

3.5.1.2. Demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi

Oral demir tedavisi başlanan hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrasında hastalardan, en az sekiz saat açlık sonrası sabah sekiz ile on saatleri arasında üç cc venöz kan örneği düz tüpe alınarak aynı gün hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında demir ve total demir bağlama kapasitesi Beckman Coulter marka Unicel DxC 800 Synchron Clinical System model cihaz ile, ferritin düzeyleri ise Beckman Coulter marka Unicel DxI 800 Access Immunoassay System model cihaz ile çalışıldı.

3.5.1.3. Transferrin satürasyon oranı

Demir değeri, total demir bağlama kapasitesine bölünüp 100 ile çarpılarak transferrin satürasyon oranı hesaplandı.

3.5.1.4. NT-proBNP

Oral demir tedavisi başlanan hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrasında hastalardan, 20 dakikalık istirahat periyodunu takiben, NT-proBNP ölçümü için hastalardan yatar pozisyonda üç cc kan örneği alındı. Alınan kan örneği düz tüpe konulduktan sonra bekletilmeden 4000 devir/dk.'da beş dakika süreyle santrifüj edilip

serum elde edildi. Serum örneği, daha sonra toplu olarak NT-proBNP çalışılmak üzere -80 °C’de saklandı. Serum örneklerinin bu şekilde saklanmasıyla NT-proBNP düzeyinin en fazla bir yıl stabil kaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹²⁹

-80 °C’de saklanmış olan serumların ısısının, çalışılmadan önce bir gün boyunca oda sıcaklığına gelmesi beklenildi, ardından bu serumlar hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında Roche Cobas e411 otoanalizör cihazında NT-proBNP kitleri kullanılarak toplu halde çalışıldı.

3.5.2. Ekokardiyografik incelemeler

Ekokardiyografi Philips Epiq 7 cihazı ile değişken frekanslı transducerler kullanılarak sırt üstü ya da sol yan yatar pozisyonda uygulandı. İşlem öncesi hastalar on dakika dinlendirildi. Oral demir tedavisi başlanan hastalara tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrasında parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk, kısa eksen, subkostal ve suprasternal pencerelerden ekokardiyografik çalışmalar yapıldı.

Ventriküllerin sistolik fonksiyonları apikal dört boşluk pozisyonda 2D ekokardiyografi ile Simpson’s metodu kullanılarak ölçüldü.^{130,131,132}

Ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilirken, apikal dört boşluk pozisyonunda pulse dalga (PD) Doppler kullanılarak AV kapak uçlarından ventrikül giriş akımları kaydedildi. Elde edilen kayıtlardan erken diyastolik akım (E dalgası), geç diyastolik akım (A dalgası) hızları, E dalgası deselerasyon zamanı (DZ) ölçüldü, E/A oranı hesaplandı.

Miyokardiyal performans indeksi (MPI), pulse dalga doku Doppler (PDDD) yöntemi ile hesaplandı. Bu yöntemde PDDD ile apikal dört boşluk görüntüde AV kapak lateral anulusunda erken diyastolik (E’ dalgası), geç diyastolik (A’ dalgası) ve sistolik (S’ dalgası) dalgalar elde edildi. Bu dalgaların akım hızları kayıt edildi. A’ dalga bitişi ile S’ dalga başlangıcı arasındaki zaman izovolümetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), S’ dalga bitişi ile E’ dalga başlangıcı arasındaki zaman izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ) ölçüldü. S’ dalga süresi ejeksiyon zamanı (EZ) olarak ölçüldü. Miyokardiyal performans indeksi $MPI=İVKZ+İVGZ/EZ$ olarak hesaplandı.¹³³ Tüm hastalarda Doppler traseleri 100 mm/sn hızında kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümlerin öncesi ve sonrasını değerlendirmede McNemar-Bowker Test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik verileri

Çalışmamıza dahil edilen DEA bulunan SDKH'lı 26 hasta vardı. Hastaların yaş aralığı 6 ile 204 ay arasında olup yaş ortalaması $57,7 \pm 54,6$ aydı.

Tablo 9 Demografik veriler

Sayı (n=26)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X± SS	Median (Min-Max)	
Kan Basıncı Sistolik (mmHg)	96,8±9,2	90,0 (80,0-110,0)	94,5±6,9	90,0 (80,0-110,0)	0,502
Kan Basıncı Diastolik (mmHg)	61,3±7,0	60,0 (50,0-70,0)	58,2±4,8	60,0 (45,0-60,0)	0,154
Boy (cm)	107,7±30,7	89,0 (60,0-171,0)	109,3±30,2	89,0 (64,0-172,0)	<0,001
Kilo (kg)	21,2±13,2	11,7 (5,3-60,0)	22,1±13,3	12,2 (6,1-60,5)	<0,001
Nabız (atım/dk)	117,1±21,9	122,5 (75,0-145,0)	124,7±22,7	125,0 (75,0-150,0)	0,138

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verilerine baktığımızda; hastaların ilk muayenelerinde kilo ortalamaları $21,2 \pm 13,2$ kg olup 90. Gün kontrol kiloları $22,1 \pm 13,3$ kg, boy ortalamaları ilk muayenede $107,7 \pm 30,7$ cm olup, 90. Gün muayenesinde $109,3 \pm 30,2$ cm olarak bulunmuştur. Her ikisinde de p değeri $<0,001$ olup anlamlı bulunmuştur.

Kan basıncı değerleri değerlendirildiğinde hem sistolik hem diastolik kan basıncı değerleri ilk muayene ve 90. Gün muayenelerinde benzer düzeylerde bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların nabız değerleri ilk muayenede $117,1 \pm 21,9$ atım/dk, 90. gün muayenelerinde $124,7 \pm 22,7$ atım/dk olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımları

Hasta No	Tanı
1	VSD, Pulmoner Atrezi, MAPCA's
2	Kava-pulmoner Anastomoz yapılmış TA, PS
3	TA, VSD, ASD, PS
4	Sağ Atrial İzomerizm, AVSD, BAT, PS
5	Sağ Atrial İzomerizm, DORV, PS, MAPCA's,
6	Mezokardi, AV Diskordans, DOLV, PS
7	VSD, PA, MAPCA's,
8	DOLV, BAT, VSD, PS, ASD, PDA
9	VSD, PA, MAPCA's
10	Situs Ambigus Dekstrokardi, DILV, BAT, Pulmoner Banding
11	TA, PA, ASD, Santral Şant
12	DORV, PS, BAT
13	FT, ASD
14	FT, Sağ Arcus Aorta
15	Hipoplastik Sol Ventrikül, BAT, PS
16	Kava-pulmoner Anastomoz, Unbalanced AVSD, DORV, BAT
17	Kava-pulmoner Anastomoz yapılmış TA, PA, ASD
18	Situs İnversus, Mezokardi, DILV, DOLV, BAT, PS,
19	Sağ Arteriel İzomerizm, AVSD, DOVR, BAT, PS, APCA's
20	FT, PA, Santral Şant
21	DILV, VA Diskordans, Hipoplazik Sağ Ventrikül, PS
22	DOVR, PS, TAPVDA, VSD, ASD
23	DILV, Büyük Damar Malpozisyonu, PS
24	PA, MAPCA's, Santral Şant, VSD
25	DILV, Hipoplastik Sağ Ventrikül, BAT, Pulmoner Banding
26	Fonksiyonel Tek Ventrikül, AV Diskordans, Büyük Damar Malpozisyonu VSD, Pulmoner Banding,

VSD: Ventriküler Septal Defekt, **MAPCA's:** Major Aortpulmonary Collateral Arteries, **TA:** Triküspit Atrezi, **PS:** Pulmoner Stenoz, **ASD:** Atriyal Septal Defekt, **AVSD:** Atriyo-Ventriküler Septal Defekt, **BAT:** Büyük Arter Transpozisyonu, **DORV:** Double Outlet Right Ventricle, **DORV:** Double İnlet Right Ventricle, **DILV :** Double İnlet Left Ventricle, **DOLV:** Double Outlet Left Ventricle, **PA:** Pulmoner Atrezi, **PDA:** Patent Ductus Arteriyozus, **FT:** Fallot Tetralojisi, **APCA's:** Aortpulmonary Collateral Arteries, **TAPVDA:** Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi

4.3. Laboratuvar Sonuçları

Tablo 10 Demir eksikliği anemisi tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

Sayı (n=26)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X± SS	Median (Min-Max)	
Hb (gr/dl)	15,2±1,9	15,1 (10,3-18,5)	16,7±1,9	17,1 (12,5-21,3)	<0,001
Htc (%)	47,6±5,3	48,3 (33,6-58,4)	50,2±5,1	50,3 (38,9-62,2)	<0,001
MCV(fl)	78,9±7,8	79,9 (62,8-94,6)	81,8±5,8	81,5 (69,7-91,1)	0,002
MCHC (gr/dl)	31,4±2,0	318,0 (24,9-343,0)	32,9±2,0	33,3 (24,9-35,8)	<0,001
RDW(%)	17,0±2,9	16,2 (12,7-24,5)	15,2±2,0	14,6 (12,9-22,5)	0,001
Demir (ug/dl)	60,0±32,4	54,0 (16,0-139,0)	123,8±66,6	112,5 (29,0-306,0)	<0,001
TDBK (ug/dl)	441,3±75,2	421,5 (338,0-567,0)	362,0±52,3	353,0 (280,0-485,0)	<0,001
Transferrin Saturasyonu (%)	13,8±7,8	13,1 (4,3-30,4)	34,7±19,4	31,6 (9,0-86,4)	<0,001
Ferritin (ng/dl)	9,5±2,5	10,5 (3,5-12,0)	60,6±53,1	40,8 (13,0-254,0)	<0,001
Oksijen Saturasyonu (%)	81,6±6,1	83,5 (69,0-89,0)	83,9±5,6	85,5 (73,0-93,0)	<0,001
Pro-BNP (pg/ml)	285,0±270,8	204,2 (76,6-1272,0)	236,2±231,2	149,1 (61,5-1090,0)	0,012

Çalışmamızda hastaların 0. Gün ve 90. gün demir tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri incelendi. Bu sonuçlara göre; hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, serum demir, serum ferritin, transferin saturasyonu, oksijen saturasyonu değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece artmıştır. Tüm bu değerlerin kontrol sonuçları ile ilk geliş sonuçları karşılaştırıldığında MCV'ye ait p değeri 0,002 olup diğer parametrelerin p değerleri <0,001 olarak bulunmuştur.

Yine parametrelerden RDW yüksekliği kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür (p=0,001) , TDBK yüksekliği de kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür (p<0,001).

Çalışmamızın ilk gününde alınan örneklerden bakıldığında NT-proBNP düzeyi ortalaması 285,0±270,8 pg/ml olup tedavi sonrası kontrolünde ortalaması 236,2±231,2 pg/ml bulunmuş, p değeri 0,012 olarak çıkmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 11 Hastaların başlangıç, 1. hafta ve 90. gün retikülosit değerleri

	0.Gün		7.Gün		p
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
Retikülosit Sayı (n=26)	1,26±0,42	1,33 (0,50-2,14)	3,14±0,79	3,1 (1,89-4,4)	<0,001
	0.Gün		90.Gün		p
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
	1,26±0,42	1,33 (0,50-2,14)	1,37±0,37	1,31 (0,70-2,56)	0,141

Çalışmamızda demir tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastalardan 0. Gün ve tedavi sonrası 7.gün retikülosit değerlerine bakıldı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda; 0.gün ile 7. gün arasında retikülosit değerlerindeki yükseliş karşılaştırıldığında p değeri <0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

0. gün ile 90. gün retikülosit değerleri karşılaştırıldığında ise p değeri 0,141 bulunmuş olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0,05$).

4.4. EKO Sonuçları

Çalışmamızda; hastaların kardiyak anatomileri % 19,2 sağ ventrikül, % 50 sol ventrikül yani tek ventrikül fizyolojisi ile çalışmakta iken % 30,8'i de her iki ventrikül fizyolojisiyle çalışmaktaydı. Sonuçlar karşılaştırılırken kardiyak fonksiyonları her iki ventrikül fizyolojisiyle çalışan hastaların hem sağ hem de sol ventrikül değerleri, tek ventrikül fizyolojisi ile çalışan hasta gruplarına eklenerek, totalde sağ veya sol ventrikül fonksiyonları arasında değerlendirilme yapılmıştır.

Tablo 12 Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları

Sayı (n=13)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X± SS	Median (Min-Max)	
Sağ Ventrikül Diastolik Volüm	58,9±37,9	17,0 (7,2-120,0)	34,5±37,5	16,8 (5,6-117,0)	0,019
Sağ Ventrikül Sistolik Volüm	26,1±17,5	7,4 (3,0-63,7)	14,8±17,0	7,6 (2,3-61,3)	0,197
Sağ Ventrikül Diastolik Çap	39,0±11,3	30,0 (18,0-52,0)	31,2±10,8	28,0 (16,0-49,0)	0,069
Sağ Ventrikül EF(%)	57,8±8,4	61,0 (43,0-72,5)	57,1±7,8	55,2 (45,7-70,0)	0,834

Çalışmamızda sağ ventrikül baskın çalışan hastaların EKO bulgularına bakıldığında; sağ ventrikül sistolik volüm ve sağ ventrikül EF değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağ ventrikül diastolik volüm ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ ventrikül

diastolik çap ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,069$).

Tablo 13 Sol ventrikül sistolik fonksiyonları

Sayı (n=21)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
Sol Ventrikül Diastolik Volüm	28,7±28,7	22,5 (4,7-120,0)	28,6±28,3	20,7 (5,0-118,0)	0,940
Sol Ventrikül Sistolik Volüm	13,5±14,3	8,9 (1,7-48,9)	12,7±13,3	8,7 (2,0-45,0)	0,560
Sol Ventrikül Diastolik Çap	28,5±8,4	29,0 (16,0-45,0)	28,4±8,6	29,0 (16,0-46,0)	0,462
Sol Ventrikül EF(%)	57,0±9,4	60,0 (37,2-70,3)	58,5±9,6	60,0 (38,0-76,0)	0,076

Çalışmamızda sol ventrikül baskın çalışan hastaların EKO bulgularına bakıldığında; sol ventrikül diastolik volüm, sol ventrikül sistolik volüm, sol ventrikül diastolik çap değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sol ventrikül EF değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. Gün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,076$).

Tablo 14 Sol ventrikül diastolik fonksiyonları

Sayı (n=21)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
Mitral E (cm/sn)	84,6±23,1	80,0 (47,0-130,0)	85,7±19,1	80,0 (62,0-130,0)	0,467
Mitral A (cm/sn)	75,9±21,2	70,0 (53,4-140,0)	75,3±18,5	70,0 (50,8-130,0)	0,348
Deselerasyon Zamanı	122,2±24,5	120,0 (82,0-174,0)	121,8±22,2	120,0 (90,0-180,0)	0,268
Mitral E/A	1,12±0,18	1,13 (0,82-1,44)	1,15±0,13	1,15 (0,92-1,50)	0,244

Çalışmamızda sol ventrikül baskın çalışan hastaların EKO ile sol ventrikül diastolik fonksiyonlarına bakıldığında; Mitral E, Mitral A, deselerasyon zamanı, Mitral E/A değerlerinde 0. gün ile 90.gün arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 15 Sağ ventrikül diastolik fonksiyonları

Sayı (n=13)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
Triküspit E (cm/sn)	72,9±13,4	72,0 (50,0-100,0)	72,1±10,8	70,0 (55,0-97,0)	0,937
Triküspit A (cm/sn)	72,3±14,6	76,0 (50,0-93,7)	66,3±13,9	72,0 (42,0-83,0)	0,003
Deselerasyon Zamanı	116,6±35,2	110,0 (66,0-194,0)	115,3±28,5	110,0 (75,0-180,0)	0,645
Triküspit E/A	1,03±0,20	0,97 (0,76-1,43)	1,11±0,20	1,02 (0,87-1,55)	0,002

Çalışmamızda sağ ventrikül diastolik fonksiyonları EKO ile değerlendirildiğinde; Triküspit E ve deselerasyon zamanı ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Triküspit A ve Triküspit E/A ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 16 Sağ ventrikül doku doppler ve miyokardiyal performans indeksi

Sayı (n=13)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
IVRT (msn)	47,7±14,5	40,0 (30,0-77,0)	50,1±13,8	42,0 (35,0-75,0)	0,475
IVCT (msn)	48,8±8,8	50,0 (26,0-61,0)	48,5±8,2	50,0 (30,0-63,0)	0,692
EZ (msn)	255,5±35,0	248,0 (214,0-310,0)	252,4±40,2	240,0 (198,0-320,0)	0,529
MPI	0,37±0,06	0,38 (0,25-0,49)	0,39±0,10	0,38 (0,26-0,66)	0,651

Sağ ventrikül doku dopplerinde ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 17 Sol ventrikül doku doppler ve miyokardiyal performans indeksi

Sayı (n=21)	Gün				p
	0. Gün		90. Gün		
	X±SS	Median (Min-Max)	X±SS	Median (Min-Max)	
IVRT (msn)	46,4±12,7	43,0 (29,0-79,0)	45,8±8,9	42,0 (35,0-68,0)	0,887
IVCT (msn)	51,8±11,0	50,0 (34,0-82,0)	49,0±7,6	48,0 (35,0-65,0)	0,195
EZ (msn)	249,2±40,7	238,0 (156,0-330,0)	256,9±38,4	245,0 (170,0-330,0)	0,022
MPI	0,39±0,07	0,38 (0,31-0,63)	0,37±0,06	0,36 (0,30-0,60)	0,004

Sol ventrikül MPI ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). IVRT, IVCT ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların % 26,9'unun hafif, % 26,9'unun orta derecede AV kapak yetmezliği mevcut olup % 46,2'sinde ise AV kapak yetmezliği yoktu. 0. gün ile 90. gün değerlendirmelerinde AV kapak yetmezlik düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Doğuştan kalp hastalıkları fetal ve neonatal dönemdeki kalple ilgili en yaygın malformasyonlar olup, nedeni az bilinen heterojen bir grup defekti temsil eder. Diğer bir deyişle kardiyovasküler sistemdeki doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içermektedir.^{27,134}

Doğuştan kalp hastalığı sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık % 0,5–0,8 olarak bilinmektedir.^{8,135,136}

Demir eksikliği anemisi ise sadece hematolojik sistemi etkileyen bir durum olmayıp, multisistemik bozukluklara yol açabilen bir klinik tablodur.^{137,138,139} Aneminin kardiyovasküler sistemi ve hemodinamiyi olumsuz yönde etkilediği ve uzun süre devam eden ağır aneminin konjestif kalp yetersizliğine yol açabileceği bilinmektedir.¹⁴⁰ Anemide oluşan kardiyovasküler değişikliklerin temeli dokulara oksijen taşınmasını arttırmaya yönelik adaptasyon mekanizmalarına dayanır.¹⁴¹ Hipoksiye sekonder olarak kardiyovasküler kompanzasyon mekanizmaları devreye girerek kardiyak atım hacminde artış, taşikardi, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliğini, derin anemide tüm odaklarda duyulabilen üfürüm, S3, S4, dispne, hepatomegali gibi bulgular ortaya çıkabilir.¹⁴²

Semptomlar aneminin gelişme hızına ve altta yatan kardiyolojik soruna göre değişebilir. Kronik anemisi olan hastalarda Hb düzeyinden çok hastanın semptomatik olması dikkate alınmalıdır.¹⁴³ Anatomik olarak kardiyak sorunu olan hastalarda ise anemi geliştiğinde hemodinami bozulmakta ve kompanze kalp yetmezliği dekompanze hale gelebilmektedir.¹⁴²

Çocuklarda kalp yetersizliği semptomlarının nonspesifik olduğu bilinmektedir. Orta veya ileri kalp yetersizliğini muayene ile saptamak nispeten kolay iken hafif, asemptomatik kalp yetersizliğinin tanısını koymak zordur. Asemptomatik kalp yetersizliği olan hastaların tanısı ve tedavisi ile ilgili doğru kararlar almak, klinisyeni çıkmaza sürükleyen durumlardan biridir. Oysa kalp yetersizliği, hızlı bir şekilde tanı konulup, acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur.¹²³ Kalp yetersizliği tedavisinin başarısı, kalp yetersizliğinin erken tanınmasına ve derecesinin doğru olarak belirlenmesine bağlıdır.

5.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza dahil edilen DEA bulunan, SDKH'lı 26 hasta vardı. Hastaların yaş aralığı 6 ile 204 ay arasında olup yaş ortalaması $57,7 \pm 54,6$ aydı. Bu hastalar rutin poliklinik kontrolleri sırasında değerlendirildi. Hastaların % 46,1'i erkek, % 53,9'u kız hastaydı.

Literatürde konjenital kalp defektlerinde cinsiyet baskınlığı açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak bazı hastalık tipleri ile cinsiyet arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Ciddi ve şiddetli, özellikle siyanotik ve kompleks kalp defektlerinin erkeklerde, daha az ciddi defektlerin kızlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada çift çıkışlı sağ ventrikül, hipoplastik sol kalp sendromu, büyük damar transpozisyonu ve aort stenozu nerdeyse iki kata yakın, pulmoner atrezisi ve triküspit atrezisi yaklaşık bir buçuk kat erkeklerde daha fazla bulunmuştur. Atriyal septal defekt, PDA ve AVSD'yi de içine alan daha az ciddi defektler kızlarda daha yaygındır.^{144,145,146,147}

Doğuştan kalp hastalıklarının kendi içinde dağılımına bakıldığında VSD % 25–30 oranıyla ilk sırada yer almakta, Fallot tetralojisi ise % 5–7 oranıyla bir yaşından sonraki en sık gözlenen SDKH olarak bilinmektedir. Büyük arter transpozisyonu yenidoğan dönemindeki en sık siyanozlu lezyondur.^{8,13,19} Çalışmamızda FT ile VSD ve pulmoner atrezi en fazla olan kardiyak patolojilerdir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verilerine baktığımızda; hastaların ilk muayenelerinde kilo ortalamaları $21,2 \pm 13,2$ kg olup 90. gün kontrol kiloları $22,1 \pm 13,3$ kg, boy ortalamaları ilk muayenede $107,7 \pm 30,7$ cm olup, 90. gün muayenesinde $109,3 \pm 30,2$ cm olarak bulunmuştur.

Hem sistol hem de diastol kan basıncı değerlerinde ilk ve 90. gün muayenelerinde benzer düzeylerde bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.2. Laboratuvar Bulguları

Doğumsal kalp bozuklukları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki geniş kategoride sınıflandırılmaktadır.¹⁴⁸ Asiyanotik doğumsal kalp hastalıkları sistemik arteriyel doygunluğunun normal olduğu durumlardır. Siyanozlu doğumsal kalp hastalıklarında sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak

sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ-sol şant mevcuttur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desatürasyonun klinik sonucu siyanozdur.^{8,13} Siyanotik konjenital kalp hastaları ve ilişkili sekonder polisitemi koagülasyon anormalliklerinin gelişimine karşı çok hassastırlar.¹⁴⁹

Bu çalışmada hastaların hemoglobin ve hematokrit düzeyleri yaşları için beklenen değerlerin üzerinde saptanmıştır. Bu durum siyanotik hastalarda beklenen sekonder eritrositozun doğal bir sonucudur. Hastalarda demir eksikliğini saptamak için serum ferritin düzeyi kullanılmıştır. Ayrıca tanıyı desteklemek amacıyla transferrin saturasyonları hesaplanmıştır.

Broberg ve ark. tarafından SDKH tanılı, DEA bulunan adolesan ve erişkinleri içeren 39 hastada yapılan bir çalışmada ve buna benzer bir şekilde Onur ve ark. tarafından SDKH tanılı DEA bulunan, yaşları 6 - 48 ay arasında değişen 44 hastayı içeren çalışmada 3 ay süreyle demir tedavisi sonrası MCV, MCHC, Hb, Htc, SD, ferritin düzeyleri artmış olup, RDW ve TIBC değerleri anlamlı şekilde azalmış. Bunun sonucunda, SDKH olan hastalarda kolay ve ucuz olan bu testlerin demir eksikliği anemisi tanısında güvenilir şekilde kullanılabilceği sonucuna varılmış.

Çalışmamızdaki 26 hastanın tamamı DEA olan hastalardır. Çalışmamızda çıkan laboratuvar bulgularında hastaların; MCHC, TS, MCV değerleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. RDW ve TIBC değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar bu konuda yapılmış diğer çalışmaların sonuçları ile benzemektedir.^{79,150} Çalışmada hastalarda MCHC, MCV düşüklüğü ve RDW yüksekliği ferritin düşüklüğü ile korele bulunmuştur.

Hastaların 0. Gün ve 90. gün demir tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri incelenmiştir. Bu sonuçlara göre; hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, serum demir, serum ferritin, transferin saturasyonu, oksijen saturasyonu değerleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derece artmıştır. Tüm bu değerlerin kontrol sonuçları ile ilk geliş sonuçları karşılaştırıldığında MCV'ye ait p değeri 0,002 olup diğer parametrelerin p değerleri <0,001 olarak bulunmuştur.

Yine parametrelerden RDW yüksekliği kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür (p=0,001), TDBK yüksekliği de kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür (p<0,001).

Çalışmamızda demir tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastalardan 0. gün ve tedavi sonrası 7. gün retikülosit değerlerine bakıldı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda; 0. gün ile 7. gün arasında retikülosit değerlerindeki yükseliş karşılaştırıldığında p değeri <0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Onur ve arkadaşlarının 44 SDKH'lı çocuk hastada yaptıkları çalışmada⁷⁹; serum ferritin düzeyi ile 28 hastada demir eksikliği saptanmış ve bu hastalara oral demir tedavisi uygulanmış; 16 hasta ise herhangi bir tedavi uygulanmadan izlenmiştir. Üç ay sonra her iki grubun demir eksikliği yönünden laboratuvar verileri değerlendirildiğinde tedavi almayan grupta Hb, Hct, ferritin değerlerinin düşmekte olduğu görülmüştür. Onur ve arkadaşlarının çalışmasında 6-48 ay arasındaki çocuk hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu dönem fizyolojik demir ihtiyacının en yüksek olduğu dönemdir. Dolayısı ile sekonder eritrositoz ile birlikte demir ihtiyacı bu yaş gurubunda daha yüksek olabilir. Ancak bu çalışma iki yaş üzerindeki çocukları kapsadığı halde demir uygulanmayan hastalarda üç ay sonra bile laboratuvar parametreleri demir ve ferritin düzeylerinde azalma göstermiştir. Tüm hastalarda çalışmanın başlangıcında ve 3.ayın sonunda Hb, Htc, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, SD, SDBK, TS ve serum ferritin düzeyleri çalışılmıştır. Sonuçta SDKH olan 44 çocukta demir eksikliği prevalansı % 63,6 olarak tesbit edilmiştir. Demir eksikliği grubunda 3 aylık demir tedavisi sonrasında Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW, serum demir, SDBK ve serum ferritin düzeyleri yükselmiştir. Sonuçlar çalışmamız ile benzer şekildedir. Demir yeterli grupta ise 3 aylık takibin sonunda MCV, MCH, RDW, SD, SDBK ve serum ferritin düzeyleri başlangıçta normal iken demir eksikliği ile uyumlu hale gelmiştir. Bu çalışma ile SDKH olan çocuklarda yalnızca tam kan sayımı kullanılarak özellikle RDW, MCV, MCH değerleri ile demir eksikliğinin tesbit edilmesinin mümkün olduğu, ayrıca demir eksikliği olmasa bile SDKH olan olgularda demir profilaksisi verilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Tay ve arkadaşları ise SDKH'lı 123 erişkin hastada yaptıkları çalışmada 25 hastada demir eksikliği saptayarak 3 ay süre ile oral demir tedavisi uygulamıştır. Üç ay sonra hastaların Hb ve Hct değerleri ile birlikte egzersiz kapasitelerinin de arttığı görülmüştür.¹⁵¹ Bu bulgular siyanotik hastalarda yüksek Hb, Hct değerleri olsa da demir eksikliği ile ortaya çıkan göreceli düşük Hb, Hct düzeylerinin hastaların efor kapasitesini olumsuz etkileyebileceğini gösterir. Siyanotik doğuştan kalp hastalarında

demir eksikliği tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Bu çalışmada demir tedavisinin viskoziteyi arttırmadan Hb ve Hct düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Demir tedavisinin SDKH’da güvenle uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.

Natriüretik peptitler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyon yapar, kan basıncını ve ventriküler ön yükü azaltırlar, sıvı elektrolit dengesini düzenlerler.

Natriüretik peptit ailesinden olan BNP’nin esas salınım yeri ventrikül miyokardıdır. Kalp yetersizliğinde artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak kardiyak miyositler tarafından BNP salınmaktadır. Salınım için asıl uyarıcı volüm yüklenmesi ve ventrikül duvar geriliminin artışıdır. NT-proBNP, BNP ile birlikte ventrikül duvar geriliminin artmasına ve ventrikül volüm genişlemesine yanıt olarak kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde salınır. BNP’nin organizmadaki fizyolojik etkileri natriürez, diürez, hipotansiyon ve düz kas gevşemesidir.^{99,100,152,153} Fizyolojik etkilerinden diğer polipeptitlerle ortak olan 17 aminoasit içeren yüzük yapısı sorumludur. Vücutta sıvı artışına neden olan kalp yetersizliği ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda serum düzeyinin yükseldiği bilinmektedir.¹²⁶ Anemili hastalarda ise azalmış oksijen taşıma kapasitesine eşlik eden doku hipoksisinin ve periferik vazodilatasyonun kardiyorenal kompensatuvar mekanizmaları aktive ederek NT-proBNP’nin salınımında artmaya yol açabileceği ileri sürülmektedir.¹⁵⁴

Yukardaki mekanizmalar değerlendirildiğinde kalp yetersizliği tanısı için NTproBNP ölçümünün hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test olarak hekime ve hastaya zaman kazandıracağı açıktır. Özellikle konjestif kalp yetersizliği semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlarında, BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yükselmeye başlaması asemptomatik hastaların erken tanınması ve tedavi görmesine imkân sağlayacaktır. Kalp yetersizliği tanısının erken konulması ve hastaların mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması açısından BNP ve NT-proBNP tıp dünyası tarafından büyük ilgi ile karşılanmıştır ve natriüretik peptitlerin klinik önemi giderek artmaktadır.

Çalışmamızda SDKH olan DEA’ li çocuklarda, demir eksikliğinin miyokard üzerindeki etkisini tespit edebilmek için NT-proBNP düzeyleri ölçülerek NT-proBNP’nin klinik uygulamalardaki önemi saptanmaya çalışıldı. Çalışmamızın ilk gününde alınan örneklerden bakıldığında NT-proBNP düzeyi ortalaması 285,0±270,0

pg/ml olup tedavi sonrası kontrolünde ortalaması 236,2±231,2 pg/ml bulunmuş, p değeri 0,012 olarak çıkmıştır. NT-proBNP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş saptanmıştır.

Literatürde anemili çocuklarda miyokard etkilenmesinin bir belirteci olarak NT-proBNP ile ilgili çalışmalar çok az ve sınırlıdır. Nybo ve arkadaşları¹⁵⁵ 6238 erişkin hastada, Monte ve arkadaşları¹⁵⁴ 209 kalp yetersizliği bulgusu olmayan erişkin hastada yaptıkları araştırmada anemisi olan hastaların NT-proBNP düzeylerinin anemisi olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmada kadın hastaların Hb konsantrasyonlarının erkeklerden daha düşük olmasına rağmen kadınlarda ölçülen NT-proBNP düzeylerinin erkek hastalar kadar yüksek olmadığına dikkat çekilmiştir. Arati ve arkadaşları¹⁵⁶ tarafından yapılmış bir çalışmada kalp yetersizliği olmayan 809 erişkin hastada hemoglobin düzeyi ile serum NT-proBNP düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Matsumoto ve arkadaşları⁸² tarafından yapılan bir çalışmada ise 1036 sağlıklı erişkinde plazma BNP düzeyi ile Hb düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2010 yılında yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi tanılı hastalar, kalp yetersizliği Ross skoru göz önüne alınarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmış olup, bu gruplar kıyaslanmış. Tedavi öncesi NT-proBNP değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş (p=0,0001). Hasta grubunda tedavi öncesi NT-proBNP değerleri ve Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuş (p=0,004). Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonunda yükselen Hb değerlerine paralel olarak NT-proBNP'nin düşüş sergilediği görülmüş (p=0,0001).

Tüm bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamız ile uyumlu olup, tedavi sonrası Hb konsantrasyonunun yükselmesi ile proBNP düzeylerinin düşüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda hastalarımızda klinik olarak konjestif kalp yetersizliği bulgusu olmasa da tedavi ile demir eksikliğinin miyokard üzerindeki etkilerinin düzeltilmesiyle NT-proBNP düzeyinin düştüğü düşünülmüştür.

5.3. Eko Bulguları

Kalp yetersizliğinde sol ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemi ekokardiyografidir. Ancak ülkemizde çok yaygın olarak kullanılan bu yöntemin taşınmasının zor olması, tecrübeli elemana ihtiyaç duyulması kullanım alanlarını sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda; hastaların kardiyak anatomileri % 19,2 sağ ventrikül, % 50 sol ventrikül yani tek ventrikül fizyolojisi ile çalışmakta iken % 30,8'i de her iki ventrikül fizyolojisiyle çalışmaktaydı. Sonuçlar karşılaştırılırken kardiyak fonksiyonları her iki ventrikül fizyolojisiyle çalışan hastaların hem sağ hem de sol ventrikül değerleri, tek ventrikül fizyolojisi ile çalışan hasta gruplarına eklenerek, totalde sağ veya sol ventrikül fonksiyonları arasında değerlendirilme yapılmıştır.

Erişkinler ve çocuklarda yapılan çalışmalarda klinik olarak kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş hastalarda NT-proBNP düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{128,157} Doust ve arkadaşları¹⁰², Remme ve arkadaşları¹⁵⁸ erişkin semptomatik kalp yetersizliği hastalarından oluşan çalışmalarında NT-proBNP'nin kalp yetersizliği tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Sol ventrikül yüklenmesi birçok hastalığın ortak paydası olup anemide de kalbin iş yükünün artmasına bağlı olarak BNP ve NTproBNP düzeyinin artması beklenen bir durumdur.

Yine erişkinlerde yapılan bir çalışmada artmış NT-proBNP düzeyleri; azalmış EF, artmış diyastol sonu basıncı ve volümüyle ilişkili bulunmuş, hastaların artan NYHA sınıfı ile sistolik disfonksiyon arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁹ Wu ve arkadaşlarının¹¹⁷ yapmış olduğu bir çalışmada VSD ve kalp yetersizliği olan hastalarda NT-proBNP ile EF, FS arasında korelasyon gösterememişler, ancak NTproBNP ile sol ventrikül sistol sonu duvar stresi ve sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır.

Groenning ve ark.¹⁶⁰ kalp yetersizliği tanısı almış erişkin hastalarda serum NT-proBNP ölçümünün sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede bilinen klasik ekokardiyografik parametrelerden daha güçlü bir belirteç olduğunu saptamışlardır. Bay ve ark.¹⁶¹ da EF normal ve düşük olan erişkin hastalarda NT-proBNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve düşük EF bulunan hastaların tümünde yüksek NT-proBNP düzeylerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada NT-proBNP'nin

negatif prediktif değerinin % 98'e varan oranlarda olduğu, NT-proBNP'nin normal olması halinde sol ventrikül disfonksiyonunun dışlanabileceği bildirilmiştir.

Mir ve ark.¹⁶² kalp yetersizliği tanısı almış 31 çocuğun NT-proBNP düzeyini 133 sağlıklı çocuğun serum örnekleri ile karşılaştırmışlar ve EF düşük kalp yetersizliği bulunan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Bahl ve ark. 31 kronik anemili hasta ve kontrol grubunun sistolik fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ve EF' larında hafif artış olmakla beraber anlamlı fark saptanmamış. Yine tedavi sonrası da sistolik fonksiyonlarda belirgin değişme saptanmadı. Bu veriler yine çalışmamız sonuçlarıyla benzerdir.¹⁶³

Çalışmamızda sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bakıldığında sol ventrikül diastolik volüm, sağ ve sol ventrikül sistolik volüm, sol ventrikül diastolik çap, sağ ventrikül EF değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağ ventrikül diastolik volüm ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ ventrikül diastolik çap ($p=0,069$) ile sol ventrikül EF ($p=0,076$) değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün değişimleri istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur.

Diastolik disfonksiyonlar ile DEA arasındaki ilişki birçok mekanizma ile açıklanabilir. Aneminin indüklediği doku hipoksisi diastolik fonksiyonları bozabilir. Miyokardiyal iskeminin erken evresinde sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce diastolik disfonksiyon gelişebilir, çünkü sol ventrikül diastolik fonksiyonları iskemiye sistolik fonksiyonlardan daha duyarlıdır.¹⁶⁴ Kalp kası kontraksiyon ve relaksasyon fazlarının, relaksasyon fazı enerji bağımlıdır. Azalan eritrosit kitlesi nedeniyle kanın oksijen ve metabolitleri taşıma kapasitesi azalır. Vucütte desilitre başına en fazla oksijen ve metabolit tüketen organlardan biri olan kalbe yeterince oksijen sunumu yapılamaz. Buna bağlı olarak da yeterli enerji üretimi sağlanamaz. Kalp de bir çizgili kas olduğu için kendisine yeterince oksijen gelmediğinde ilk olarak enerji bağımlı süreç olan relaksasyon etkilenecektir.¹⁶⁵ Relaksasyon ise kalbin diastolik özelliklerini yansıtmaktadır. Bizim çalışmamız da bu teoriyi desteklemektedir. Yine anemiye adaptasyon sürecinde artmış sempatik ve inotropik aktivite miyokard üzerinde ilave stres oluşturup myositlerde remodelinge yol açabilir. Anemi ayrıca direkt miyokardiyal

toksit ve iskemi ile sonuçlanan çok sayıda hormonal ve metabolik etkiye sahiptir.¹⁶⁶ Bu yüzden subendokardiyal iskemi, artmış kalp hızı ve volüm yükü anemi ilişkili diastolik disfonksiyona katkıda bulunabilir.

Yaprak ve ark. 63 anemisi olan talesemi hastalarında yaptıkları bir çalışmada, anemi grubunda hastaların % 54'ünde diastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda sadece mitral akım parametrelerinin pulse wave dopler yöntemi ile ölçülmesiyle diastolik fonksiyon bozukluğu tanısı konulmuştur.¹⁶⁷ Bu çalışmada anemili hastalarda diastolik disfonksiyon sıklığının bizim çalışmamıza göre daha sık olmasının nedeni çalışmamızda hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bahl ve ark.¹⁶³ 31 kronik anemili hastanın diastolik fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, mitral akım parametrelerinin pulse dalga doku dopler (PDDD) ile ölçülmesiyle diastolik fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada anemi ile diastolik disfonksiyon arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda mitral E ve A dalgalarının boylarının benzer olması dakika kalp atım hızlarının benzer olmasına bağlı olabilir. Bilindiği üzere kalp hızı artmasına bağlı olarak diastolik zaman kısalmakta ve bu dalgaların boyu artmaktadır.

Bahl ve ark. yaptığı çalışmada¹⁶³ anemili hastalarda E dalga hızının arttığı, A dalga hızının ise değişmediğini saptamışlardır. Buna bağlı olarak da E/A oranının arttığı görülmüştür. Bizim verilerimizde ise sol ventrikül mitral E ve A dalga hızları, E/A oranları anemi ile anlamlı değişim göstermemiş olup, sağ ventrikül triküspit A hızı azalmış, triküspit E/A oranı ise artmış olarak bulundu.

Teknolojinin gelişmesi ile diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde birçok yeni parametre geliştirilmiştir. Doku dopler görüntüleme, pulmoner ven akımları, renkli M-mode akım yayılım hızı (flow propagation velocity), kardiyak manyetik görüntüleme ve radyüklid ventrikülografi bu yeni metotlardandır.

Anemi kalbin diastolik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda; demir tedavisi öncesi ve sonrası sağ ventrikül diastolik fonksiyonları EKO ile değerlendirildiğinde; Triküspit E ve deselerasyon zamanı ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Triküspit A ve Triküspit E/A ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Sol ventrikül diastolik fonksiyonları arasında ise tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonları açısından E/A

oranı ve NT-proBNP düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü.

Ventrikül fonksiyonlarının M mod ya da 2D eko ile değerlendirildiği yöntemler normal kalp anatomisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Özellikle tek ventrikül fizyolojisi olan DKH'lı çocuklarda kalbin sistolik fonksiyonlarının standart ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirilmesi teknik olarak doğru değildir. Ancak MPI kardiyak anatomiye değil, kalp siklusundaki zaman aralıklarını kullanarak yaptığı için bu hastalarda kullanılabilir. Ventriküllerin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan MPI izovolumetrik zaman aralıklarının toplamının (IVCT+IVRT) ejeksiyon zamanına (EZ) oranıdır. MPI zaman aralıklarının oranı olduğu için ventrikülün geometrik şeklinden etkilenmez, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerinden bağımsızdır. Klasik pulse Doppler ekokardiografi ile ölçülebildiği gibi doku Doppler inceleme ile de ölçülebilmektedir. Pulse Doppler eko ile iki ayrı pozisyon ve farklı iki siklusta MPI ölçümü yapabilirken doku Dopplerle MPI ölçümünün avantajı ölçümün tek pozisyon ve siklusta uygulanabiliyor olmasıdır.¹⁶⁸ Doppler ölçüm teknikleri ile her ne kadar tek tek zaman aralıkları ve ventrikül doluş hızları kolayca elde edilselerde yaş, kalp hızı, aritmi ve yüklenme durumlarından etkilenmeleri sebebi ile klinik kullanımları kısıtlanmaktadır. Sıklıkla sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu birlikte olmasına karşılık çok az Doppler ölçümü sistolden diyastole kadar ölçüm sağlayabilmektedir. Bu yüzden zaman aralıklarını birlikte değerlendiren MPI, Tei ve arkadaşları tarafından ortaya atıldı.^{169,170,171} Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sonucu izovolumik zaman aralıkları uzarken ejeksiyon zamanı kısaltmakta, sonuçta MPI belirgin şekilde artmaktadır ve kardiyak amiloidoz, primer pulmoner hipertansiyon¹⁶⁹ dilate kardiyomyopati ve kronik kalp yetersizliğinde^{172,173} prognoz belirleyici olarak klinik değeri gösterilmiştir. Çalışmamızda ventriküllerin yapısı nedeniyle standart ölçüm yöntemleri kullanılmadığı için PDDD ile MPI ölçümü tercih edilmiştir.

Çalışmamızda sağ ventrikül doku doppleri ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sol ventrikül doku dopplerinde ise; MPI ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç olarak MPI kalp fonksiyonlarını değerlendirmenin iyi bir göstergesi olup klinik seyir ve prognoz için bilgi veren önemli ve belirlenmesi kolay bir parametredir.

Tedavi öncesi hastaların daha yüksek serum NT-proBNP düzeylerine sahip olmasının, ekokardiyografik olarak ve klinik olarak tespit edemediğimiz histolojik düzeydeki değişikliklerin biyokimyasal yansıması olduğu düşünülmüştür. NT-proBNP ölçümü ile ekokardiyografik parametrelerin etkilenmediği erken dönemdeki myokard etkilenmesini tespit edebileceğimiz sonucu çıkarılabilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Çalışmamızda; demir eksikliği anemisi olan doğumsal siyanotik kalp hastalıklı 26 hasta değerlendirilmiş olup, çocuklarda demir tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları, eko takibi ile kardiyak fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Çalışmamız sonucu çıkan veriler ışığında;

- Çalışmamıza dahil edilen demir eksikliği anemisi bulunan siyanotik konjenital kalp hastalıklı 26 hasta vardı. Hastaların yaş aralığı 6 ile 204 ay arasında olup yaş ortalaması $57,7 \pm 54,6$ aydı. Bu hastalar rutin poliklinik kontrolleri sırasında değerlendirilmiştir. Hastaların % 46,1'i erkek, % 53,9'u kız hastaydı.
- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında ikisi arasında anlamlı farka rastlanmamıştır.
- Tedavi sonrası hastaların hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, serum demir, serum ferritin, transferin saturasyonu, oksijen saturasyonu değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece artmıştır.
- Tedavi öncesi olan TDBK ve RDW yüksekliği kontrol sonuçlarında anlamlı olarak düşmüştür.
- Tedavi öncesi düşük olan retikülosit seviyesi tedavinin yedinci gününde anlamlı olarak artmıştır.
- Çalışmamızda öncesi yüksek olan NT-proBNP düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı olarak düşmüştür.
- Çalışmamızda; hastaların kardiyak anatomileri % 19,2 sağ ventrikül, % 50 sol ventrikül yani tek ventrikül fizyolojisi ile çalışmakta iken % 30,8'i de her iki ventrikül fizyolojisiyle çalışmaktaydı. Sonuçlar karşılaştırılırken kardiyak fonksiyonları her iki ventrikül fizyolojisiyle çalışan hastaların hem sağ hem de sol ventrikül değerleri, tek ventrikül fizyolojisi ile çalışan hasta gruplarına eklenerek, totalde sağ veya sol ventrikül fonksiyonları arasında değerlendirilme yapılmıştır.
- Çalışmamızda sağ ventrikül baskın ve sol ventrikül baskın çalışan hastaların EKO bulgularına bakıldığında; sağ ve sol ventrikül diastolik volüm, sağ ve sol

ventrikül sistolik volüm, sol ventrikül diastolik çap, sağ ventrikül EF değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sağ ventrikül diastolik çap ($p=0,069$) ve sol ventrikül EF ($p=0,076$) değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası 0. ve 90. gün değişimleri istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur.

- Sağ ventrikül diastolik fonksiyonları EKO ile değerlendirildiğinde; Triküspit A ve Triküspit E/A ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.
- Sol ventrikül doku dopplerinde; MPI ölçümlerinde 0. gün ile 90. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

6.2. Öneriler

Siyanotik DKH olan hastalarda demir eksikliği sıktır ve tedavisi hastaların mortalite ve morbiditesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu hastaların tedaviye cevabının izlenmesinde tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, serum ferritin düzeyleri ve transferrin saturasyonu değerleri yanısıra NT-proBNP takibinin yapılması aynı zamanda miyokardın cevabının da değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Demir eksikliği anemisi olan SDKH' lı çocukları değerlendirdiğimiz bu çalışmada, demir tedavisinin kardiyak bulgularda iyileşme yaptığı saptanmış olup, siyanotik doğuştan kalp hastalarındaki demir eksikliği anemisinin atlanmaması önemlidir. Laboratuvar bulguları kalp hastalıklı olmayan çocuklardan farklı olabileceğinden durum göz önüne alınarak değerlendirilmelidirler.

Demir tedavisi sonrası anlamlı düşüş gösteren NT-proBNP düzeyi takipte daha sık kullanılabilir. Ancak daha kesin yargılara varabilmek için daha geniş kapsamlı ve prospektif pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1 **Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD.** *Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia.* In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th ed. Philadelphia:Saunders, **2008**; 521–570.
- 2 **Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C.** Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* . **2006**;48(2):356-65.
- 3 **Kaemmerer H, Fratz S, Braun SL, Koelling K, Eicken A, Brodherr Heberlein S.** Erythrocyte indexes, iron metabolism, and hyperhomocysteinemia in adults with cyanotic congenital cardiac disease. *Am J Cardiol*. **2004**;94(6):825-8.
- 4 **Perloff JK, Roseve MH.** Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med*. **1988**; 109:406-413.
- 5 **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.
- 6 **Amiram Nır, MD, and Nadera Nasser, MD.** Clinical Value of NT- ProBNP and BNP in Pediatric Cardiology *Journal of Cardiac Failure*. **2005**; 11:5
- 7 **Hoffman JIE, Kaplan S.** The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. **2002**;39:(12)1890–1900.
- 8 **Bernstein D.** *Epidemiology and genetic basis of congenital heart disease.* Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed, Philadelphia:Saunders, **2004**.
- 9 **Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW.** Congenital heart disease: prevalence at live birth. The Baltimore- Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* **1985**; 121:31–36.
- 10 **Gürakan B.** *Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi.* Neonatoloji. 1st ed. Ankara: Alp Ofset, **2004**; 63; 503-512.
- 11 **Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE.** Effects of environmental exposures on the cardiovascular system. *Prenatal Period Through Adolescence Pediatrics*. **2004**; 113(4):1058-69.
- 12 **Edwards W D.** *Classification and terminology of cardiovascular anomalies.* Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2001**; 118-37.
- 13 **Tanman B, Cantez T, Dindar A.** *Doğumsal kalp hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2002**.
- 14 **Mehnaz A, Syed AU, Saleem AS, Khalid CN.** Clinical features and outcome of cerebral abscess in congenital heart disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad* **2006**;18(2):21-4.
- 15 **Ammash N, Warnes CA.** Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* **1996**;28(3):768-72.
- 16 **Park MK.** *Cyanotic Congenital Heart Defects.* 5nd ed. St. Louis: Mosby, **2008**.

- 17 **Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F, Kurland LT, Titus JL.** Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota, 1950-1969. *Mayo Clin Proc* **1971**;46(12):794-9.
- 18 **Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL.** Congenital heart disease among 160480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969. *Implications for surgical treatment. Br Heart J* **1981**; 46(1):55-62.
- 19 **Heper C, Heper Y, Moğol E.** *Kardiyoloji 2000*. 1. baskı. İstanbul: Alfa yayınları, **2000**.
- 20 **Demirağ MK, Keçeligil HT.** Fallot tetralojisi ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2006**; 2(12):51-58.
- 21 **Fuster V, Alexander RW, O'rourke RA.** *Hurst's The Heart*. 10th ed. İstanbul:**2002**.
- 22 **Neches WH, Park SG, Ettetgut JA.** *Tetralogy of fallot and tetralogy of fallot with pulmonary atresia*. The Science and Practice of Pediatric Cardiology 2nd ed Vol I. Baltimore: Williams and Wilkins, **1998**: 1383-1413.
- 23 **De la Cruz MV, Arteaga M, Espino-Vela J.** Complete transposition of the great arteries: types and morphogenesis of ventricular discordance. *Am Heart J* **1981**; 102: 271-81.
- 24 **Aydemir NA, Güven MA, Bakır İ, Enç Y, Bilal MS.** Büyük arterlerin transpozisyonunda prenatal tanının önemi. *Perinatoloji Derg* **2007**; 15(2):68-72.
- 25 **Park MK.** *Pediatric cardiology for practitioners*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, **1996**.
- 26 **Neches WH, Park SC, Ettetgut JA.** *Transposition of the great arteries*. The Science and Practice of Pediatric Cardiology , 2nd ed Vol I. Baltimore: Williams and Wilkins, **1998**.
- 27 **Candan İ, Oral D.** *Kardiyoloji*. Ankara: Antıp AŞ-Baran ofset, **2002**.
- 28 **Çil E.** Çocukluk çağında " telekardiyografik değerlendirme ". *Güncel Pediatri* **2003**.
- 29 **Nisanoğlu V, Erdil N, Battaloğlu B.** Pulmoner atrezi ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2006**; 2(12):40-50.
- 30 **Çelebi A, Yalçın Y, Erdem A, Zeybek C, Polat TB, Akdeniz C.** Normal ventriküler septumlu pulmoner atrezinin üç olguda farklı teknik ve yaklaşımlarla transkateter tedavisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* **2006**; 34:432-438.
- 31 **Açikel Ü, Erdal C.** Triküspid atrezisi, cerrahi tedavi seçenekleri ve fontan dolaşımı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2006**; 2(12):59-63.
- 32 **Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ.** *Rudolph's Fundamentals of PEDIATRİCS*. Ankara: Güneş Kitabevi; **2003**.
- 33 **Rosenthal A, Dick II M.** *Tricuspid atresia, Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent* ,5th ed Vol I.. Baltimore: Williams and Wilkins, **1995**:902-919.
- 34 **Bingöl H, Bolcal C, Yılmaz AT, Karaeren H, Tatar H.** Erişkin total pulmoner venöz dönüş anomalisinde cerrahi yaklaşım: olgu sunumu. *Gülhane Tıp Derg* **2003**.
- 35 **Drinkwater DC, D'Agostino HJ.** *Anomalous pulmonary and systemic venpus connection*. In: *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Sixth edition. Appleton & Lange A Simon & Schuster Company Connecticut USA **1996**:1105-1114.

- 36 **Ward KE, Mullins CE.** *Anomalous pulmonary venous connections, pulmonary vein stenosis, and atresia of the common pulmonary vein, The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd ed Vol I. Baltimore: Williams and Wilkins, **1998**:1431-1463.
- 37 **Krabill KA, Lucas RV.** *Abnormal pulmonary venous connections, Heart disease in infants, children, and adolescents.* 5nd ed. Vol I. Baltimore: Williams & Wilkins, **1995**.
- 38 **Tuncel E, Yazıcı Z.** *Çocuk hastalıklarında radyolojik bulgular.* İstanbul: Nobel&Güneş Kitabevi, **2002**.
- 39 **Belgi A, Kardelen F, Kabukçu M, Sancaktar O.** Opere edilmeden erişkin yaşa ulaşan tek ventrikül olgusu. *Ana Kar Der* **2002**; 70-72
- 40 **Matsuda H, Kawashima Y, Kishimoto H.** Problems in the modified Fontan operation for univentricular heart of the right ventricular type. *Circulation* **1987**; 76:1145-52.
- 41 **Behrman ER.** *Congenital Heart Disease, In Nelson Textbook of Pediatrics*, 16. baskı. WB Saunders, Philadelphia, **2000**.
- 42 **Gidding SS, Stockman JA.** Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J* **1988**;116(1):128-32.
- 43 **Tyndall MR, Teitel DF, Lutin WA, Clemons GK, Dallman PR.** Serum erythropoietin levels in patients with congenital heart disease. *J Pediatr* **1987**;110(4):538-44.
- 44 **Berman W Jr, Wood SC, Yabek SM, Dillon T, Fripp RR, Burstein R.** Systemic oxygen transport in patients with congenital heart disease. *Circulation* **1987**;75(2):360-8.
- 45 **Cornu P.** Long-term hematological management of cyanotic congenital heart diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss* **1994**; 87(11):1413-20.
- 46 **Linderkamp O, Klose HJ, Betke K, Brodherr-Heberlein S, Bühlmeyer K, Kelson S.** Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. *J Pediatr* **1979**;95(4):567-9.
- 47 **Schmid-Schönbein H, Wells R, Goldstone J.** Influence of deformability of human red cells upon blood viscosity. *Circ Res* **1969**;25(2):131-43.
- 48 **Kontras SB, Bodenbender JG, Craenen J, Hosier DM.** Hyperviscosity in congenital heart disease. *J Pediatr* **1970**;76:214-20.
- 49 **Replogle RL, Meiselman HJ, Merrill EW.** Clinical implications of blood rheology studies. *Circulation* **1967**;36:148-60.
- 50 **Thorne SA.** Management of polycythemia in adults with cyanotic heart disease. *Heart* **1998**;79:315-6.
- 51 **Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A.** Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* **2003**;24:1035- 84.
- 52 **Somerville J.** How to manage the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* **1998**;63:1- 8.
- 53 **Schmid-Schönbein H, Wells R, Goldstone J.** Influence of deformability of human red cells upon blood viscosity. *Circ Res* **1969**;25(2):131-43.
- 54 **Cesar CL, Costa FF, Saad ST.** Impaired red cell deformability in iron deficient subjects. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* **2009**; 219-223.

- 55 **Çetin E.** İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, **1997**.
- 56 **Gökçay G, Kılıç A.** Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. *Çoc Sağ ve Hast Der* **2000**; 43:3-13.
- 57 **Kılıç A, Gökçay G.** Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* **1999** ; 8(11).
- 58 **Ağaoğlu L.** *Demir eksikliği anemisi*. Cilt 2,3.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; **2002**.
- 59 **Lanzkowsky P.** *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Third edition. Academic Pres. New York. **2000**:33-49.
- 60 **Lane A.L, Nuss, R, Ambruso D.R.** *Iron deficiency anemia. Nutritional anemias. Hematologic disorders. Current pediatric diagnosis and treatment* 18th edition USA, Appleton and Lange, **2003**.
- 61 **Tiker F, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B.** Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir eksikliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. **2005**; 48:14-9.
- 62 **Ünal S, Yetkin S.** Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* **2004**; 16:327-345.
- 63 **Matsuda A, Bessho M, Mori S, Takeuchi T, Abe T, Yawata Y.** Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases. *The first multi-institutional joint study in Japan. Haematologia* **2002**;32:225-238.
- 64 **Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K.** Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem* **1997**; 43:1641-6.
- 65 **Provan D.** Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* **1999**; 105: 19-26.
- 66 **Dallman PR.** Progress in the prevention of iron deficiency in infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* **1990**; 365: 28-37.
- 67 **Gümrük F, Altay Ç.** Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* **1995**;16:265-286.
- 68 **Grantham-McGregor S, Ani C.** A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* **2001**;131:649-668.
- 69 **Lozoff B, Georgieff MK.** Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* **2006**;13:158-165.
- 70 **Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE.** Iron deficiency anaemia. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, editors. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; **2004**; 123-30.
- 71 **Burden MJ, Westerlund AJ, Armony-Sivan R, Nelson CA, Jacobson SW, Lozoff B.** An event-related potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia. *Pediatrics* **2007**;120(2):336-45.
- 72 **Oski FA.** *Nutritional iron deficiencies. Differential diagnosis of anemia. Hematology of Infancy and Childhood*. 6th Edition Vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co.**2000**.

- 73 Türk Hematoloji Derneği; Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu **2011**.
- 74 Şaylı TR, Aydın ÖF, İzol R, Kara C, Sarıbaş S. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat ve demir hidroksit polimaltoz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve C vitaminin etkisi. *Klinik Bilimler&Doktor*, **1999**; 5: 233- 237.
- 75 Nas ST. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda kalp yetersizliği tanısında ve tedaviye yanıtın izleminde serum NT-proBNP düzeyinin klinik önemi, Uzmanlık tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, **2010**.
- 76 Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)/WHO/UNICEF, *World Health Organization*, Geneva, Switzerland. **1998**.
- 77 Oechslin E. Hematological management of the cyanotic adult with congenital heart disease. *Int J Cardiol* **2004**;97(1):109-15.
- 78 Rose SS, Shah AA, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic congenital heart disease with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med* **2007**;22(12):1775-7.
- 79 Onur CB, Sipahi T, Tavil B, Karademir S, Yoney A. Diagnosing iron deficiency in cyanotic heart disease. *Indian J Pediatr* **2003**;70(1):29-31.
- 80 Olcay L, Ozer S, Gürgey A, Saraçlar M, Özme S, Bilgiç A. *Pediatr Cardiol* **1996**;17(3):150-4.
- 81 Camitta BM. *Iron Deficiency Anemia*. Philadelphia, WB Saunders Co. **1996**.
- 82 Mika M, Takeshi T, Yoshiro N, Masaaki LK. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J* **2008**; 49: 577–586.
- 83 Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B- Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* **2004**; 25: 336–340.
- 84 Hammerer- Lercher A, Neubauer E, Müller S. Head- to- head comparison of N- terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N- terminal pro- atrial natriuretic peptide in diagnosis left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* **2001**; 310: 193-197.
- 85 Camitta BM. *Iron Deficiency Anemia*. In: *Textbook of Pediatrics*, 15th Edition, Philadelphia, WB Saunders Co. **1996**.
- 86 Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assesment of the iron status. *Am Clin Biochem* **1998**; 35: 693–708.
- 87 Zlotkin S. The role of nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescent. *CMAJ* **2003**; 168(1):59– 63.
- 88 Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. *A diagnostic approach to the anemic patient. Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; **1998**: 375–384.
- 89 Park MK. *Left- to- right shunt lesions. Pediatric cardiology for practitioners* , 4.baskı, USA, Mosby, **2002**.
- 90 Çil E. Doğumsal kalp hastalıkları. *T Clin J Int Med Sci* **2006**; 2(15):51–59.
- 91 Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. *Patent ductus arteriosus. Clinical synopsis of moss and adams" heart disease in Infants, children, and adolescents, including the fetus and young adult*. Lippincott Williams & Wilkins,**1998**:286–305.

- 92 **Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB.** Utility of B- type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* **2004**; 25: 341-346.
- 93 **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.
- 94 **Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J.** Radioimmunoassay for N- terminal pro brain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest* **2001**; 61: 33–42.
- 95 **Ourtom HA, al Saleh QA Lubani MM.** The value of red cell distribution width in the diagnosis of anemia in children. *Eur j pediatr* **1989**; 148: 745–748.
- 96 **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.
- 97 **Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S.** 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.
- 98 **Puddy VF, Amirmansour C, Willams AF, Singer DR.** Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* **2002**; 103: 79–80.
- 99 **Ruskoaha H.** Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* **2003**; 24: 341- 56.
- 100 **Levin ER, Gardner DG, Samson WK.** Natriuretic peptides. *N Engl J Med* **1998**; 339: 321–328.
- 101 **Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD.** Patent foramen ovale: A review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* **2001**;38:613–623.
- 102 **Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ.** A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* **2004**; 164:1978-1984.
- 103 **Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K.** Localization and mechanism of secretion of B- type natriuretic peptide in comparison with those of A- type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* **1994**; 90: 195–203.
- 104 **Baxter GF.** The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* **2004**; 99: 71- 5.
- 105 **Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A.** Biological variation of Nterminal pro- brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* **2003**; 49,1554– 1555.
- 106 **Mir TS, Laux R, Hellwege HH.** Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* **2003**;112:896-899.
- 107 **Rademaker MT, Richards AM.** Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci* **2005**;108:23–36
- 108 **Lercher AH, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E.** 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.
- 109 **Koch A, Zink S, Singer H.** B- type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* **2006**; 27: 861–866.

- 110 **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.
- 111 **Geiger R, Lercher AH, Url C, Schweigmann U, Puschendorf B, Sommer R.** NT- proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol* **2007**; 123: 63– 65.
- 112 **Mukoyama M, Nakao K, Obata K.** Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* **1991**;180:431- 6.
- 113 **Park MK.** *Sol- sağ şantlı lezyonların patofizyolojisi. Pediatric cardiology for practitioners* 5th ed. Adana Nobel kitabevi, **2009**.
- 114 **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.
- 115 **Graham TP, Gutgesell HP.** *Ventricular septal defects. Moss and Adams" Heart disease in infants, children and adolescents*, 5th ed. Williams & Wilkins, **1995**.
- 116 **Nasser N, Perles Z, Rein Aj, Nir A.** NT- proBNP as marker for persistant cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* **2006**; 27: 87–90.
- 117 **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.
- 118 **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.
- 119 **Finch C.A, Huebers A.H.** Iron methabolism. *Clin Physio Biochem* **1986**; 4: 5– 10.
- 120 **Pieske B, Krestchman B, Meyer M.** Alterations in intracelluler calcium handling assosiated with inverse force frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* **1995**; 92: 1169-1178.
- 121 **Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B.** Serum N- terminal pro- brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* **2003**; 86: 46–51.
- 122 **Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H.** Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta pediatr* **2002**; 91: 649–652.
- 123 **Özkutlu S, Saraçlar M.** Konjestif kalp yetersizliği. *Katkı dergisi* **1996**; 17: 722–743.
- 124 **Davis GK, Bamforth F, Sarpal A.** B- type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* **2006**; 39: 600–605.
- 125 **Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B.** Natriuretic peptides in assesment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* **1999**; 230: 132–142.
- 126 **Cowie M, Mendrez GF.** BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* **2002**; 44: 293–321.
- 127 **Hasçelik Ş.** Çocukluk Çağı Kalp Yetersizliği Olgularında NT- proBNP Ölçümü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, **2004**.

- 128 **Senio Y, Ogawa A, Yamashita T.** 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.
- 129 **Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M.** Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* **2004**; 42: 942-944.
- 130 **Chuang ML, Hibberd MG, Beaudin RA.** Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 35(2): 477-84.
- 131 **Strohm O, Schulz-Menger J, Pilz B, Osterziel KJ, Dietz R, Friedrich MG.** Measurement of left ventricular dimensions and function in patients with dilated cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging* **2001**; 13(3): 367-71.
- 132 **Sechtem U, Pflugfelder PW, Could RG, Cassidy MM, Higgins CB.** Measurement of Right and Left Ventricular Volumes in Healthy Individuals with Cine MR Imaging. *Radiology* **1987**; 163(3): 697- 702.
- 133 **Harada, K.** Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *The American journal of cardiology*, **2002**; 90(5): p. 566-569.
- 134 **Capozzi G, Caputo S, Pizzuti R, Martina L, Santoro M, Santoro G.** Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and yearly changes in the Campania Region. *J Cardiovasc Med* **2008**;9(4):368-374.
- 135 **Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN.** *Cardiac disease. Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 5th ed, Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, **1999**.
- 136 **Goel M, Shome DK, Singh ZN, Bhattacharjee J, Khalil A.** Haemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Indian Heart J*, **2000**; 52(5):559 – 63.
- 137 **Prasad AN, Prasad C.** Iron deficiency; non-hematological manifestations, *Prog Food Nutr Sci* **1991**; 15: 225-283.
- 138 **Gümrük F, Altay Ç.** Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Özalp İ(ed.) Katkı Pediatri Dergisi* **1995**; 3(16): 265-87.
- 139 **Beard JL.** Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* **2001**; 131(2): 568-80.
- 140 **Celkan T, Apak H, Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M, Yüksel L, Yıldız I.** Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk pediatri arşivi* **2000**; 35(4): 226-231.
- 141 **Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E.** *Clinical aspects of heart failure: Pulmonary edema, high-output failure. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; **2005**.
- 142 **Rao R, Georgieff MK.** Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* **2002**; 91(438): 124-9.
- 143 **Uçar C.** Pediatrik kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatri Sci* **2005**; 1(3): 115-122.

- 144 **Gürkan B.** *Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı.1. baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004.*
- 145 **Morris CD.** Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 19 **2004**;1: p.5-13.
- 146 **Rosenthal G.** *Prevalence of congenital heart disease. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). The Science and Practice of Pediatric Cardiology ,2nd ed. Vol II. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.*
- 147 **Samanek M.** Boy:girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 15 . **1994**; 53–57.
- 148 **Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC.** Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American Family Physician* **1999** ; 1; 59(7): 1857-68.
- 149 **Tempe DK, Virmani S.** Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* **2002**; 6: pp.752-765.
- 150 **Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C.** Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* **2006**;48(2):356-65.
- 151 **Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G.** Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* **2011**;151(3):307-12.
- 152 **Davis GK, Bamforth F, Sarpal A.** B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* **2006**; 39: 600-5.
- 153 **Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B.** Natriuretic peptides in assesment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* **1999**; 230: 132-42.
- 154 **Willis MS, Lee ES, Grenache DG.** Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin chim acta* **2005**; 358: 175-81.
- 155 **De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial miyokardial extracts in rats. *Life Sci* **1981**; 28: 89-94.
- 156 **Arati SD, Kirsten BD, Michael G.** Association Between Anaemia And NTerminal Pro-B-Type Natriuretic peptide (NT-proBNP): Findings from the Heart and Soul Study. *European Journal of Heart Failure* 9 **2007**; 886–891.
- 157 **Mir TS, Marohn S,Eiselt M, Grollmus O.** Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* **2002**; 110: 76.
- 158 **Remme WJ, Swedberg K.** Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* **2001**; 22:1527-60.
- 159 **Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA.** Use of NTproBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* **2004**;6:289-293.
- 160 **Groenning BA, Nilson JC, Sondergaard L.** Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am heart J* **2002**; 143: 923 9.

- 161 **Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C.** NT-proBNP: A new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* **2003**; 89: 150-154.
- 162 **Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O.** Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* **2002**; 110: 76.
- 163 **Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, Agarwal R, Goswami KC, Bajaj R, Shrivastava S.** Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, twodimensional, and Doppler echocardiographic study. *Am Heart J*, **1992**; 124(6): 1516-1523.
- 164 **Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonul U, Kennedy HL.** Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* **1987**; 10: 748-55.
- 165 **Opie LH.** *Mechanisms of cardiac. Contraction and Relaxation.* 7 th edition Philadelphia, Elsevier Saunders, **2005**.
- 166 **Schrier RW, Abraham WT.** Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* **1999**; 341:577-585.
- 167 **Yaprak I, Akşit S, Oztürk C, Bakiler AR, Dorak C, Türker M.** Left ventricular diastolic abnormalities in children with beta-thalassemia major: a Doppler echocardiographic study. *Turk J Pediatr*, **1998**; 40(2): 201-208.
- 168 **Harada K, Tamura M, Toyono M.** Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* **2002**;90: 566-569.
- 169 **Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB.** Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **1998**; 82: 1071-1076.
- 170 **Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K.** Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* **1999**; 135: 1065-72.
- 171 **Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R.** The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* **2002**; 15: 864-8.
- 172 **Acil T, Wichter T, Stypman J, Jansen F, Paul M.** Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *J Card* **2005**;103:175-181.
- 173 **Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R.** Tei index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* **2000**; 21: 1888-95.

EKLER

EK-1: Bilgilendirme, Onam, Çalışma Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Grubu)

Pediyatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından izlenen siyanotik doğuştan kalp hastalığı olan demir eksikliği anemili çocuklar

(Çalışmanın Adı)

Demir Eksikliği Anemisi Olan Doğumsal Siyanotik Kalp Hastalıklı Çocuklarda Demir Tedavisi Öncesi ve Sonrası BNP Düzeyleri ve Kardiyak Fonksiyonların Karşılaştırılması

(Hekimin Açıklaması)

Sayın Veli,

Hastanız polikliniğimize başvurduğunda tam kan sayımı, demir parametreleri, serum BNP düzeyi testlerinin yapılması için yaklaşık 7-8 cc kan örneği alınacaktır. Ç. Kardiyoloji bilim dalında ekokardiyografi testi yapılacaktır. Hastanıza demir tedavisi başlanıp, en az 3 ay sonra aynı kontrol kan ve EKO tetkikleri tekrarlanacaktır. Çocuğunuza yapılan incelemeler sırasında elde edilen klinik ve laboratuvar veriler Doç. Dr. Sevcan Erdem ve Dr. Adnan Barutçu' nun yürüttüğü bir çalışma kapsamında bilimsel amaç ile kullanılacaktır. Kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Bu hakları kullandığınız takdirde, hastaya uygulanan tıbbi hizmette hiçbir aksama olmayacaktır. İhtiyaç duyduğunuzda daha ayrıntılı bilgilendirme tarafımızca sözel olarak sizlere verilecektir.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMASIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcı ile görüşen hekim:

TARİH:

Katılımcı (Anne veya Baba):

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

HASTA BİLGİ FORMU

Ad Soyad:

Yaş:

Hastalığı:

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Hemoglobin		
Hematokrit		
MCV		
MCHC		
Serum Demiri		
Total Demir Bağlama Kapasitesi		
Transferrin saturasyonu		
Serum Ferritini		
Retikülosit		
Eritropoetin		

EKO FORMU

ADI SOYADI:	TARİH:
YAŞ:	BOY:
CİNSİYET:	VÜCUT AĞIRLIĞI:
TA:	NABİZ:
TANI:	

TEDAVİ ÖNCESİ:

VENTRİKÜL TİPİ:	
AV KAPAK YETMEZLİĞİ:	
VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI (Simpson yöntemi ile)	
Diastolik volüm (ml)	
Sistolik volüm (ml)	
Diastolik çap (mm)	
EF %	
KF%	

SAĞ VE/ VEYA SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLAR		
SOL VENTRİKÜL	MİTRAL E (cm/sn)	
	MİTRAL A (cm/sn)	
	DT (Deselerasyon zamanı)	
SAĞ VENTRİKÜL	TRİKÜSPİT E (cm/sn)	
	TRİKÜSPİT A (cm/sn)	
	DT (Deselerasyon zamanı)	

DOKU DOPPLER VE MYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİ (SAĞ VE/VEYA SOL)		
	SAĞ VENTRİKÜL	SOL VENTRİKÜL
Septal E' (cm/sn)		
Septal A' (cm/sn)		
Septal S' (cm/sn)		
Lateral E' (cm/sn)		
Lateral A' (cm/sn)		
Lateral S' (cm/sn)		
SeptalIVRT (msn)		
Septal IVCT (msn)		
SeptalEZ (msn)		
SeptalMPI		
Lateral IVRT (msn)		
Lateral IVCT (msn)		
Lateral EZ (msn)		
Lateral MPI		

ADI SOYADI:	TARİH:
YAŞ:	BOY:
CİNSİYET:	VÜCUT AĞIRLIĞI:
TA:	NABİZ:
TANI:	

TEDAVİ SONRASI:

VENTRİKÜL TİPİ:	
AV KAPAK YETMEZLİĞİ:	
VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI (Simpson yöntemi ile)	
Diastolik volüm (ml)	
Sistolik volüm (ml)	
Diastolik çap (mm)	
EF %	
KF%	

SAĞ VE/ VEYA SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLAR		
SOL VENTRİKÜL	MİTRAL E (cm/sn)	
	MİTRAL A (cm/sn)	
	DT (Deselerasyon zamanı)	
SAĞ VENTRİKÜL	TRİKÜSPİT E (cm/sn)	
	TRİKÜSPİT A (cm/sn)	
	DT (Deselerasyon zamanı)	



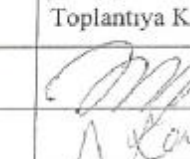


DOKU DOPPLER VE MYOKARDİYAL PERFORMANS İNDEKSİ (SAĞ VE/VEYA SOL)		
	SAĞ VENTRİKÜL	SOL VENTRİKÜL
Septal E' (cm/sn)		
Septal A' (cm/sn)		
Septal S' (cm/sn)		
Lateral E' (cm/sn)		
Lateral A' (cm/sn)		
Lateral S' (cm/sn)		
SeptalIVRT (msn)		
Septal IVCT (msn)		
SeptalEZ (msn)		
SeptalMPI		
Lateral IVRT (msn)		
Lateral IVCT (msn)		
Lateral EZ (msn)		
Lateral MPI		

EK-2: Etik Kurul Onay Formu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
40	6 Mart 2015

KARAR NO 15- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Sevcan Erdem yönetiminde, Yrd. Doç. Dr. Fadli Demir'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Adnan Barutçu tarafından yürütülmesi öngörülen, "Demir Eksikliği Anemisi Olan Doğumsal Siyanotik Kalp Hastalıklı Çocuklarda Demir Tedavisi Öncesi ve Sonrası BNP Düzeyleri ve Kardiyak Fonksiyonların Karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaş Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Adnan BARUTÇU

Doğum Tarihi Ve Yeri :17.02.1987 / Antakya

Medeni Durumu :Evli

Adres :Yurt mah. 71507 sok. Valide Bağ Apt.
Kat:10 No:18 Çukurova/Adana

Telefon :05054960905

E posta :adnan_barutcu@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi :Mersin Üniversitesi

Görev Yerleri :2010 Altınözü Devlet Hastanesi
2012 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Araştırma Görevlisi

Dernek üyelikleri :Yok

Yabancı Dil :İngilizce