

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

**YÜKSEK DOZ METİLPREDNİZOLON ALAN AKUT  
İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI  
HASTALARDA YÜKSEK DOZ STEROİDİN  
KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melek TUNÇ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cemşit KARAKURT**

**MALATYA-2011**

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

**YÜKSEK DOZ METİLPREDNİZOLON ALAN AKUT  
İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI  
HASTALARDA YÜKSEK DOZ STEROİDİN  
KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melek TUNÇ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cemşit KARAKURT**

**Bu tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından  
2009/51 proje numarası ile desteklenmiştir.**

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TABLolar DİZİNİ.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA .....	70
SONUÇLAR.....	80
ÖZET.....	83
SUMMARY.....	86
KAYNAKLAR.....	89

## TABLolar DİZİNİ

### SAYFA NO

Tablo 1: Kortikosteroidlerin günlük üretim hızları ve plazma düzeyleri.....	5
Tablo 2: Çeşitli kortikosteroidlerin sodyum-su tutma ve antiinflamatuvar etki güçleri, süreleri ve eşdeğer dozları .....	13
Tablo 3: Glukokortikoidlerin inflamatuvar ve immün yanıtta etkileri.....	17
Tablo 4: Glukokortikoidlerin ilaç olarak kullanılabildiği endokrin olmayan hastalıklar.....	19
Tablo 5: Yüksek doz iv metilprednizolon kullanım alanları .....	21
Tablo 6: Natriüretik peptid ailesi .....	28
Tablo 7: BNP ve NT-proBNP'nin klinikte kullanımı .....	32
Tablo 8: Kalp hızı ve değişkenliği zaman bağımlı parametre.....	36
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı .....	43
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı (EKG).....	44
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun NT-pro BNP ortalamaları .....	45
Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının plazma elektrolit değerlerinin karşılaştırılması .....	50
Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarının plazma elektrolit değerlerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun doku doppler parametreleri .....	57
Tablo 15: Hasta ve kontrol sistolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 16: Hasta ve kontrol grubunun Pulse-wave doppler ile saptanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları.....	59
Tablo 17: Hasta ve kontrol grubunun doku doppler değerlendirme sonuçları.....	60
Tablo 18: Hasta ve kontrol grubunun holter parametreleri .....	61
Tablo 19: Hasta ve kontrol grubunun max QTc değerlerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 20: Tansiyon ve NT-proBNP arasındaki ilişki .....	67

Tablo 21: NT-proBNP ve EF, ES ortalamaları ile karşılaştırılması.....	67
Tablo 22: Pulse-wave doppler ile saptanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları.....	68
Tablo 23: Plazma ve idrar elektrolitlerinin NT-proBNP ile karşılaştırılması.....	69

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA NO
Şekil 1. Kortikosteroidlerin biyosentezi .....	6
Şekil 2. Glukortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması.....	10
Şekil 3. Non genomik etki .....	11
Şekil 4. Natriüretik peptitlerin yapısı .....	27
Şekil 5. NT- proBNP'nin sentezi.....	29
Şekil 6. NT- proBNP'nin sentez salınım ve reseptör ilişkisi.....	30
Şekil 7. NT- proBNP'nin fizyolojik etkileri .....	32
Şekil 8. EKG intervalleri .....	34
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı .....	42
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun ortalama kalp hızı değişiklikleri .....	44
Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP dağılımları .....	46
Şekil 12. Grupların plazma Na dağılımı .....	47
Şekil 13. Grupların plazma K dağılımları .....	48
Şekil 14. Hasta gruplarının plazma Ca dağılımları .....	49
Şekil 15. Grupların kreatinin dağılımları .....	50
Şekil 16. Grupların idrar Na dağılımları.....	51
Şekil 17. Grupların idrar K dağılımları .....	52
Şekil 18. Grupların idrar Ca dağılımları .....	53
Şekil 19. Grupların idrar kreatinin dağılımları .....	54
Şekil 20. Ortalama kalp hızı .....	61
Şekil 21. Maksimum kalp hızı ortalamaları .....	62
Şekil 22. Minimum kalp hızı ortalamaları:.....	62
Şekil 23. SDNN ortalamaları .....	63

Şekil 24. SDNN index ortalamaları.....	64
Şekil 25. RMSD ortalamaları .....	64
Şekil 26. PNN50 ortalamaları.....	65
Şekil 27. SDANN index ortalamaları.....	65
Şekil 28. Maksimum QTc ortalamaları.....	66

## KISALTMALAR DİZİNİ

İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura

K<sup>+</sup>: Potasyum

Na: Sodyum

Ca: Kalsiyum

ANP: Atrial natriüretik peptid

BNP: Brain natriüretik peptid

CNP: C- tipi natriüretik peptid

DNP: Dendroaspis natriüretik peptid

NPR A: Natriüretik peptit reseptör-A

NPR B: Natriüretik peptit reseptör-B

NPR-C: Natriüretik peptit reseptör-C

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

DDL: Düşük dansiteli lipoproteini

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

EKG: Elektrokardiyogram

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

ADH: Antidiüretik hormon

KBG: Kortikosteroid bağlayan globuline

Hsp: *Heat shock protein*

GABA: Gama aminobutirik asit

NMDA: N-metil-D-aspartat

EEG: Elektroensefalografi

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

HRV: *Heart Rate Variability*

FENA: Sodyum fraksiyonel atılım yüzdesi

FEK: Potasyum fraksiyonel atılım yüzdesi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

KF: Kısalma fraksiyonu



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP), dolaşımdaki trombositlerin yıkımının artması ile karakterize, benign seyirli, kendi kendini sınırlayan, çocukluk çağının en sık görülen edinsel trombositopeni nedenidir. Patogenez dikkate alındığında bu hastalığa immün trombositopenik purpura da denilmektedir (1) Kortikosteroidler geniş etki mekanizmalarına sahip akut İTP tedavisinde etkinliği gösterilmiş ilaçlardır. Buna karşın klinik kullanımda çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Akut İTP’ de kortikosteroidlerin tedavide kullanımını sağlayan etki mekanizmaları (2, 3, 4);

1. Antikor kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresinin uzamasını sağlamak,

2. Antitrombosit antikorların yapımını inhibe etmek,

3. Kapiller stabiliteyi artırarak trombositopeniye bağlı endotelial bozukluğu düzeltmek ve kanamayı azaltmak (kanama belirtileri daha erken kaybolur) şeklindedir.

Kortikosteroidler oral, parenteral, topikal ve inhalasyon yoluyla kullanımlarının dışında suprafarmakolojik dozlarda intravenöz olarak da uygulanmaktadırlar. “Pulse” tedavi veya yüksek doz intravenöz steroid tedavisi olarak adlandırılan bu tedavi şekli 1965 yılından beri kullanılmaya başlanmış ve günümüzde çocukluk çağı hastalıkların da bulunduğu farklı hastalık gruplarının tedavisinde popüler hale gelmiştir. Uygulama yöntemi ve doz tedaviyi uygulayanlara göre değişmektedir. Ancak yüksek etkinlikle birlikte önemli yan etkiler oluşmaktadır. Gastrointestinal sistem komplikasyonları ve ikincil enfeksiyonlar en sık gözlenen ve bilinen yan etkilerdir.

Kardiyovasküler sisteme ait ciddi yan etkilerin görülmesine rağmen, bu konuda az sayıda olgu sunumları dışında klinik çalışma yapılmamış olması ve deneysel çalışmaların yetersizliği dikkati çekmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda

araştırmacılar metilprednizolon tedavi sonrası kalp kasında hücre zarından kalsiyum akımının değişmesine ve miyokarda kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklere bağlı kardiyovasküler yan etkilerin gelişebileceğini öne sürmüşlerdir (5). İnsanlarda, parenteral metilprednizolon miyokardiyal hücrelerin stimülasyon eğiğini değiştirmektedir. Yüksek doz metilprednizolonun aritmojenik etki mekanizması konusunda bazı hipotezler öne sürülmüştür. Steroitin puls dozlar halinde verilmesiyle serum potasyum ( $K^+$ ) iyonunda değişikliklere neden olduğu, idrar K ve sodyum (Na) ekskresyonunu değiştirdiği ve bu değişikliklerin miyokardiyal hücre membranlarında iyon konsantrasyon değişikliklerine neden olabileceği düşünölmektedir (6). Pulse metilprednizolon tedavisine bağlı fetal aritmi gelişen olgular bildirilmiştir, çoğu vakada, aritmilerin gelişmesiyle metilprednizolon uygulanması arasında ilişki tespit edilmiştir. Gelişen aritmilerin daha çok pulse metilprednizolon tedavi sonrası 24-48 saat içerisinde geliştiği bildirilmektedir. Steroit kullanımı sırasında aritmi oluşma mekanizması anlaşılmamakla birlikte hücresel membrandan akut  $K^+$  çıkışı, geç potansiyellerin oluşumu, derin periferik vazodilatasyon ve anafilaktoid reaksiyon gibi hipotetik mekanizmalar öne sürölmüştür. Ancak yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisine bağlı ciddi kardiyovasküler yan etkilerin göröldüğü olgularda sonraki tedavi planı ile ilgili bilgiler yetersizdir (7,8). Bu tez çalışmasında İTP tanısı almış ve tedavilerinde yüksek doz metilprednizolon kullanılacak hastaların yüksek doz intravenöz steroid tedavisinin kardiyak sisteme olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Natriüretik peptidler, ANP (atrial natriüretik peptid) BNP (Brain Natriüretik peptid) CNP (C- tipi natriüretik peptid) DNP (dendroaspis natriüretik peptid)'dir. BNP (Brain Natriüretik peptid) ventriköl fonksiyonundaki değişikliklere hassas ve aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan ventriköl kaynaklı bir hormondur (9) Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece sebep olurlar (10). Damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar Kardiyoinhibitör etkisi vardır (11). Renin anjiotensin aldosteron sistemini inhibe ederler. Natriüretik peptidler natriüretik peptit reseptör-A (NPR A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR B) adı verilen hücre yüzey reseptörüne bağlanıp, siklik guanozin monofosfatı (cGMP) ikincil mesajcı olarak kullanarak biyolojik etkilerini meydana getirirler (12).

Yüksek doz steroidin kardiyovasküler etkileri ile NT- proBNP düzeyi arasında ilişki olabileceğini düşündüğümüzden dolayı bu tez çalışmasında yüksek doz steroid tedavisinin kardiyak etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla klinik, elektrokardiyografi, ekokardiyografik değerlendirme, holter monitörizasyon ve serum NT- proBNP düzeyi çalışıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### **Tanım:**

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentezle elde edilen aynı yapıdaki sentetik analoglarıdır (13). Adrenokortikotropik hormon (ACTH), ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur. Kortikosteroidler etkilerine göre glukokortikoidler (esas olarak karbonhidrat metabolizması düzenleyicisi) ve mineralokortikoidler (esas olarak elektrolit metabolizması düzenleyicisi) olmak üzere ikiye ayrılırlar. İnsanlarda hidrokortizon (kortizol) temel glukokortikoid, aldosteron ise majör mineralokortikoidtir (13,14).

Adrenal bezin klinik önemi ilk defa 1849 yılında Addison tarafından ortaya konulmuştur. Brown Seguard bilateral adrenalectomili deney hayvanlarında fatal sonuçlar bildirirken bunu izleyen çalışmalarda adrenal medulladan daha çok adrenal korteksin yaşamsal değeri olduğu bildirilmiştir. Kortizol 1930'lu yıllarda Mason ve arkadaşları tarafından ilk defa adrenal bezde gösterilmiş, 1948'te ise Haris ve arkadaşları tarafından hipotalamo-hipofizer kontrol bulunmuştur. Bundan kısa bir süre sonra Hench ve arkadaşları romatoid artritte kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini tanımlamışlar ve bu çalışmaları onlara 1950 yılında Nobel ödülü'nü kazandırmıştır (14). Bu tarihten sonra günümüze kadar daha etkili ve daha az yan etkisi olan birçok türevleri yapılmıştır.

### **Adrenal korteksten salgılanan steroid türleri ve salınımlarında rol oynayan faktörler:**

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon sentezlenir. Bunlardan biri glukokortikoid olan kortizoldür ve yaşamsal öneme sahiptir. İkincisi mineralokortikoid hormon olan aldosterondur. Kortizol ve aldosteron 21 karbonlu steroidlerdir. Üçüncüsü adrenal korteks hormon türü periferde potent androjenlere dönüşerek etki gösteren zayıf androjen etkili androstenodion ve

dehidroepiandrosterondur. Bunlar 19 karbonlu steroidlerdir (15, 16). Adrenal korteks hormonlarının sentez ve salınımları hipotalamo-hipofizer-adrenal aks tarafından düzenlenir. Bu sistem insanın strese yanıtının ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gibi yaşamsal işlevlerde merkezi sinir sistemi ile salgı bezlerinin uyumlu çalışması açısından önemlidir.

Kortizol salgılanması esas olarak, hipofiz ön lobundan salgılanan ACTH tarafından kontrol edilir. Aldosteron salgılanmasının kontrolünde ACTH'nın katkısı ikinci planda kalır, bunun yanında anjiotensin, kan potasyum düzeyi ve vazopresin gibi fizyolojik stimulan etkenler ve natriüretik peptitler, dopamin ve somatostatin gibi inhibitör etkenler rol oynayabilirler (13).

Adrenal korteks hormonlarının insanda optimal koşullarda günlük salgılanma hızları (mg/gün) tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Kortikosteroidlerin günlük üretim hızları ve plazma düzeyleri**

	<b>Kortizol</b>	<b>Aldosteron</b>
<b>Normal Koşullarda Salınım Hızı</b>	10 mg/gün	0,125 mg/gün
<b>Plazma Konsantrasyonu</b>		
<b>Saat:</b> 08:00	16µg/100ml	0,01µg/100ml
16:00	4µg/100ml	0,01µg/100ml

### **Sentez:**

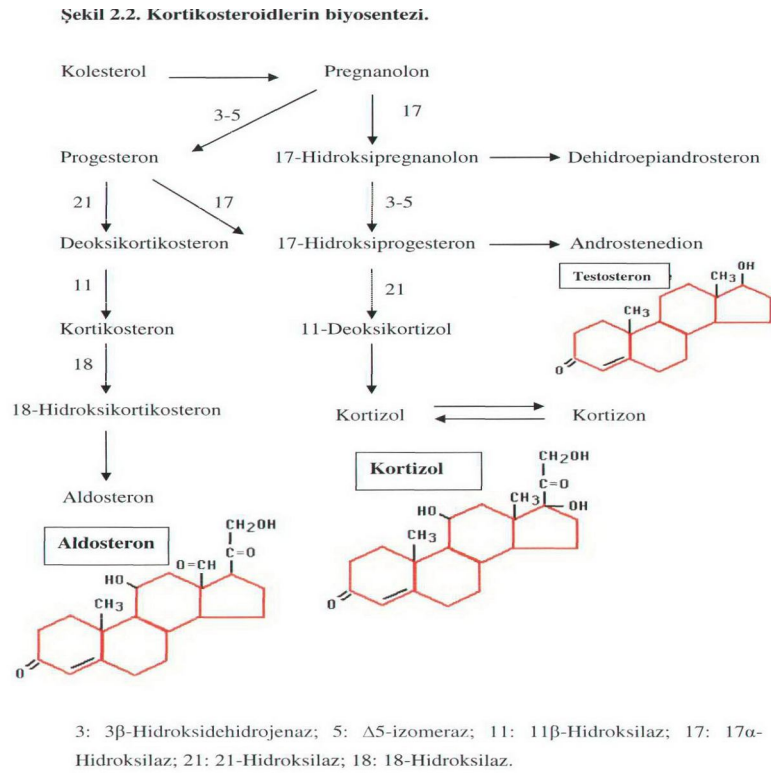
Kortizol ve doğal glukokortikoidler ile adrenal androjenler adrenal korteksin zona fasciculata/reticularis tabakasında, aldosteron, dezoksikortikosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakasında sentez edilirler. Adrenal steroidlerin ana yapısı 17 karbon atomu taşıyan siklopentanoperhidrofenantren halkasıdır. Sentez p-450 sitokrom türü çeşitli karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından katalize edilen dört basamakta yapılır.

**1. Serbest kolesterol oluşumu:** Adrenal korteks hücresi kortikosteroid sentezinde temel olarak ekzojen kolesterolü kullanır, yani kolesterolün kaynağı olarak düşük dansiteli lipoproteini (DDL) reseptör aracılı endositoz işlemi ile dışardan alır. Kolesterolün ancak % 20-40'ı asetattan hücre içinde yapılır. Kolesterol hücrede kolesterol esteri şeklindedir. Önce kolesterol esteraz enzimi ile serbest kolesterol haline getirilir. Sonrada serbest kolesterol pregnonolona dönüştürülmek üzere mitokondrilerin dış membranından iç membranına transfer edilir. ACTH'nın esas olarak kolesterol

esteraz aktivitesini artırarak sentezi artırdığı saptanmıştır (17). Pregnanolon oluşumu; Mitokondri iç matriksinde yerleşmiş olan kolesterol yan zincirini koparan (side chain cleavage) enzim (p450scc) tarafından kolesterolün yan zinciri koparılarak pregnanolon oluşur. Sonraki aşamalar endoplazmik redikulum ve mikrozomlarda olur (15,16).

**2. İzomerizasyon ve dehidrojenasyon:** İzomerizasyon pregnolonda C-5 ve C-6 arasında çift bağın C-5 ve C-4 arasında kaydırılması olur. Ayrıca 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile C-3 grubundaki hidroksil keton grubuna dönüştürülür. Böylece ara ürün olarak progesteron oluşur (15-18).

**3. Hidroksillenme:** Sırasıyla C-17 C-21 ve C-11 karbonları hidroksillenir. Bu olaylar 17 alfa-hidroksilaz, 11 beta-hidroksilaz enzimleri yaparlar. Şekil 1'de kortikosteroidlerin biyosentezi görülmektedir (15-18-19).



18

### Şekil 1: Kortikosteroidlerin biyosentezi(13).

#### Adrenal steroid sentezinin kontrolü

ACTH adrenal kortekste esas olarak zona fasciculata/reticularis'i stimule ederek glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentez ve salgılanmasını artırır. ACTH yokluğunda bu iki tabaka atrofiye uğrar. ACTH dışındaki zona glomerulosa tabakasında mineralokortikoid

üretimini akut olarak artırır ancak bu tabakadaki sentez anjiyotensin ve ekstraselüler potasyum ile düzenlenir. Yani mineralokortikoid sentezinde ACTH'nin rolü ikinci plandadır (15,16).

Ağrı, travma, soğuk, hipoglisemi, psikolojik uyaranlar, cerrahi işlemler, pirojenler, (kortikotropin salgılatıcı hormon) CRH'un salınmasını uyarırlar. Portal sistemle adenohipofize ulaşan CRH ve onunla beraber artmış olan antidiüretik hormon (ADH)'un etkisiyle ACTH salınımı artar. ACTH sistemik dolaşım ile adrenal kortekse gelerek steroid sentezini uyarır. Bu etki ile salınımı sağlanan kortizol, sistemik dolaşım da yeterli düzeye erişince ACTH ve CRH salınımında baskılanır. ACTH adrenal korteks hücrelerinde membran reseptörlerine bağlanıp adenil siklazı aktive ederek c-AMP artışını sağlar. Böylece hücre içine ulaşmış olan stimulus fosfoproteinkinazların aktivasyonu sağlanmış olur. Bu etki ile kolesterolden pregnanolon dönüşümü sağlanır ve steroid hormon yapımı başlamış olur (16, 17, 20).

Kortizolün biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılama hızı ve plazma düzeyi epizodik değişimler gösterir. Bu durum sırasıyla CRH ve ACTH'nin bazal salgılanmasının gün içi ritim göstermesini bağlıdır. Günde 7-15 epizot meydana gelir. Her bir epizottan sonra kortizol düzeyi, ACTH salgılanmasını suprese edecek düzeye çıkar, sonra düşmeye başlar, belirli bir noktadan sonra supresyon ortadan kalkar ve ACTH salgılanması tekrar stimule edilir. Gün içi ritme uyandıran genel hız değişimi profilinde ise sabah erken saatlerinde kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa çıkar. Plazmadaki ACTH düzeyi kortizolünkine paralel bir seyir gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki negatif feedback inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritim gösterir. Bu ilaçlar kortizol sentezinin en hızlı olduğu sabahın erken saatlerinde verilirse sentezi en az derecede inhibe ederler. Plazma aldosteron düzeyi belirgin bir gün içi ritim göstermez ve normal bir insanda yaklaşık 10 ng/dl dir (15-17).

### **Adrenal steroidlerin dolaşımı**

Plazmada kortizol yaklaşık %95 oranında kortikosteroid bağlayan globuline (KBG) veya transkortin adı verilen özel bir alfa-2 globüline bağlı durumdadır. serbest fraksiyon ise biyolojik aktiviteden sorumludur. Prednizolon da kortizol gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırken, metilprednizolon ve deksametazon KBG'ye daha düşük afinite gösterirler (21). Gebelik, estrojen tedavisi, diyabet, hipertiroidi gibi durumlar kanda transkortin düzeyini ve buna paralel olarak total kortizol düzeyini yükseltir fakat serbest kortizol düzeyi pek artmaz. Nefrotik hastalık tablosu, karaciğer

yetersizliği gibi hipoproteinemiye sebep olan durumlar ve hipotiroidi transkortinin azalmasına sebep olur (15, 16,17, 22).

### **Adrenal steroidlerin metabolizması**

Kortikosteroidler, karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilirler. Az bir miktarda diğer dokularda metabolize edilirler. Esas olarak hidrojenazlarla çift bağın indirgenmesi ve hidroksil gruplarının glükoronik asid ya da sülfatla konjuge edilmesi şeklinde metabolize edilirler. Kortizolun plazma yarılanma ömrü 90 dakikadır. steroidlerin konjüge metabolitleri suda çözünen maddelerdir ve böbreklerden atılırlar. Kortizol 11 beta hidroksisteroit dehidrogenaz enziminin yardımıyla kısmen kortizona oksitlenir. Kortizon tetrahidrokortizon glukuronat şeklinde atılır. Kortizolun az bir kısmı 6-alfa hidroksilaz ile inaktive edilir. Kortizolün % 5'i de 17-ketosteroid şeklinde idrarla atılır (15,16,17).

Sentetik kortikosteroidler genellikle ağızdan kullanılır ve mide barsak mukozasından kolayca emilirler. Karaciğerdeki metabolizmaları nitelik bakımından doğal kortikosteroidlerinkine benzer, fakat metabolize edilen kısmın yüzdesi, metabolizma hızı bakımından arada farklar vardır. Proteinlere bağlanma açısından farklıdırlar. Parenteral olarak kullanılan kortikosteroidler hidroksilli steroidlerdir. Fakat fosfat veya süksinat esterlerinin sodyum tuzları suda çözünür. Bunların sudaki solüsyonu intravenöz ve diğer yollardan enjekte edilebilir.

### **GENEL ETKİ MEKANİZMALARI**

#### **Reseptör yapısı:**

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hücre membranını aşır hedef hücrelerde sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hücrelerde birbirlerinden ayrı glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri vardır. Bunlara ilk belirlendikleri zaman sırasıyla 'Tip I ve Tip II bağlanma yeri' adı verilmiştir. Tip I bağlanma yeri (mineralokortikoid veya aldosteron reseptörü) hem aldosteronu hem de glukokortikoidleri aynı derecede yüksek afiniteli şekilde bağlar; bu nedenle in vitro deneylerde aldosteron ve glukokortikoidler arasında ayırım yapmaz. İn vivo koşullarda düşük aldosteron düzeyi ile aktive olurken bu konsantrasyonlardaki glukokortikoidler ile aktive olmazlar. Tip II bağlanma yerleri (glukokortikoid reseptörleri) mineralokortikoidlere in vitro ve in vivo düşük afinite gösterirler (13,14).

Glukokortikoid reseptörü, 1985'te klonlanmıştır. 777 aminoasidli bir sitoplazmik proteindir. Vücutta çekirdekli hücrelerin hepsinde bulunur. Bütün hücre içi reseptörlerde olduğu gibi glukokortikoid reseptörlerinde de amino terminalinde değişken



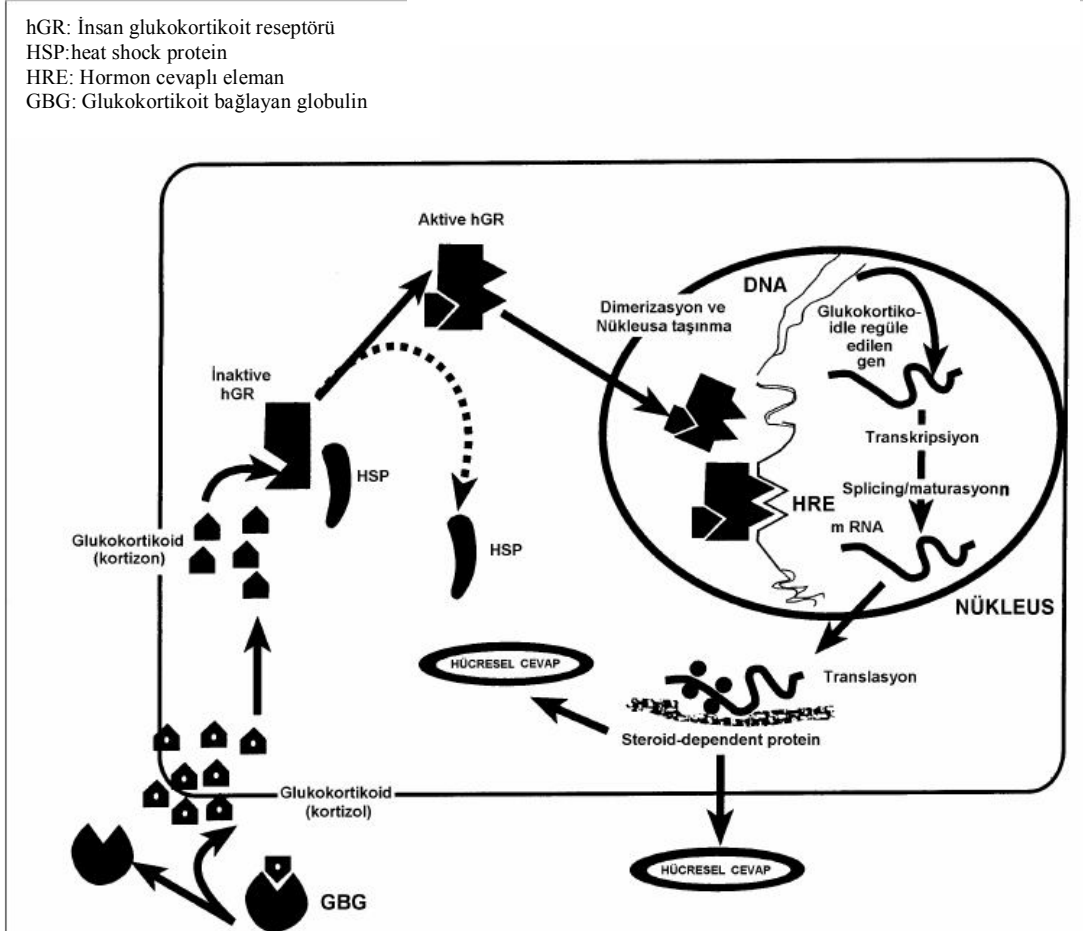
transaktivasyon bölgesi, iki adet "zinc finger" taşıyan DNA'ya bağlanma bölgesi ve karboksi terminalinde ligand bağlayan bölge olmak üzere üç fonksiyonel kısım bulunur. transaktivasyon bölgesi reseptör cinsine göre değişir ve görevi tam olarak bilinmemekle birlikte transkripsiyon regülasyonunda rol aldığı düşünülür. DNA bağlayan bölge bütün hücre içi reseptör ailesinde birbirine benzer ve DNA'nın hormona yanıtı elemanına (HRE-hormone responsive element) bağlanır. Reseptörün karboksil ucunda bulunan ligand bağlayan bölge inaktif formda şaperon proteinlerde denilen 90 kDa "heat shock protein" (hsp), p23 ve doku spesifik protein gibi proteinlerle, aktif formda ise hormonla etkileşen kısımdır (23-28).

#### **Etki mekanizması:**

Steroid hormonlar hücre membranından difüzyonla içeriye girerler. Kortizol intrasitoplazmik taşınma sırasında 11-beta hidroksisteroit dehidrogenaz enzimi aracılığıyla kortizona dönüştürülür. Transformasyona uğrayan ya da aktive edilen hormon, kendisine spesifik 8s oligomerik reseptörlerle etkileşir. Hücre içinde inaktif halde olan reseptörün ligand bağlayan kısmına iki adet 90 kDa hsp ve dokuya spesifik proteinler bağlıdır (26). Kortizon, reseptörün ligand bağlayan kısmına bağlandığında bu proteinler reseptörden ayrılır. Aktif hale geçen reseptör-hormon kompleksi nükleusa taşınarak DNA'ya bağlanır; hormona bağlı reseptör 4S formundadır. Steroid hormon reseptörünün DNA bağlayan kısmında iki zinc finger vardır. Hormon reseptör kompleksinin DNA'nın hormona yanıtı elemanına (HRE-hormone responsive element) bağlanabilmesi için dimer oluşturması gerekir. İlk zinc finger hedef gen spesifikliğini sağlarken ikincisi dimerizasyonda önemlidir. Reseptör-hormon dimerinin DNA'ya bağlanması genin transaktivasyonu için yeterli olmamakla birlikte ön koşuldur. Bu bağlanmadan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genin mRNA sentezi başlar. İntrasellüler reseptörü olan hormonlar birçok hücrede hücre bölünmesi ve diferansiasyonu regüle eder.

Kortikosteroidler hedef hücrelerindeki bu özgül reseptörler yoluyla fonksiyonel önemi olan enzimleri ve diğer proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırarak etki ederler. Kortikosteroidin hormonların veya ilaçların reseptörlerini aktive etmesinden sonra gen transkripsiyonunun modülasyonuna bağlı olarak hücre düzeyinde gelişen etkilerine *genomik etkiler* adı verilir. Bu tür etkiler, transkripsiyonla mRNA yapılması ve bunun ribozomlarda çevirisi gibi basamaklardan geçmeyi gerektirdiğinden genellikle en az birkaç saatlik, bazen de en az 15-30 dakikalık gecikmeden sonra başlar.

hGR: İnsan glukokortikoid reseptörü  
HSP: heat shock protein  
HRE: Hormon cevaplı eleman  
GBG: Glukokortikoid bağlayan globulin



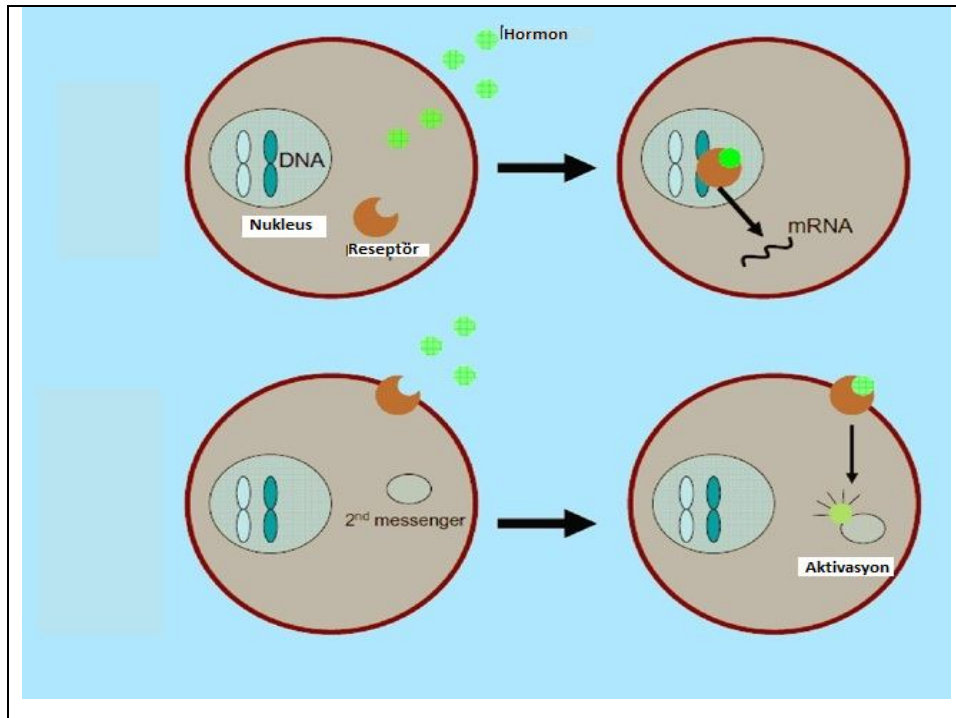
Şekil 2: Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması: Kortizolün hücrede etki yapabilmesi için hücre içine diffüzyonla girdikten sonra kortizona dönüşmesi gerekir. Bu dönüşümden sonra inaktif haldeki reseptöre bağlanarak reseptörü aktif hale getirir. Aktif hormon – reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA'nın hormona yanıtı elemanına bağlanır. Bu bağlanmanın olabilmesi için reseptörün dimer yapması gerekir. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef gen den m RNA, ardından da istenilen protein sentezlenir (29).

Kortikosteroidlerin 1990'lı yıllara kadar sadece genomik yolla etki ettikleri kabul edilirken, çalışmalarda genomik etkiyle açıklanamayan bulguların gözlenmesi etki mekanizmalarının yeniden incelenmesine neden olmuştur. Kortikosteroidlerin saniyeler ve dakikalar içinde oluşan etkileri nongenomik etki mekanizmalarını düşündürmüştür. Her ne kadar kortikosteroidlerin hızlı etkileri daha öncede bilinmesine rağmen ayrıntılı olarak nongenomik etki son yıllarda incelenmeye başlanmıştır (30- 38).

Kortikosteroidlerin nongenomik etkilerinin oluşumunda membran reseptörleri oldukça önemli role sahiptirler. Hücre membranındaki iyon kanalı üzerindeki yerlere bağlanarak ve membran reseptörleri yoluyla etki oluşturmaktadırlar (13,14,30-33). Hücre

membranındaki gama aminobütirik asit GABA<sup>A</sup>, glisin ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri gibi iyon kanalı-reseptör kompleksleri üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanmak veya G-proteini ile kenetli membran reseptörlerini etkilemek üzere oluşturulur (13).

Nongenomik etki oluşmasında membran reseptörleri dışında hücre içi ikincil ulakların da rolü vardır.(Şekil:3) Fizyolojik konsantrasyonlarda mineralokortikoit verilmesinin hücre içinde inositol-1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçilgliserolü artırdığı, IP3'ın da hücre içi depolarından kalsiyum salınımını artırdığı gösterilmiştir (18,30,33).



Şekil 3: Genomik etkiye hormon sitoplazmadaki reseptörlerine bağlandığı zaman genetik mekanizmalar başlar. Hormon/reseptör kompleksi değişen gen ekspresyonunu çekirdeğe taşır. Bu işlem saatler veya günler içerisinde gerçekleşir. Non-genomik mekanizmalar ise genellikle hormonların hücre membranındaki reseptörlere bağlanmasıyla gerçekleşir. Daha sonra bu reseptörler diğer hücresel yolları aktive ederek saniyeler veya dakikalar içinde hızlı değişimlere neden olur(34).

### Glukokortikoidlerin Farmakokinetik Özellikleri

Sentetik glukokortikoidler ağızdan alındıklarında gastrointestinal sistemden tam olarak emilirler. Suda çözünen esterleri intravenöz uygulamadan sonra hızlı bir şekilde yüksek konsantrasyonlara erişir. Lokal uygulamalarda da sistemik emilim görülebilir.

Ağızdan alındıktan 2-8 saat sonra maksimum kan düzeylerine ulaşırlar. Plazma yarılanma ömürleri genellikle 90-180 dakika arasındadır. Ağız yolundan genellikle günde iki kez alınırlar. Günlük dozun üçte ikisinin sabah kalan dozun da öğleden sonra veya akşam verilmesi önerilir. Bunun iki nedeni vardır; birincisi sabah erken saatlerde ACTH salgılanma hızının yüksek olması ve bu nedenle ACTH salgılanmasındaki istenmeyen azalmanın boyutlarının daha düşük olmasıdır, ikincisi ise plazma glukokortikoid düzeyindeki doğal gün içi ritmi taklit eden ilaç plazma profilini oluşturması ile ilgilidir. Günlük doz sabah bir kez de verilebilir. Gün aşırı uygulamalarda iki günlük doz sabahları bir defa da verilebilir (13,21). Sentetik kortikosteroidler doğal kortikosteroidler gibi benzer yollardan karaciğerde metabolizma edilirler. Karaciğer hastalıklarında yarılanma ömürleri belirgin şekilde uzar. Metabolitler böbreklerden atılır. Kortizon karaciğerde hidrokortizona indirgenir. Prednizon, prednizolona indirgenir. Rifampin ve fenitoin gibi mikrozomal enzimleri indükleyici ilaçlar inaktivasyon hızlarını arttırarak etkinliklerini azaltırken eritromisin gibi makrolidler glukokortikoidlerin özellikle metilprednizolonun yıkılmasını inhibe ederler. Sentetik glukokortikoidler, doğal kortikosteroidler gibi plazmada büyük ölçüde (%95) transkortine bağlanırlar. Transkortinin kortikosteroidlere afinitesi fazla ancak plazmadaki miktarı ve bağlama kapasitesi düşüktür. Yüksek dozlarda ilaç uygulanmasında transkortin doyurulur ve serbest fraksiyonun oranı artar. Ayrıca ilaca göre değişmekle beraber albümine de bağlanırlar. Bu nedenle plazma albümin düzeyi düşük olanlar glukokortikoid ilaçlara daha duyarlıdır

#### **Fizyolojik Etkileri:**

Kortikosteroidlerin etkileri oldukça geniş bir yelpazeye yayılmıştır. Etki alanlarında karbonhidrat, protein, ve lipid metabolizması, sıvı elektrolit dengesinin devamlılığı, kardiyovasküler sistem, immün sistem, böbrek, kas, iskelet sistemi, endokrin sistem ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarının sürdürülmesi yer alır. Kortikosteroidlerin etkileri fizyolojik (normal günlük üretim düzeylerine eşdeğer dozdaki etkiler) ve farmakolojik (normal üretimin üzerindeki dozlarda oluşan etkiler) olarak tanımlanabilir. Farklı dokulardaki farmakolojik etkileri ile fizyolojik etkileri aynı reseptörler yoluyla olmaktadır. Bu nedenle farmakolojik amaçla kullanılan glukokortikoid türevlerinin terapötik etkilerinin yanında fizyolojik etkileri de oluşmaktadır.

Kortikosteroidler sodyum-su tutma potansiyeli, karbonhidrat metabolizmasını etkileme gücü ve antiinflamatuvar etkilerine göre gruplandırılmışlardır (Tablo 2).

Glukoz metabolizmasına etkileri ile antiinflamatuvar etkinlik genel olarak paralellik gösterir. Glukokortikoit olarak sınıflandırılan bazı steroidlerin (kortizol, prednizon) aynı zamanda belirgin mineralokortikoit etkileri de vardır. Bu glukokortikoitlerin verilmesi durumunda klinik olarak sıvı ve elektrolit dengesinde değişiklik olabilir. Ancak aldosteronun belirgin glukokortikoit etkisi yoktur. Sadece mineralokortikoit olarak etki eder.

Kortikosteroid hormon ve ilaçlar kendi başlarına etki başlatmaktan çok diğer hormonların çeşitli yapılarla başlatmış oldukları etkileri artırır, bunların daha fazla oluşmasını sağlarlar. Bazı yerlerde ise bu etkileri inhibe ederler.

**Tablo 2: Çeşitli kortikosteroidlerin sodyum-su tutma ve antiinflamatuvar etki güçleri, süreleri ve eşdeğer dozları**

	Antiinflamatuvar Etki	Sodyum-su tutma gücü	Etki süresi*	Eşdeğer doz (mg)
<b>Kortizol</b>	1	1	K*	20
<b>Kortizon</b>	0,8	0,8	K*	25
<b>Fludrokortizon</b>	10	125	K*	**
<b>Prednizon</b>	4	0,8	O*	5
<b>Prednizolon</b>	4	0,8	O*	5
<b>6 α-</b>	5	0,5	O*	4
<b>Metilprednizolon</b>				
<b>Triamsinolon</b>	5	0	O*	4
<b>Betametazon</b>	25	0	U*	0,75
<b>Deksametazon</b>	25	0	U*	0,75

\*K: Kısa süreli etki, O; orta süreli etki, U; uzun süreli etki

\*\* : Glukokortikoit olarak kullanılmamaktadır

**Karbonhidrat ve protein metabolizması:** Kortikosteroidlerin karbonhidrat metabolizmasına etkileri nedeniyle kalp ve beyin gibi glukozu bağımlı dokular açlıktan korunurlar. Bunu da karaciğerde aminoasitler ve gliserolden glukoz oluşumunu artırarak, glukozun glikojen olarak depolanmasını sağlayarak, periferde ise glukoz kullanımını azaltarak, protein sentezini inhibe ederek ve lipolizi aktive edip böylece glukoneogenez için aminoasit ve gliserol oluşumunu sağlayarak yaparlar. Bu etkinin oluşması için ortamda insülin bulunması gereklidir (13, 14, 39).

Glukokortikoitler karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler (antianabolik etki); çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere çeşitli dokularda

protein yıkımını artırır (katabolik etki). Dokulardan karaciğere aminoasit transferinin artırılması ile bir yandan glukoza dönüşüm ve glikojen yapımı artarken diğer yandan üre ve amonyak oluşumu, idrar ile azot kaybı artar; azot dengesi negatifleşir. Karaciğer hücrelerinde ise protein sentezini artırır. Kortizol yetersizliği protein sentezinde belirgin artışa yol açmaz ancak fazlalığı kaslarda protein kaybı, zayıflık ve atrofiye neden olur (15, 17, 18).

**Lipid metabolizması:** Glukokortikoidlerin lipid metabolizması üzerinde iki önemli etkisi vardır. Bunlar Cushing sendromunda olduğu gibi yağların dağılımının değişmesi ile büyüme hormonu ve beta reseptör agonistlerine permissif etki sonucu adipozitlerde lipoliz oluşumu ve serbest yağ asitlerinin artmasıdır.

Glukokortikoidler, aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda verilmeleri durumunda insülin düzeyini yükseltmeleri ve iştahı arttırmaları nedeniyle lipojenik etki de yaparlar. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu yağın vücutta dağılımı değişir ve Cushing sendromu ve benzeri durumlarda yağ ensede ve supraklaviküler bölgede birikir (buffalo hörgücü). Aynı şekilde yüzde cilt altı yağ dokusu artar. Yağın gövdede birikmesine neden olurlar. Ancak ekstremitelerde cilt altı yağ dokusunu ve kasları eritirler (15, 17, 18, 40, 41).

**Santral sinir sistemine etkileri:** Kortikosteroidler kan basıncını, plazma glukoz konsantrasyonunu ve elektrolit dengesini düzenleyerek santral sinir sistemini indirekt olarak etkilerler. Bunun yanında davranış şekli, duygulanım durumu ve beyin hücrelerinin uyarılabilirliği üzerine direk etkileri vardır. Bu etkilerin oluşmasında nongenomik etkinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (14, 32, 38). Kortikosteroidler ayrıca eksitator etkileri nedeniyle elektroensefalografi (EEG) paternini etkileyebilirler. Kortikosteroidler santral sinir sistemi üzerine hafif eksitator etki yaparlar. Öfori iştah artması uykusuzluk huzursuzluk gibi ekstatör etki yaparlar (15-17).

**Kas iskelet sistemi:** Yüksek dozda ve uzun süren glukokortikoid tedavisi protein metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle çizgili kaslarda erime yapar. Kortikosteroid eksikliğinde kalp debisinde azalma ve hipokalemi nedeniyle yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve halsizlik görülebilir (15-17).

**Hematopoetik sistem:** Kemik iliğinde eritrosit polimorfonükleer lökosit ve trombosit üretimini artırır. Öte yandan glukokortikoidler kanda eozinofil, bazofil, monositlerin ve lenfositlerin sayısını azaltır. Bu etki hücrelerin üretiminin azaltılmasına değil, kandan dokulara geçişinin artırılmasına bağlıdır (15, 17, 18).

**Böbrekler, sıvı ve elektrolit dengesi:** Mineralokortikoidlerin sıvı ve elektrolit dengesinde önemli rolü vardır. Glukokortikoidler de insanda toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve beraberinde su reabsorbsiyonunu artırır. Ayrıca aynı yerde K ve H kaybını artırır. Ödem ve hipokalemik alkalozu yol açabilirler. Ayrıca böbreklerden kalsiyum ve ürik asit atılımını arttırır. Glukokortikoidler permisif etki ile tübül fonksiyonlarını etkiledikleri gibi glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesinde de rol oynarlar. Kortizol eksikliğinde glomerüler filtrasyon hızı azalır, antidiüretik hormon salgılanması artar (14, 15, 17,18, 39, 42).

**Kemikler ve kalsiyum metabolizmasındaki etkileri:** Glukokortikoid hormonların aşırı salgılanmalarında ve aşırı doz uygulamalarında kemikler ve kalsiyum metabolizmasını olumsuz yönde etkiler. D vitamini antagonisti gibi etki gösterirler. Kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonunu azaltır, böbrekten atılımını arttırır. Bu iki etki sonucu paratiroid hormon salgılanmasında sekonder artış görülür. Böbreklerde fosfatın tübüler geri emilimini azaltarak fosfatüri ve hipofosfatemiye neden olurlar. Kemiklerde protein matriksinin sentezini inhibe ederler, osteoblastik etkinliği azaltır, osteoklastik etkiyi ise arttırır. Kemik oluşumunun azalması ve emiliminin artması osteopeniye yol açar (15, 17, 18, 43).

**Strese karşı koruma:** Stres yaratan durumlarda ACTH ve ona paralel kortizol salgılanması stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Aşırı stres durumunda veya kısmi adrenal yetmezlikte kortizol yeterli salgılanmazsa belirgin hipoglisemi ve hipotansiyon oluşur.

**Antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki:** Glukokortikoidler yüksek dozlarda akut inflamasyonu ve özellikle de kronik inflamasyonu inhibe ederler. İnflamasyonun ortak makroskopik özelliklerini oluşturan (şişme, ödem, kızarma, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon bozulması) ortadan kaldırır. İnflamasyonun erken histolojik belirtileri (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerin proliferasyonu, kollojen birikmesi ve nedbeleşme gibi) inhibe ederler.

Glukokortikoidler yüksek dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında sitokinler tarafından sağlanan iletişimi; otokrin, parakrin, endokrin nitelikte, görevleri olan bu faktörlerin üretimlerini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek üzere bozarlar.

Glukokortikoidler immünsüpresif etkileri monosit makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive edilmesi ve sitokin salgılanmasının inhibisyonuna dayanır.

Glukokortikoidler esas olarak T lenfositlerin rol aldığı hücrel immün yanıtı baskırlar. Kanda dolaşan T lenfositlerin sayısını azaltırlar. Hücrel immün yanıt üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlara transplantın reddini önlemek için yüksek dozda uygulanırlar (15, 17, 18, 44). Glukortikoidlerin inflamatuvar ve immün yanıtta etkileri tablo 3’de özetlenmiştir.

**Diğer etkiler:** Gonadotropinlerin salgılanmasını azaltırlar. Bu nedenle erkeklerde plazma testosteron düzeyini düşürürler. Kadınlarda ovulasyonu inhibe ederek amenoreye yol açabilirler.

Yüksek dozda bağ dokusunda kollojen kaybını artırırlar ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe ederler. Bu nedenle ciltte incelmeye, cildin kolay zedelenmesine, stria oluşmasına ve yara iyleşmesinin geçikmesine neden olurlar (15, 17, 18).



**Tablo 3: Glukokortikoidlerin inflamatuvar ve immün yanıtta etkileri**

Hücre Tipi	Faktör	Etki
<b>Makrofaj ve monosit</b>	Araşidonik asit ve türevleri (prostoglandin ve lökotrienler)	FosfolipazA2'yi inhibe eder.
	Sitokinler: İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve Tümör nekrotizan faktör (TNF)- $\alpha$	Yapım ve salınımları önlenir.
<b>Endotel hücreleri</b>	Akut faz reaktanları	İnhibe edilir.
	Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1	İnhibe edilir
	Hücre içi adezyon molekülü-1	Makrofaj ve monositlerdeki gibi
	Akut faz reaktanları	Makrofaj ve monositlerdeki gibi
<b>Bazofiller</b>	Araşidonik asit ve türevleri	Makrofaj ve monositlerdeki gibi
	Sitokinler	IgE'ye bağlı salınım engellenir
<b>Fibroblastlar</b>	Histamin Lökotrien C4	
	Araşidonik asit ve türevleri	Makrofaj ve monositlerdeki gibi glukokortikoidler aynı zamanda DNA sentezi ve proliferasyonundaki büyüme faktörlerini inhibe ederler.
<b>Lenfositler</b>	Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6TNF- $\alpha$ Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör, interferon gamma)	Makrofaj ve monositlerdeki gibi

### **Kullanım Alanları**

Glukokortikoidler başlıca üç alanda kullanılırlar:

#### **1) Adrenal fonksiyon bozukluklarında yerine koyma tedavisi:**

Glukokortikoidler adrenal fonksiyonların bozuk olduğu aşağıdaki durumlarda kullanılır:

-Akut adrenal yetmezlik

- Kronik adrenal yetmezlik (Addison Hastalığı)
- Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik
- Konjenital adrenal hiperplazi sendromları
- Cushing Sendromunun cerrahi tedavisine bağlı komplikasyonların önlenmesinde

**2) Endokrin amaçlı olmayan durumlarda kullanışı:** Bu durumlarda genellikle antiinflamatuvar, antiallerjik, immünsupresif etkileri ve hematopoetik sistem üzerine etkileri nedeniyle kullanılırlar. Mineralokortikoid etkisi çok az olan sentetik glukokortikoidler tercih edilir. Glukokortikoid dozu pratik nedenlerle prednizon üzerinden verilir. Prednizon yerine ona eşdeğer dozda diğer glukokortikoidler de kullanılabilirler.

Glukokortikoidler endokrin olmayan hastalıklardaki kullanım alanları tablo 4'de verilmiştir. Glukokortikoidler bu hastalıkların bir kısmında ilk tercih edilecek ilaçlar değildir. Diğer ilaçlara yanıt alınamayan durumlarda kullanılırlar.

### **3)Endokrin hastalıklarda tanı amaçlı kullanımları**

**Tablo 4: Glukokortikoidlerin ilaç olarak kullanılabildiği endokrin olmayan hastalıklar**

<b>Artritler</b> Romatoid artrit Psöriyatrik artritler Gut artrit Bursit ve tenosinovit Ankilozan spondilit	<b>Cilt hastalıkları</b> Ekzema Seboreik dermatit Temas dermatiti İntertrigo Liken planus Eritema multiforme Alopesia areata Pemfigus Eksfoliyatif dermatit
<b>Alerjik hastalıklar</b> Astım Ürtiker ve anjiödem Atopik dermatit Alerjik rinit Alerjik konjonktivit	<b>Hematolojik ve onkolojik</b> İmmun trombositopenik purpura Lenfoma Lösemi Aplastik anemi Otoimmün hemolitik anemi
<b>Kollojen doku hastalıkları ve vaskülitler</b> Sistemik lupus eritematozus Poliarteritis nodoza Polimiyozit Dermatomyozit Miks kolojen doku hastalıkları Henoch schönlein purpurası	<b>İnflamatuvar barsak hastalıkları</b> Crohn hastalığı Ülseratif kolit  <b>SSS hastalıklar</b> Kafa içi basınç artımı Beyin ödemi Tüberküloz menenjit
<b>Böbrek hastalıkları</b> Nefrotik sendrom Sistemik hastalıklara bağlı gelişen glomerülopatiler <b>Kardiyak nedenler</b> Akut romatizmal ateş, kardiyomiyopati	<b>Diğer</b> Sarkoidoz, hiperkalsemi, Bell paralizi, şok, Otoimmün hepatit

### **Yüksek Doz İntravenöz Kortikosteroid Uygulaması**

Yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisi, pulse tedavi veya mega doz intravenöz steroid tedavisi adı verilen bu uygulama; normal dozlardaki glukokortikoid tedavisi yerine çok yüksek dozlarda günde bir kez parenteral (0,5-2 g veya 15-50

mg/kg) kortikosteroid tedavisinin uygulamasıdır. Bunun yanında 100 mg/kg gibi daha yüksek dozlarda uygulamalar bildirilmiştir (45, 46). Bu tedavi şekli genellikle üç gün arka arkaya veya günaşırı olarak uygulanır. Altı ay bir yıl süreyle ayda bir tekrarlanabilir.

Diğer bir tanımlamayla pulse steroid tedavisi hızlı antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki sağlamak için yüksek doz steroidlerin kısa süreli infüzyonlar halinde uygulanması yöntemidir. Bu tedavi ilk kez 1969 yılında Kountz ve arkadaşları tarafından böbrek transplant rejeksiyon reaksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır (47).

Uygulamaya  rnek olarak, başlangıçta 1-2 gram metilprednizolon enjeksiyonundan sonra günde 1 g metilprednizolon'un 150-250 ml izotonik glukoz solüsyonu içinde 20-60 dakika i.v. infüzyonla, 1-5 gün uygulanmasıdır. Diğer bir uygulama şekli   gün süreyle 6 saatte bir 250 mg i.v metilprednizolon verilmesidir. Uygulama 4-6 haftalık aralarla tekrarlanabilir. Pulse metilprednizolon ile farmakolojik dozların üzerinde steroid uygulanmaktadır. Teorik olarak steroid dozu arttıkça etkilerinin de artması beklenir ancak steroid reseptörleri farmakolojik dozlarda satüre olduklarından, farmakolojik dozlardan daha yüksek dozdaki steroidlerin hangi mekanizma ile etkili oldukları bilinmemektedir. Bir görüşe göre yüksek doz steroidler, steroid reseptörlerinden bağımsız mekanizmalar üzerinden etki göstermekte olduğu düşünülmektedir (48, 51).

‐Pulse‐ steroid tedavisinde farklı glukokortikoid türevleri kullanılabilir. Ancak genellikle antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkisi yüksek, hipotalamo-hipofizer adrenal aksı baskılama özelliği ve mineralokortikoid etkisi en az, eliminasyonu hızlı, yarı ömrü kısa olan türevler kullanılır. Metilprednizolon; eliminasyon yarı ömrünün   saat olması, farmakokinetik özelliklerinin dozla beraber değişmemesi nedeniyle‐‐ pulse‐‐ uygulamasında tercih edilmektedir (52).

Günümüzde yüksek doz metilprednizolon tedavisi, septik şok, serebral ödem, astım atakları, lupus nefriti, sistemik vaskülitler, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metilprednizolon'un 30 mg/kg'a kadar varan günlük dozlarda kısa süreli uygulanması, aplastik anemi, idiyopatik trombositopeni, myelofibrosiz, akut non-lenfoblastik lösemi ve ağır hemolitik anemili olgularda ve diğer bazı hematolojik bozukluklarda denenmiş, başarılı ve güvenli bulunmuştur. Yüksek doz intravenöz metilprednizolonun kullanım alanları tablo 5'de belirtilmiştir.

**Tablo 5: Yüksek doz iv metilprednizolon kullanım alanları**

Yaygın kullanım endikasyonları	
<b>Kas iskelet sistemi</b> Romatoid artrit Juvenil romatoid artrit Psoriatik artrit	<b>Kollojen doku hastalıkları</b> Sistemik lupus eritematosuz Dermatomyozit Sistemik sklerozis Kawasaki hastalığı Henoch schönlein purpurası Ankilozan spondilit
<b>Dermatolojik hastalıklar</b> Pemfigus vulgaris Pyoderma gangrenosum Eksolyatif dermatitis Bülloz dermatitis herpatiformis Psöriazis Alopesi totalis	<b>Renal hastalıklar</b> Steroid dirençli nefrotik sendrom Hızlı ilerleyen glomerülonefrit Lupus nefriti Fokal sklerozan glomerüloskleroz Akut allogreft rejeksiyonu
<b>Göz hastalıkları</b> Optik nörit Travmatik optik nöropati	<b>Hematolojik hastalıkları</b> Otoimmün hemolitik anemi İdiyopatik trombositopenik purpura Aplastik anemi
<b>Nörolojik hastalıklar</b> Akut dissemine ensefalomyelit Multipl skleroz Myastenia Gravis	<b>Neoplastik hastalıkları</b> Akut lösemi Non hodgkin lenfoma
<b>Pulmoner hastalıklar</b> Akut respiratuar distres sendromu	<b>Gastrointestinal sistem</b> Şiddetli ülseratif kolitis Akut hepatik rejeksiyon

**Kontrendikasyonlar:** Sistemik enfeksiyonlar, fungal sepsislerde kontrol altında olmayan hipertansiyonu olanlarda, steroitte karşı hipersensivitesinin bilinmesi durumlarında kontrendikedir.

#### **Yüksek doz intravenöz kortikosteroid uygulaması sırasında görülen yan etkiler**

Yüksek doz metilprednizolon kullanımı tedavi protokollerine girdiğinde yüksek etkinliğe rağmen farklı nitelikte ve sıklıkta yan etkilerinin geliştiği gözlenmiştir. Yan etkilerin görülme sıklığı % 0 ile % 56 arasında değişmektedir (53). Bu farklılığın nedenleri farklı değişkenlerin göz önüne alınması, altta yatan hastalıkta ilişki, bazen ilaç yan etkisi ve primer hastalığın ayırımının yapılamaması olarak düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde tek doz 30 mg/kg iv metilprednizolon uygulanması sonrasında en az yan etki saptanırken (54), romatolojik hastalarda kullanımda % 56 oranında yan etki görülebilmektedir (55).

Gastrointestinal sistem komplikasyonları ve ikincil enfeksiyonlar en sık görülen yan etkilerdir (54, 55, 56). Gastrointestinal sisteme ait bulgular ağızda hafif metalik tad

duyulmasından peptik ülser oluşumuna kadar uzanır. Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, diare ve kabızlık görülebilen diğer semptomlardır (55, 56, 57, 58). Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, kandida ösefajiti, herpes enfeksiyonları, dental ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak bildirilmiştir (55,56, 59,60).

Nöropsikiyatrik bulgular da sık görülen önemli yan etkilerdendir. Baş ağrısı, baş dönmesi, görme bulanıklığı, öfori, parestezi, konfüzyon, işitme bozukluğu, kulak çınlaması ve konvülziyonlar görülebilir (55, 56, 57, 59). Konvülziyonlar daha çok lupuslu hastalarda görüldüğünden bunun primer hastalığa bağlı mı geliştiği ya da ilaç yan etkisi sonucu mu olduğu tartışmalıdır (56,59).

Yüzde flushing, ürtiker, döküntü gibi dermatolojik bulgular ve Cushingoid görünüm oluşabilir (55,56, 57, 60). Ayrıca libido kaybı, idrar sıklığının değişmesi gibi genitoüriner semptomlar (56, 57), hiperglisemi gibi endokrinolojik bulgular, lökositoz, geçici lenfopeni, vitamin B12 ve folik asit eksikliği gibi hematolojik bulgular (47, 61, 62, 63), katarakt (55, 56), osteoporoz, osteonekroz (57, 61) oluşumu bildirilen diğer yan etkilerdir.

Bu tür uygulamada kronik uygulamaya özgü yan etkiler olan Diyabetes mellitus, hipertansiyon, cushingoid görünüm, proksimal myopati, glokom ve katarakt gibi uzun süreli kortikosteroid tedavisine ait yan etkiler daha az görülür (13).

Steroidlerin hipotalamo-hipofizer aksı baskılayarak hormonal değişikliklere yol açabildiği bilinmektedir. Kumrah ve arkadaşları deksematozon siklofosamid pulse tedavisi alan 33 pemfiguslu olguda pulse tedavi sonunda hipotalamo-hipofizer aksın durumunu değerlendirdikleri çalışmalarında olguların % 55,5'inde hipotalamo-hipofizer aksın baskılandığını tespit etmişlerdir. Çalışmada pulse steroid tedavisi alan olgularda tedavi kesildikten sonra rutin steroid tedavisine gerek olmadığı ancak cerrahi işlemler gibi stres durumları da steroid desteğine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (51, 64).

Hemen hemen tüm ilaçlar gibi steroidler de anafilaksiye neden olabilirler (65, 66). Literatürde metilprednizolonla anafloitoit reaksiyon gelişen olgu tanımlanmaktadır (65). Bu olayın steroid molekülünden ya da steroidin ester yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pulse steroid tedavisi ile ilişkili ani ölümlerin anafloitoit reaksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (73).

Pulse steroid çocuklarda oldukça iyi tolere edilir ve yan etkiler erişkinlerinden daha az görülür (13, 50, 67, 68, 69, 70). Kortikosteroidler tedavisinin amacı diğer tedavi protokollerinde olduğu gibi en çok fayda, en az yan etkiyi sağlamaktır. Mineralokortikoit, androjenik ve östrojenik aktivitesi minimum olan glukokortikoit

türevlerinin tedaviye girmesi ile yan etkilerinde belirgin azalma saptanmıştır. Kortikosteroidlerin uzun süre ve yüksek dozlarda kullanımda görülen en önemli yan etkileri hipotalamus- hipofiz- adrenal aksı baskılamalarıdır. Bunun dışında da ciddi yan etkileri oluşabilir. Kortikosteroidlerin kullanımına bağlı yan etkiler aşağıda sıralanmıştır:

1) Hipotalamus hipofiz adrenal aksın supresyonu

2) İatrojenik Cushing Sendromu

3) Osteoporoz ve osteonekroz

4) Sıvı elektrolit dengesinde bozukluk

5) Peptik ülser oluşumu

6) Yara iyileşmesinde gecikme

7) Enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması

8) Büyümenin inhibisyonu

10) Myopati, halsizlik

11) Nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar; sinirlilik, uykusuzluk, duygulanım bozuklukları, bilişsel bozukluklar, depresyon, psikoz, kafaîçi basınç artması, epileptik hastalarda nöbet sıklığının artması

12) Gözle ilgili komplikasyonlar; posterior subkapsüler katarakt, lokal uygulanımda korneal ülser, korneada kalıcı bulanıklık, glokom

13) Diğer yan etkileri; Ciltte atrofi, hirsutizm, pankreas fonksiyon bozukluğu, hiperkoagülabilité, impotans, amenoredir.

#### **Yüksek doz steroid tedavisi sırasında görülen kardiyovasküler yan etkiler**

Primer hiperaldosteronizm gibi plazma aldosteron düzeyinin arttığı veya Cushing sendromu gibi bu hormonla beraber zayıf mineralokortikoid etkisi olan kortizol düzeyinin arttığı durumlarda hipertansiyon gelişebilir. Fakat yine de glukortikoidlere bağlı hipertansiyon oluşma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Cushing sendrom'unda hipertansiyon oluşmasının glukortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri ile ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Yüksek aldosteron düzeylerine bağlı gelişen hipertansiyonun aksine glukortikoidlere bağlı hipertansiyon tuz kısıtlamasına direnç göstermektedirler (14). Hipertansiyonun ikincil olarak serebral kanama, strok, hipertansif ensefalopati gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ayrıca hiperlipidemi ve hipertansiyon nedeniyle ateroskleroz oluşmasını hızlandırabilirler (71-74).

Kortikosteroidlerin kardiyovasküler sistem üzerine diğer önemli etkileri damar düz kasının ve myokardın adrenerjik sinir uyarımına verdiği yanıtı artırmaları ve ayrıca damarların adrenalın ve anjiotensin gibi vazokonstrüktör hormonlara duyarlılığını

artırmalarıdır. Bu nedenle kalp debisini ve damar tonusunu etkilerler. Endotoksik şokta kortikosteroid uygulaması; özellikle küçük venlerde oluşan, akciğer, karaciğer, gibi önemli organlara kan akışını engelleyen spastik oklüzyonun ve ayrıca şokta salınan vazoaaktif maddeler aracılığı ile oluşan vazokonstriksiyonun ortadan kalkmasına yardımcı olur. Miyokardın beta reseptör uyarımı ile oluşan aritmojenik etkilere duyarlılığını artırır. Cushing'li hastalarda atrioventriküler iletenin arttığı ve kortikosteroidlerin kavşak dokuda metabolizma değişikliğini indükleyerek sempatik deşarjın ve atrioventriküler nodun aktivasyonunu artırdığı bildirilmiştir (5).

Yüksek doz iv metilprednizolon verilmesinden sonra kardiyovasküler sisteme ait farklı yan etkiler oluşmaktadır. İlk kez 1970 yılında Novak ve arkadaşları sağlıklı bireylerde tek doz 30 mg/kg iv metilprednizolon uygulanması sonrası diğer sistemlere ait belirgin yan etki saptanmazken kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme bulmuşlardır (54). Bu araştırmacılar kalp hızındaki yükselmenin ilk 24 saat içinde geliştiğini ve ikinci gün normale döndüğünü izlemişlerdir. Niels Tvede ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulse metilprednizolon alan romatoid artritli beş hastada infüzyonu takiben 48-96. saatlerde EKG'de PR mesafesinde kısalma, bradikardi tespit edilmiştir (88).

Yüksek doz metilprednizolon kullanımı klinisyenler için önemli bir tedavi önemli bir tedavi şekli olup yayınlarda bu tedaviyi alan hasralarda aritmi sıklığı %1-80 olarak bildirilmiştir (75, 76, 77, 78). Yetişkin hastalarda bu ritm bozuklukları sinus bradikardisi, atriyal fibrilasyon/flutter, ve ventriküler taşikardi (7, 79, 80, 81) şeklinde bildirilmekle beraber bunlar pediatrik yaş grubundada bildirilmiştir (5, 78, 82, 83, 84, 85). Jonathan D. ve arkadaşlarının pulse metilprednizolon tedavisini altı ayı aşan bir periyotta alan beş romatizmal hastalığı olan çocuk hastada sinus bradikardisi geliştiği, bütün vakalarda bazal kalp hızlarını % 35-50 oranında azaldığı görülmüştür (78).

Renal transplantasyon sonrası 30 mg/kg iv metilprednizolon verilmesinden sonra iki olguda otuz dakika içinde EKG'de bradikardi, QRS komplekslerinde genişleme, bir olguda tam AV blok gözlenmesi yine aynı çalışmada başka bir olguda idioventriküler ritm saptanması dikkatleri kardiyovasküler yan etkiler üzerine çekmiştir (86). Daha sonraları iv metilprednizolon uygulanmasından otuz saniye sonra gibi erken dönemde ve bazı olgularda da on gün sonra ani ölümlerin gözlenmesi tedavinin güvenilirliği yönünden şüphelere neden olmuştur (8, 86, 87). Pulse kortikosteroid uygulamasının akut kardiyovasküler komplikasyonları bu tedavinin en ciddi yan etkileridir. Asistoli, bradikardi, supraventriküler taşikardi, konjestif kalp yetmezliği,



pulmoner ödem, iskemik kalp hastalığı, ani ölüm gibi yaşamı tehdit edebilecek sonuçlara yol açabilmektedir (8, 88, 84). Miyokart infarktüsü, anjina atağının kötüleşmesi diğer önemli yan etkilerdir (56, 84). Bunların dışında çarpıntı, göğüs ağrısı, periferik ödem, hipertansiyonda bildirilmiştir (55, 56, 57, 59)

Pulse steroid tedavisinde çocuklarda da kardiyovasküler sisteme ait önemli yan etkiler olduğu bildirilmiştir. Atriyal fibrilasyon, bradikardi, taşikardi gibi ritm bozuklukları, kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon, ve hipertansiyon gelişebilmektedir (5, 46, 47, 59, 61, 89).

Pulse steroid tedavisinin kardiyovasküler etkileri ile ilgili yeterli deneysel çalışma yapılmamıştır. Bu güne kadar bu konuda yapılmış bir çalışmada Husum ve arkadaşlarının köpeklerde 30 mg/kg iv bolus ve infüzyon şeklinde metilprednizolon uygulanmasından sonra hemodinamik etkileri inceledikleri araştırmadır (90). Bu çalışmada 30 mg/kg iv bolus metilprednizolon verilmesinden sonra ortalama kan basıncının ve sistemik vasküler direncin düştüğü, kalp hızının ise arttığı gösterilmiştir.

Yüksek doz steroid kullanımı ile ilişkili aritmilerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan hayvan çalışmalarında yüksek doz metilprednizolonun hem miyokart hücreleri üzerinde direk etkileri olabileceği hem de katekolaminlerin kardiyovasküler sensitivitesini değiştirmek suretiyle kalp fizyolojisi üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (92, 98).

Bildirilmiş vakalardan steroid kullanımı ile aritmi gelişimi arasında ilişki net olarak anlaşılmamakla beraber hücrel membranlardan akut potasyum çıkışı, geç potansiyellerin oluşumu, periferik vazodilatasyon ve anaflaktik reaksiyon gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (76, 93, 94).

Hemen tüm ilaçlar gibi steroidler de anaflaktoid reaksiyonlara neden olabilirler. Literatürde metilprednizolonla anaflaktoid reaksiyon gelişen olgular tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonun steroid molekülünden ya da steroidin ester yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pulse steroid uygulanmasından kaynaklanan ani ölümlerin anaflaktoid reaksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Nöroektodermal tümör tedavisi nedeniyle yüksek doz metilprednizolon tedavisi alan iki yaşındaki hastada; hipotansiyon bradikardi ve şok gelişmiş ve bu aşırı reaksiyonun tam nedeni açıklanamamışsa da yüksek doz kortikosteroidin idiyosenkronize reaksiyonu ve hızlı infüzyon hızı suçlanmıştır (95).

Öne sürülen diğer mekanizmalar ise insanlarda intravenöz metilprednizolonun miyokart hücrelerinin stimülasyon eşiğini değiştirdiği ve pulse dozlar şeklinde

uygulandığında serum potasyum, idrarda potasyum ve sodyum atılımını değiştirdiğini; bu değişimlerin ise miyokardiyal hücre membranlarında elektrolit yer değiştirmelerine neden olabildiği öne sürülmüştür (82, 96, 97). Ankilozan spondilitli 5 hastada üç pulse metilprednizolon uygulamasından sonra tüm hastalarda geçici olarak serum glukozunun arttığı idrarda potasyum atılımında artış ve sodyum atılımında azalma tespit edilmiştir (98).

Alternatif mekanizma olarak pulse metilprednizolon ile indüklenmiş su ve sodyum fizyolojisindeki değişiklikler plazma volüm ekspansiyonuna bunun sonucu olarak düşük basınçlı baroreseptörlerin aktive olması ile refleks bradikardi oluşabileceği öne sürülmüştür(99).

Pulse metilprednizolon uygulamasının kardiyak yan etkileri iyi bilinmesine rağmen literatürde oral metilprednizolon yan etkilerine dair çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı ile takip edilen 41 yaşındaki hastada oral metilprednizolon sonrası atriyal fibrilasyon geliştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada tedavi sonrası iki ve beşinci günlerde atriyal fibrilasyon gözlenmiş. Hastada predispozan faktör olmamasına rağmen ve aritmi gelişim mekanizması tam anlaşılmamakla beraber düşük dozda veya oral metilprednizolon kullanımında da atriyal fibrilasyon gelişme ihtimali akılda bulundurulmalıdır (100).

Yüksek doz iv metilprednizolon tedavisinden sonra önemli kardiyovasküler yan etkilerin görüldüğü olgularda daha sonraki tedavi planı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Günaşırı uygulama ve dozun azaltılması ile yan etkilerin azaltılabileceği düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar ise ciddi kardiyovasküler etkilerin gözlemlendiği olgularda diğer tedavi şekillerinin uygulanmasını önermektedirler. Ancak bu konuya tam bir açıklık getirilmemiştir.

## **NATRIÜRETİK PEPTİTLER**

Natriüretik peptitler kan basıncının, elektrolit dengesinin ve sıvı volümünün düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon grubudur. Bu hormon ailesinin üyeleri; Atriyal natriüretik peptit (ANP), brain natriüretik peptit (BNP), endotelial kökenli C-tip natriüretik peptit (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptit (DNP) olmak üzere dört tip natriüretik peptit tanımlanmıştır (109). ANP ilk olarak Kangwa ve Matsuo tarafından 1984'te tanımlanmıştır. Daha sonra yapısal olarak ANP'ye benzeyen BNP ve CNP'de keşfedilmiştir (102).

ANP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır. Primer olarak atriyumlarda sentezlenmekle birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanır.

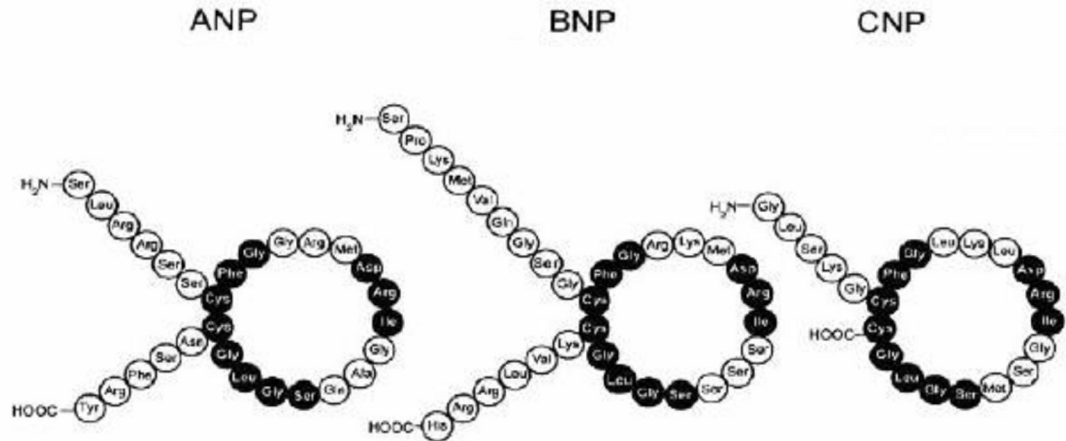
Damar içi volüm artışı sonucu atrium duvar geriliminin artması ANP sentezini uyarır (103).

BNP ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiğinden 'Brain Natriüretik Peptit' olarak adlandırılmıştır. BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur. BNP volüm ve basınç yüklemesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanır.

CNP ise ANP ve BNP'ye göre kalpte daha az bulunmakla birlikte daha çok vasküler endotel hücrelerinden salgılanır. Damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaksasyon yapıcı etkiye sahiptir (101).

DNP, Dendroaspis natriüretik peptit son keşfedilen peptit olup Dendroaspis angusticeps adlı yılan zehirinden izole edilmiştir. İnsan kardiyak natriüretik peptiti ile yapısal benzerlikler göstermektedir (104).

ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (105) (Şekil 4)



Şekil 4: Natriüretik peptitlerin yapısı (105).

#### Natriüretik peptitlerin salgılandıkları yerler ve depolanması:

ANP ve BNP daha çok kalp ve beyinde bulunur. Bununla birlikte ANP spinal kord, beyin, hipofiz, böbrek ve böbrek üstü bezinde de bulunur (105). BNP ise kalp dışında adrenal bezlerde bulunur (106). ANP ve BNP kalpte diğer dokulara göre üç kat daha fazla bulunur. Ayrıca atriumlarda ventriküllere göre iki kat daha fazla bulunur. ANP atriyal dokulardan sentezlenir ve prekürsör peptit olan proANP olarak membrana bağlı granüllerde depolanır (105). BNP ise atriumlardan sentezlenmekle birlikte büyük

oranda ventriküllerden sentezlenir fakat ANP gibi depolanmamaktadır. Tablo 6’da natriüretik peptid ailesi verilmiştir.

**Tablo 6: Natriüretik peptid ailesi:**

<b>Natriüretik Peptid Ailesi</b>				
	<b>ANP</b>	<b>BNP</b>	<b>CNP</b>	<b>DNP</b>
<b>Aminoasit sayısı</b>	28	32	22	32
<b>Kaynak</b>	Kardiyak atriyum	Kardiyak ventrikül	Vasküler endotel	Böbrek
<b>Hormon Tipi</b>	Endokrin	Endokrin	Parakrin, Otokrin	Parakrin
<b>Fonksiyonu</b>	Vazodilatasyon, natriürez, diürez	Vazodilatasyon Natriürez, diürez	Vasküler tonusun düzenlenmesi	Toplayıcı tübülde Na ve su reabsorbsiyonu düzenlenmesi

**ANP sentezi:**

ANP primer olarak atriyumdan sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide ventriküllerden de sentezlenir. Damar içi volüm artışı nedenli atriyum duvar geriliminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin, vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar (106). Atriyumdaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan peptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formudur (107).

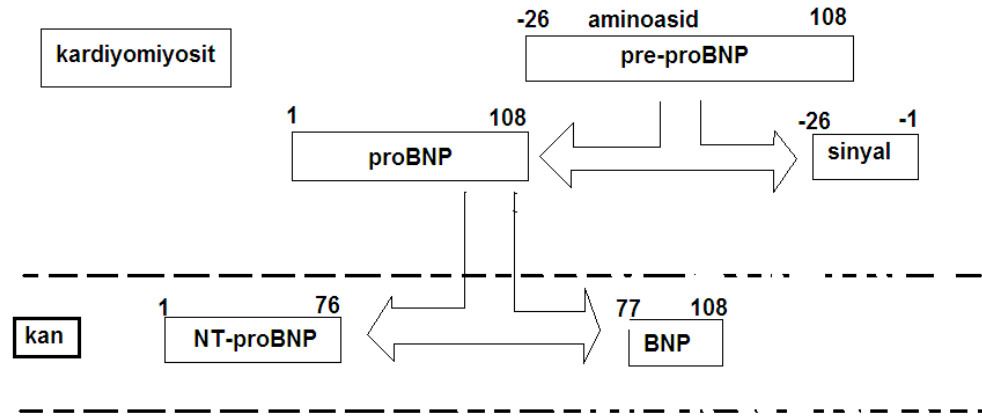
**BNP sentezi:**

BNP 32 aminoasit içeren bir polipeptittir. BNP geni 1. kromozomda bulunur. BNP geni üzerinde bir çok regülatör bölge tespit edilmiştir. Plazmadaki BNP’nin kaynağı ventrikülerdir. Miyosit içinde sentez edilen Pre-proBNP 134 aminoasitten oluşmaktadır. 26 aminoasit sinyal peptidin ayrılması ile 108 aminoasitlik proBNP

oluşmaktadır. Pro-BNP ise 76. ile 77. aminoasitler arasından ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve inaktif form olan 76 aminoasitlik NT-proBNP'yi oluşturmaktadır (Şekil 5). Pro-BNP, proANP'nin aksine granüllerde depo edilmez. Bununla beraber akut BNP sentez ve salınımı, gen düzeyinde düzenlenir.

Pre-proBNP'nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP'ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması ve proBNP'nin kanda BNP ve NT-proBNP'ye dönüşmemesidir (108, 109).

BNP, ventrikülerin volüm ve basınç yüklenmesine yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm ve basınç artışı ile doğru orantılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.



**Şekil 5: proBNP'nin sentezi**

#### **Natriüretik peptitlerin reseptörleri:**

Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini natriüretik peptit reseptörleri (NPR) üzerinden yaparlar. Natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A), natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B) ve natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C) olmak üzere üç tip NPR tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B transmembranöz yerleşirler ve guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırırlar (110,111). cGMP'nin güçlü vazodilatör etkisi vardır. NPR-A ve NPR-B natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu iken NPR-C ise natriüretik peptit yıkımı ve dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (112) (Şekil: 6). Natriüretik peptitler bu reseptöre bağlandıktan sonra internalize edilerek enzimatik olarak yıkılır ve C-reseptör hücre

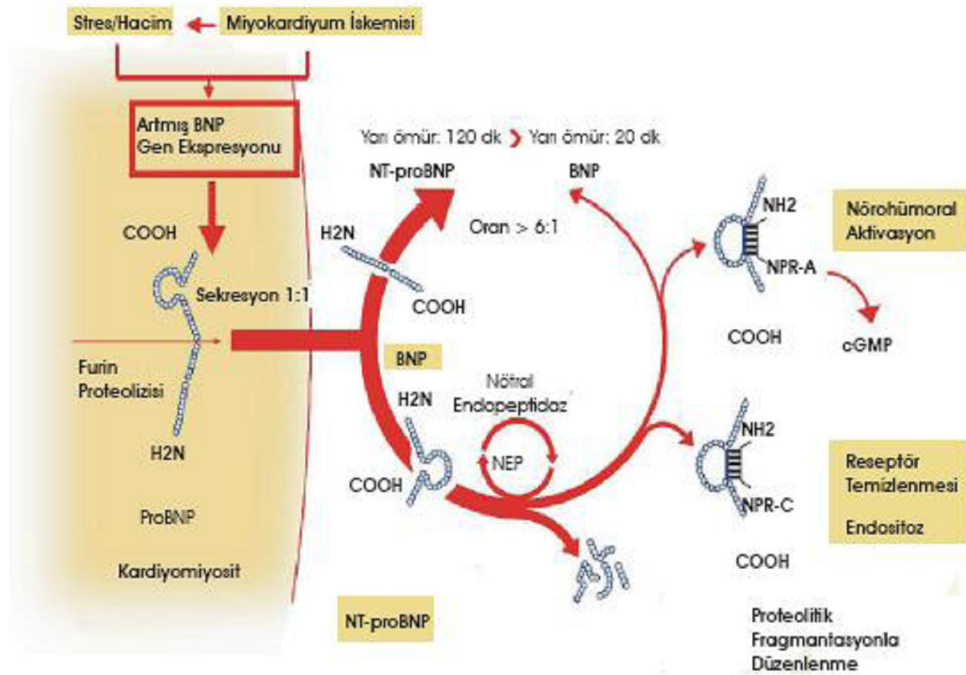
yüzeyine geri döner. Böbrekler ve vasküler dokudaki tüm reseptörlerin % 95'den fazlası klirens reseptörleridir (110, 113)

### Natriüretik Peptit Metabolizması:

Natriüretik peptitlerin yarılanma ömrü metabolize olunan yolların farklılığına bağlı olarak değişir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-Terminal proBNP (NT-proBNP) ise BNP den farklı olarak nötral endopeptitazlarla yıkılmadığından 2 saatlik yarı ömre sahiptir (114).

Natriüretik peptitlerin yıkımı iki yoldan olmaktadır. İlki NPR-C yoludur. İkinci yol ise nötral endopeptitaz aracılı enzimatik yıkım yoludur. BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. Nötral endopeptitaz vücutta birçok dokuda ve hücre yüzeyinde bulunmakla birlikte özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur (114). İnsan BNP'sinin nötral endopeptidaz ile hidroliz hızı ANP'ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu da BNP'nin ANP'ye göre daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır. NT-proBNP için spesifik bir eliminasyon yolu gösterilememiştir.

ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da NPR-A'nın devre dışı bırakılması hipertansiyon ve ventrikül hipertrofisine yol açar.



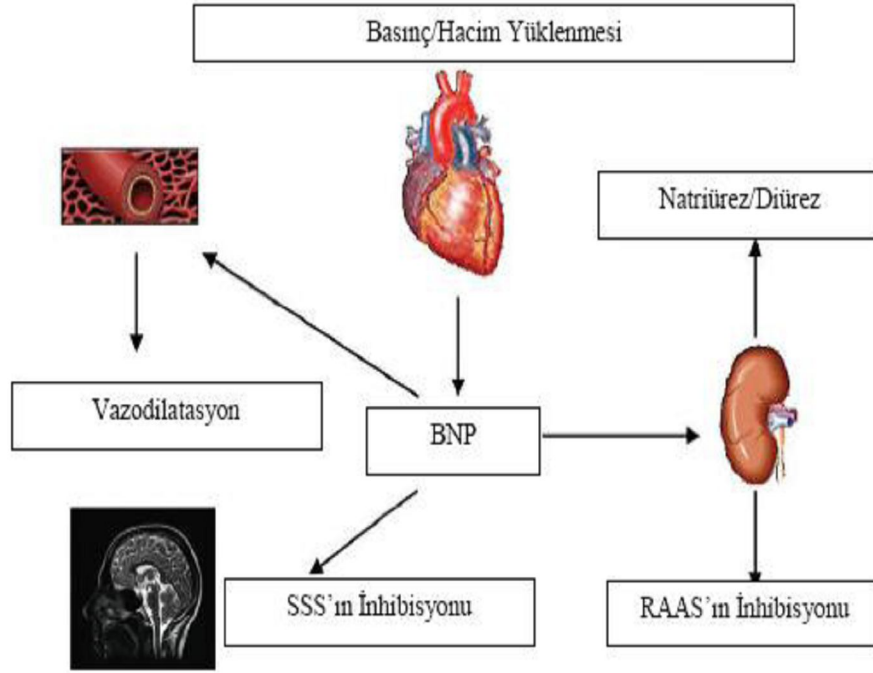
**Şekil 6: BNP ve NT-proBNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkileri (114).**

**Natriüretik peptitlerin vücuttaki fonksiyonları:**

Natriüretik peptidler vasküler tonüsü azaltıp, venöz kapasite artışına ve renin-anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS), endotelin, sitokin ve vazopressin gibi birçok hormon sisteminin inhibisyonuna neden olurlar.

RAAS'da vazopresin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık natriüretik peptit sistemi, kan basıncı yükseldiğinde aktive olur. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerüler filtrasyon hızını ve diürezini artırarak volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar.

ANP ve BNP'nin özelliği refleks taşikardi oluşturmadan kardiyak ön yükü azaltmalarıdır. Bu azalma olasılıkla vagal afferentlerin stimülasyonu, santral sinir sisteminden sempatik dışa akımın inhibisyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması nedeniyledir. Vasküler özellikleri nedeniyle natriüretik peptitler renal hemodinami ve fonksiyonlar üzerine direkt etkiye sahiptirler. Toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini azaltarak sodyum atılımını artırır. Afferent renal arteriollerde vazodilatasyon, efferent arteriollerde vazokonstrüksiyon sonucu glomerüller kapillerde basınç artışı ve buna bağlı glomerüler filtrasyonda artışa neden olurlar. Bu özellikleri ile arteriyel ve venöz yatakta vazodilatasyon dengesi aynı zamanda natriürez ve diürez sağlar. BNP'nin aktif formu kapiller yataktan interstisyuma sıvı geçişi sonucunda intravasküler volüm azalması ve hipotansiyona yol açar. Natriüretik peptitlerin koroner arterlerde direkt vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir. Myositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler (115, 116). BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin aldosteron salınımını önler, endotelin I ve anjiyotensin II'nin etkilerini bloke eder (Şekil 7) (112).



**Şekil 7: BNP'nin fizyolojik etkileri (112)**

**Tablo 7: BNP ve NT-proBNP'nin klinikte kullanımı**

1. Kalp yetmezliği tanısında ve takibinde
2. Dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların tanısında ve izleminde
3. Konjenital kalp hastalıklarının takibinde
4. Sol- sağ şanlı kalp hastalıklarında cerrahi zamanın tayininde
5. Obstrüktif kalp hastalıklarının tanı ve takibinde
6. Kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayırımında
7. Kardiyak hastalıkların kardiyak olmayan hastalıklardan ayırımında
8. Kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde
9. Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı izleminde
10. Kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksitesinin takibinde

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp hastalıkları dışında bazı durumlarda etkilenebilir. Bu durumlar;

**1. Artmış sıvı volümü**

- Böbrek yetmezliği
- Asitli hepatik siroz
- Primer aldesteronizm



## 2. Natriüretik peptitlerin azalmış renal klirensi

- Böbrek yetmezliği

## 3. Natriüretik peptitlerin yapımını uyaran durumlar

- Paraneoplastik sendromlar
- Hipertiroidi ile giden tiroid hastalıkları
- Hipoksi
- Dolaşımda artmış glukokortikoid fazlalığı, Cushing Sendromu
- Subaraknoid kanama

### **Çocuklarda BNP ve NT-ProBNP'nin Normal Plazma Düzeyleri**

Literatürde BNP ve NT-proBNP'nin birçok kardiyolojik hastalığın tanısı, derecesi, prognozu, beklenen sağkalım oranları, hatta tedavi amaçlı kullanımlarıyla ilgili çok sayıda çalışma olmasına karşın, bu iki belirtecinin normal kan değerleri ile ilgili, çocukluk dönemi için yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (117).

Loke ve arkadaşları (119) BNP ve NT-proBNP düzeylerinin her yaş döneminde bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu, yaşla birlikte azalmış renal klirensel olarak NT-proBNP düzeyinde ılımlı yükselmelere neden olabileceğine saptamışlardır.

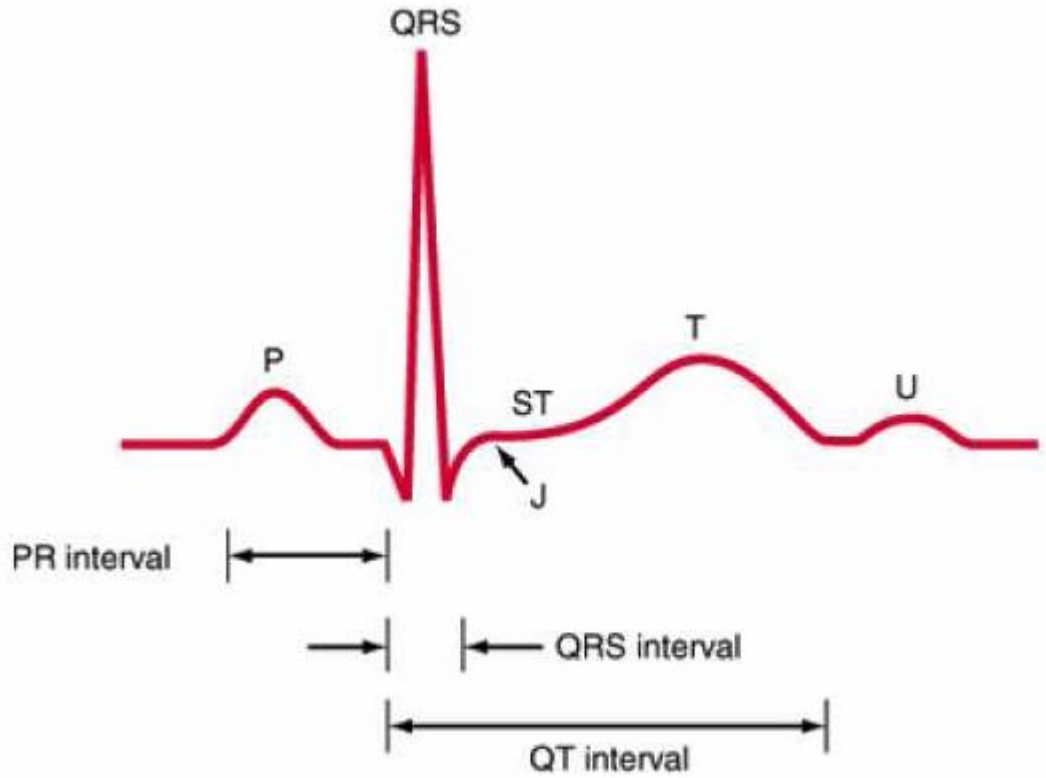
Koch ve arkadaşları (120) sağlıklı çocuklarda ilk günlerde yüksek BNP düzeylerinin birinci haftadan itibaren giderek azaldığını, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise Tanner evresi ile uyumlu olarak kızlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

### **KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ**

Fizyolog olan N.J. Holter'in ambulatuar monitorizasyon tekniğini 1950 yılında geliştirmesi ile kardiyolojide yeni bir çığır açılmıştır. Holter'in geliştirdiği ilk sistem, küçük bir elektrokardiyografik amplifikatör, kayıt cihazı, hastanın göğsüne bağlanan bir elektrottan oluşmaktaydı. Ancak 10 saat kayıt yapabiliyordu. Günümüzde ise Holter monitorunun kayıt ünitesi, 400 gr ve daha az ağırlıkta, pille çalışan, en az 24 saat sürekli kayıt yapabilen, iki kanallı, taşınabilir bir alettir. Kompüterize sistem nedeniyle hem EKG analizi kolaylaşmış, hem de bireysel hatalar azalmıştır. Ambulatuar EKG münitorizasyonu ile çocuklarda standart EKG'de saptanamayan ritim bozuklukları,

dakika dakika kalp hızı, ektopik atım varlığı, RR aralığının süresi, ST segment değişiklikleri ve pacemaker fonksiyonunun değerlendirilmesi gibi parametreler normal popülasyonda araştırma amacıyla kullanılabilir.

Ayrıca EKG kaydı yapan kasetlerinde saklanabilmesi yeniden değerlendirme olanağı sağlar (120, 121). Holter ile kaydedilen EKG verileri 1 mm'lik karelere ayrılan standart EKG kağıdına kaydedilir. Genel olarak 25 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0,04 sn.'dir. EKG'de görülen kardiyak siklusun ilk dalgası atriyum sistolunu temsil eder bu aktivite P dalgası olarak izlenir. Bir sonraki kaydedilen dalgalar grubu QRS kompleksidir. Bu kompleks sağ ve sol ventriküllerin eş zamanlı aktivitesini gösterir. Bu kayıta uzun eksen boyunca P dalgası tamamen pozitif QRS kompleksi ise genel olarak pozitifdir. T dalgası ise kardiyak siklustaki ventrikül istirahatini temsil eden yine pozitif bir dalgadır (122, 123).



**Şekil 8:EKG intervali**

**PR aralığı:** P'nin başlangıcından R'nin başlangıcına kadar geçen süredir. Bu sinoatriyal nodan çıkan uyarıların ventriküllere ulaşması için geçen süredir. Atriyumların kasılma başlangıcından ventriküllerin kasılmasına kadar sürer.

**QRS aralığı:** Q'nun başlangıcından S'nin sonuna kadar geçen zamandır. Venrikul depolarizasyonunu ifade eder. Çoçuktaki normal değerleri 0.03-0.09sn. arasındadır. QT aralığı: Q'nun başlangıcından T'nin sonuna kadar olan süreyi kapsar. Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonunu kapsar normal değeri 0.35-0.44 sn. arasındadır (136).

**QTc ( Corrected QT – Duzeltilmiş QT):** QT aralığı kalp hızı ile değişme gösterdiğinden kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc) kullanılır. QTc Bazett formülüne göre hesaplanır. Ayrıca bazı EKG cihazlarında otomatik olarak da QTc ölçümü yapılabilmektedir. Düzeltilmiş QT aralığının en üst sınırı 44 sn'den daha uzun olmamalıdır. QTc uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (124-130).

**Heart Rate Variability (HRV):** Kalp hızında vurudan vuruya olan bu değişikliklere kalp hızı değişkenliği adı verilir. İstirahatte, sağlıklı bireylerde RR intervallerinde periyodik varyasyonlar saptanır. Solunum, ritmik dalgaların en sık nedenidir. İnspiryumda kalp hızı artar, ekspiryumda kalp hızı azalır çünkü sinus nodunda vagal uyarı ekspirasyonla ortaya çıkar inspirasyonla azalır. Normal sinus ritmindeki kişilerde kalp hızı değişikliklerinin başlıca nedeni otonom tonus değişiklikleridir. Parasempatik uyarı kalp hızını yavaşlatır. Sempatik uyarı kalp hızını artırır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Günümüzde HRV kardiyovasküler sistemle otonom sinir sistemi arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak değerlendirebilen en iyi yöntemlerden biridir (128). HRV analizinde artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilimin arttığı vurgulanmıştır. HRV'nin klinikte kullanımını yaygınlaştıran en önemli etken HRV ölçümlerinin bilgisayarlar ile kolayca noninvazif olarak yapılabilmesinden kaynaklanmaktadır (124-126). HRV analizinde sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de yüksek voltajlı olan R Dalgası kullanılmaktadır HRV ölçümünde, alınan EKG kayıtlarında iki parametre kullanılmıştır.

**1- Zaman Alan Analizi (Time domain analysis):** İki şekilde incelenebilir.

**A. İstatistiksel yöntem:** sürekli kaydın yapıldığı EKG kaydında normal atımlarda ardışık siklus uzunlukları arasındaki mesafelerin (normal atımlı iki QRS arası mesafe) (NN aralığı) ölçülmesi ile kaydedilen periyottaki ortalama kalp hızı değişikliklerinin standart derivasyonudur. Önemli olan üç parametresi bulunmaktadır.

**1 Standard deviation of the NN interval (SDNN)** : Tüm NN aralıklarının standart sapmasıdır. Tüm HRV bileşenleri hakkında bilgi verir.

**2 Standard deviation of the average NN interval (SDANN)**: Tüm kayıttaki beşer dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. HRV'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi verir.

**3 Root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD)**: Komşu NN aralıklarının arasındaki farkın karesinin toplamı alındıktan sonraki ortalamanın kareköküdür. HRV'in kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi verir. Hemen daima dominant olarak vagal sistemi yansıtan otonomik tonus değişiklikleri hakkında bilgi verir. Daha iyi istatistiksel özelliklerinin olması nedeniyle daha çok tercih edilen bir parametredir.

**B. Geometrik Yöntem:** NN intervallerinin geometrik örneklere dönüştürülmesiyle elde edilir. Burada kullanılan parametreler HRV *triangular indekstir*. Total NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranıdır. HRV'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir. Ancak teknik zorluklar nedeniyle fazla kullanılmaz (126, 127).

**Tablo 8: Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametre**

Değişken	Tanım
Ortalama NN (ms)	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDNN (ms)	Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının SS'sı
SDNN indeksi (ms)	Her 5 dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının SS'nin ortalaması
SDANN (ms)	Kayıt boyunca 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının SS'sı
RMSSD (ms)	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50 (%)	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı
Triangular indeks*	Tüm NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranı

\*Geometrik ölçüm

SS: Standart sapma, NN: Normal-Normal aralıklar, MS: milisaniye

NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan değişkenler olan RMSSD, pNN50 kısa süreli ölçümler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve diğer etkilerden etkilenmediği için vagal

yolla düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen SDNN, SDNN indeksi ve SDANN değişkenlerinde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağılı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. SDNN kayıt süresindeki değişkenlikten sorumlu tüm siklus bileşenlerini yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmektedir. Kayıt süresi arttıkça değerler artış gösterir. Kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde yüksek frekanslı değişiklikleri, uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri yansıtır. Dolayısıyla karşılaştırılacak SDNN değerlerini belirlemek için kullanılan kayıtların süreleri standardize edilmelidir. SDNN indeksi kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirlerken, SDANN kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler (128,129).

Triangular indeks düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için en az 20 dakikalık kayıt gereklidir. Avrupa Kardiyoloji Topluluğı ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Topluluğı tarafından 1996 yılında ortak yayınlanan kalp hızı değişkenliğı kılavuzunda (KHD) zaman alanlı ölçümlerden dört tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bu parametreler KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi veren SDNN ve triangular indeks, KHD'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi veren SDANN ve KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi veren RMSSD'dir. RMSSD ve pNN50 otonomik tonunun özellikle parasempatik kısmını gösterir. En çok kullanılan bu dört zaman alan ölçümünün hiçbirini bir diğzerinin yerini tutmaz. Yapılan çalışmanın amacına göre farklı metot seçilir. Zaman-alanlı ölçümler birbirleriyle korelasyon göstermektedir. Sonuç olarak HRV analizinde kayıtlar kısa süreli ise frekans-alan ölçümleri uzun süreli ise zaman alan analizi yapmak daha anlamlı bulunmuştur (130,131)

**2- Frekans-Alan Analizi:** Kalp hızı değişkenliğı sinyalleri güç spektral yoğunluğu analizleri kullanılarak, spektral bileşenlere ve şiddetlerine ayrıştırılabilir. Spektral analizler, 2-5 dakika arasında değişen kısa dönem veya 24 saatlik uzun dönem HRV kayıtları için yapılmaktadır. Spektral analiz yapılarak kullanılan ölçümler 0-0,5 Hz. Arasında değişen dört frekanstan oluşmaktadır. Bunlar;

**a. *Very low frequency power (VLF):*** Çok düşük frekanslı güç aralığındaki bant 0,003-0,04 Hz. arasındadır.

**b. *Low frequency power (LF):*** Düşük frekanslı güç aralığındaki bant 0,04-0,15 Hz. arasındadır.

**c. *High frequency power (HF):*** Yüksek frekanslı güç aralığındaki bant 0,15-0,4 arasındadır.

Total güç, tüm NN intervallerinin varyansı  $\leq 0,4$  Hz. Bu frekans bantlarından en sık LF, HF, LF/HF oranı kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi LF'nin artması sempatik etkiyi göstermekte olduğunu belirten yayınlar olduğu kadar bazı yayınlar da da LF bileşeninin oluşumunda sempatik ve parasempatik aktivitenin birlikte yer aldığını da söylemektedir.

Ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, hipotansiyon, koroner arter oklüzyonunda LF değeri artar. Kontrollü solunum, yüze soğuk su uygulanması gibi durumlarda HF değeri artar. Sağlıklı bireylerde HRV'nin LF/HF oranı değişmez bu sempatik aktivite ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. VLF'nin fizyolojik açıklaması ise henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Bu nedenle 5 dk.'dan daha kısa süren kayıtlarda VLF'nin değerlendirmesinden kaçınılması önerilmektedir. Her üç bileşenin güçleri ve total güç- *total power* (TP) rakamlarla ifade edilmektedir. LF ve HF bileşenlerin değerleri normalize edilmiş birim şeklinde hesaplanabilmektedir. Bunlar LF veya HF'nin / TP-VLF'ye bölünmesiyle elde edilmektedir. Normalize edilen uniteler otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümlerinin denge ve kontrolü hakkında bilgi verir. Ayrıca yapılan normalizasyon LF ve HF üzerindeki TP değişikliklerinin etkisini en aza indirmiş olur (131).

Bu tez çalışmasında ITP tanısı almış ve tedavilerinde yüksek doz metilprednizolon kullanılacak hastaların yüksek doz intravenöz steroid tedavisinin kardiyak sisteme olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Steroit tedavisi sırasında klinik izlem de bir çok hastada asemptomatik bradikardi görülmesi nedeniyle bu etkinin daha çok steroid tedavisi sırasında gelişen hipertansiyon ve/veya volüm ekspansiyonuna yanıt olarak salgılanan natriüretik peptidlere bağlı olduğunu düşündüğümüzden dolayı tez çalışmasında steroid tedavisi sırasında NT-proBNP düzeylerindeki değişimin incelenmesi ve bunun meydana gelen kardiyak değişikliklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kasım 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (2009/138) Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2009/51 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların ve sağlıklı çocukların ailelerinden yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı pediatri hematoloji ve pediatri acil polikliniğine başvuran yapılan muayene ve incelemeler sonucunda akut ITP tanısı alan ve kardiyak patolojisi olmayan, tedavisinde yüksek doz metilprednizolon kullanılan, yaşları 0,5 ile 16 ( $6,42 \pm 4,17$  yıl) arasında değişen 19 çocuk hasta alındı. Kontrol grubu olarak sistemik bir hastalığı bulunmayan pediyatrik kardiyoloji polikliniğine masum üfürüm veya göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve kardiyak patolojisi tespit edilmeyen, herhangi bir hastalığı olmayan yakın zamanda ilaç kullanmamış 23 çocuk dâhil edildi.

Akut ITP tanısı almış olup tedavide metilprednizolon almayan, kontrol grubunda ise pediatri kardiyoloji polikliniğine masum üfürüm veya göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ancak kardiyak patoloji saptananlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

### **Klinik değerlendirme:**

Akut ITP tanısı; hastaların; anamnez, fizik muayane bulguları tam kan sayımı, periferik yayma, kanama zamanı, kemik iliği örneğinin Pediyatrik Hematoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesinden sonra konuldu.

Çalışmaya alınan tüm olguların detaylı anamnezleri alınıp sistemik ve kardiyak muayeneleri yapıldı. Akut ITP tanısı alan hastalar pediyatri servisinde yatırılarak izlendi. Bu hastaların tansiyon, nabız, solunum sayısı, vücut ısıları takip edildi. Akut ITP tedavisinde ilk dört gün 30 mg/kg, sonraki üç gün 20 mg/kg son üç günde 10 mg/kg olmak üzere 100-150 ml serum fizyolojik içerisinde bir saat infüzyon gidecek şekilde metilprednizolon tedavisi verildi.

### **Kardiyolojik Değerlendirme:**

Yatış süreleri boyunca uygun manşonu olan standart sfingomanometre kullanılarak oskültasyon ile kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastaların ölçülen kan basıncı değerleri boy ve yaş persentil eğrilerine göre değerlendirildi. Yüksek doz metilprednizolon tedavisi alan Akut ITP'li hastaların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü. ve onuncu gününde EKG çekildi. Elektrokardiyografik değerlendirmede ritm, kalp hızı ve aritmi varlığı değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme tek bir pediyatrik kardiyoloji uzmanı tarafından VIVID Pro 7 Dimension (GE, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik incelemede M-Mod incelemede sol ventrikül sistolik fonksiyonları (ejeksiyon ve kısalma fraksiyonu), sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı, aort ve sol atriyum çapı, sol ventrikül endiyastolik ve endsistolik volümü, strok volum ve kardiyak debi hesaplandı. Subkostal bikaval incelemede vena kava inferior maksimum ve minimum çapı, vena kava superior maksimum çapı ölçüldü. Pulse wave (PW) doppler incelemede sol ventrikül diyastolik fonksiyonları apikal dört boşlukta mitral E, mitral A, E süresi, Deselasyon zamanı ölçülerek, parasternal uzun ekseninde sol ventrikül çıkış yoluna pulse wave doppler konularak izovolumetrik relaksasyon zamanı değerlendirildi. Doku doppler ekokardiyografik değerlendirme apikal dört boşlukta mitral lateral anulus kullanılarak sol ventrikül hem sistolik (ejeksiyon süresi) hemde diyastolik fonksiyonları (mitral E', A', izovolumetrik relaksasyon ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı) değerlendirildi. İzovolumetrik relaksasyon zamanı + izovolumetrik kontraksiyon zamanı/ejeksiyonu formülü kullanılarak Tei indexi hesaplandı.

Hastalar ve kontrol grubunun tümüne tedavinin 3. Günü 3 kanallı holter cihazı kullanılarak 24 saatlik holter monitorizasyon yapıldı. Elde edilen kayıtlar CardioScan



12 yazılımı kullanılarak bilgisayar ortamında değerlendirildi. Holter incelemede artefaktlar temizlendikten sonra 24 saatlik holter değerlendirmede ayrıca aritmi varlığı, minimum, maksimum, ortalama kalp hızı, saatlik gece ve gündüz minimum ve maksimum kalp hızları kalp hızı değişkenliği ölçümleri, QT analizi yapıldı.

#### **Laboratuvar İnceleme:**

Hastaların tümünden tedavi öncesi, 3. Gün, 10. Gün ve kontrol grubundan periferik kandan NT-proBNP (Brain Natriüretik Peptid), Na, Ca, K, Cr, spot idrarda Na, Ca, K, Cr çalışıldı. NT-proBNP: Yüksek doz metilprednizolon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ve onuncu günlerinde ayrıca kontrol grubu hastalardan NT-proBNP için heparinli tüpe 3 cc periferik kan örneği alındı. Kan alındıktan hemen sonra 3500 devir/dk santrifüj edilip serum kısmı alınarak ependorf tüpler içerisinde -70 C derecede muhafaza edilecek şekilde saklandı. Serum örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Siemens marka immulite 2000 model cihaz ile çalışıldı.

İdrar elektrolit ve serum elektrolitleri: Ca, kreatinin ve idrar ve serum elektrolitleri (sodyum, potasyum) Architect c 8000 (Abbott ) model cihaz ile çalışıldı.

#### **İstatistiksel Yöntem:**

Araştırma verilerimizin değerlendirilmesinde SPSS for Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 11,5 istatistiksel yazılım programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir değişkenler ort. + (x) ± standart sapma (SD) ile kategorik veriler sayı ve yüzde ile tanımlandı.

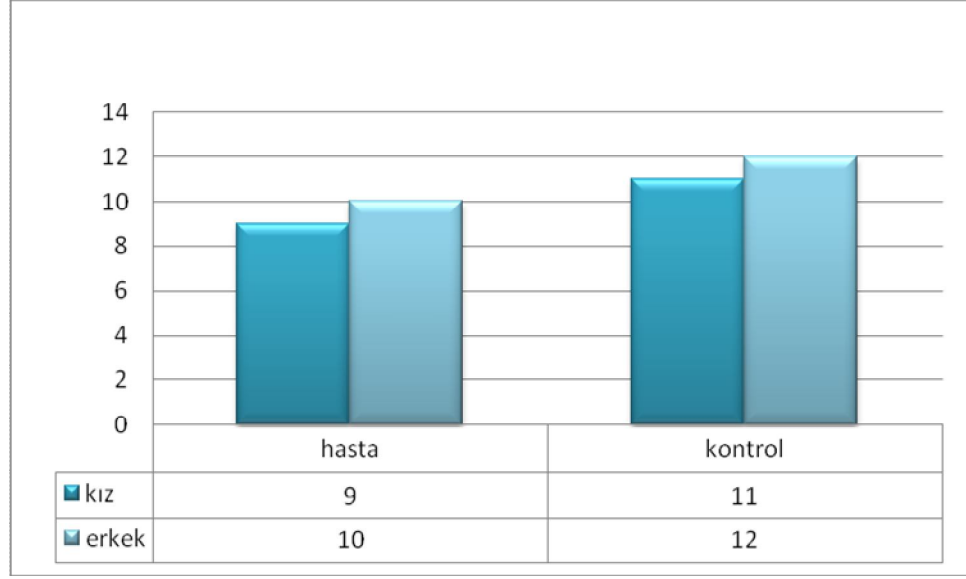
Ölçülebilir değişkenler Shapiro Wilk normallik testiyle test edilerek normal dağılım gösterdiği saptandı. ( $p>0,05$ ) Ölçülebilir değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında unpaired T testi, grup içi değişimlerin test edilmesinde paired testi, değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson chi-square kullanıldı. ( $p<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine başvuran ve akut ITP tanısı alan ve tedavisinde yüksek doz metilprednizolon kullanılan 19 hasta (grup:1) alındı. Pediatrik kardiyoloji polikliniğine masum üfürüm veya göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran ve kardiyak patoloji tespit edilmeyen sistemik bir hastalığı bulunmayan 23 çocuk kontrol grubu (grup:2) olarak belirlendi.

##### **Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı:**

Grup 1; 9 kız (% 47,4), 10 erkek (% 52,6) hastadan oluşuyordu. Grup 2 ise 11 kız (% 47,8), 12 erkek (% 52,2) çocuktan oluşuyordu. Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p:0,976) (Şekil: 9).



**Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı**

**Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı:**

Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında Grup 1'in yaş ortalaması  $6,42 \pm 4,17$  yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $7,69 \pm 3,97$  yıl olarak tespit edildi. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,318$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı**

	Cinsiyet		Yaş (yıl)	P0	P1
	Kız	Erkek	Ortalama $\pm$ SD Ortanca (Min-Max)		
<b>Hasta (n)</b>	9	10	$6,42 \pm 4,17$ 6,0 (0,50-14,00)	0,976	0,318
<b>Kontrol (n)</b>	11	12	$7,69 \pm 3,97$ 7,0 (2,00-15,00)		

**P0:** Grupların cinsiyet dağılımı arasındaki fark

**P1:** Grupların yaş dağılımı arasındaki fark

**Hasta ve kontrol grubunun EKG de ölçülen kalp hızlarının karşılaştırılması**

Hasta grubunun 0. gün kalp hızı ortalaması  $106,15 \pm 21,86$ ; 3. gün kalp hızı ortalaması  $83,15 \pm 18,82$ ; 10. gün kalp hızı ortalaması ise  $99,94 \pm 21,09$  olarak tespit

edildi (tablo 10). Kontrol grubunun kalp hızı ortalaması  $99,13 \pm 17,02$  olarak tespit edildi. Kontrol ve hasta gruplarının kalp hızı değişiklikleri şekil 10 da gösterilmiştir.

Kontrol grubu ve hasta grubunun 0. Gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,248). Kontrol grubu ve hasta grubunun 3. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunun kalp hızı ortalamalarının istatistiksel olarak düşme tespit edildi (p:0,006). Kontrol grubu ve hasta grubunun 10. Gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,890) (Tablo 10).

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,0001). Hasta grubunun 3.gün ve 10. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,175).

**Tablo 10:**Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı (EKG)

	<b>Kontrol N:23 Ort±SD</b>	<b>Hasta 0. Gün N: 19 Ort±SD</b>	<b>Hasta 3.Gün Ort±SD</b>	<b>Hasta 10. Gün Ort±SD</b>	<b>P0</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>
<b>Kalp hızı/dk</b>	99,13±17,02	106,15±21,86	83,15±18,82	99,94±21,09	0,248	0,006	0,890	,0001	0,175	0,0001

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

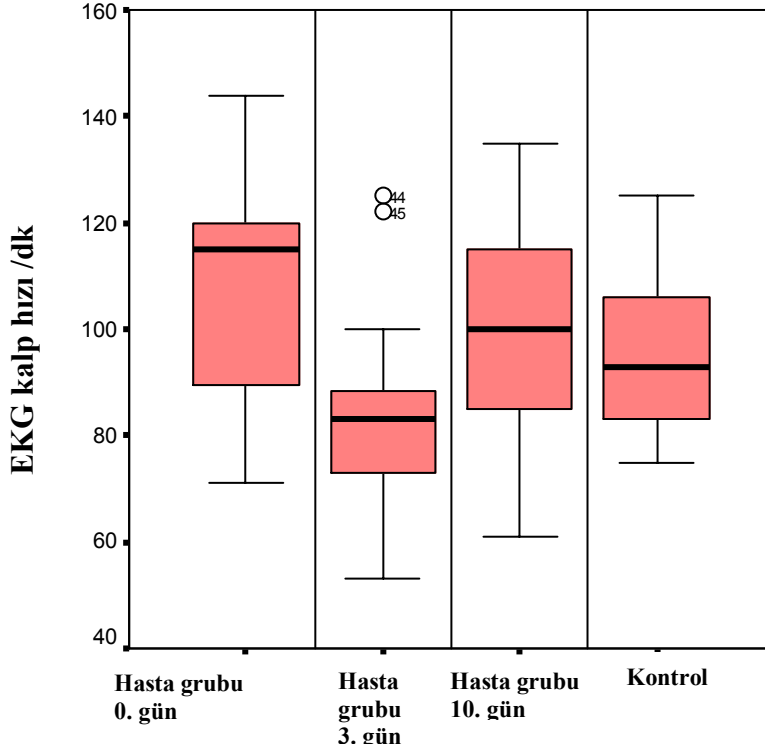
**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. Gün



**Şekil 10:** Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama kalp hızı değişiklikleri (EKG)

#### **Kan basıncı:**

Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde tansiyon yüksekliği mevcut değildi. Hasta grubunun 0. gün kan basıncı ölçümlerine göre hastaların tamamında kan basıncı ölçümleri normal aralıktaydı. Hasta grubunun 3. gün kan basıncı ölçümlerine göre hastaların 10'unda(% 52,6) kan basıncı yüksekliği saptandı. 9'unda ise kan basıncı ölçümleri normal aralıkta idi. Hasta grubunun 10. Gün TA ölçümlerine göre hastaların 18'de kan basıncı ölçümleri normal aralıkta ölçüldü, birinde ise kan basıncı yüksekliği tespit edildi.

#### **Hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP ortalamaları:**

Kontrol grubunun NT-proBNP ortalaması  $96,83 \pm 58,88$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün NT-proBNP ortalaması  $124,7 \pm 78,97$ ; 3. gün NT-proBNP ortalaması  $554,29 \pm 678,59$ ; 10. gün NT-proBNP ortalaması ise  $103,7 \pm 66,9$  olarak tespit edildi (tablo 11). Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeyleri şekil 11 de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ve hasta grubunun 0. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p:0,198$ ). Kontrol grubu ve hasta grubunun 3. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,002). Kontrol grubu ve hasta grubunun 10. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,725) (tablo 11).

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,011). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,195). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,009) (tablo11).

**Tablo 11:Hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP ortalamaları**

	<b>Kontrol n:23 Ort±SD</b>	<b>Hasta 0. Gün n: 19 Ort±SD</b>	<b>Hasta 3. Gün Ort±SD</b>	<b>Hasta 10. Gün Ort±SD</b>	<b>P0</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>
<b>NT- proBNP (pg/ml)</b>	96,83±58,88	124,7±78,97	554,29±678,59	103,7±66,9	0,198	0,002	0,725	0,011	0,195	0,009

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

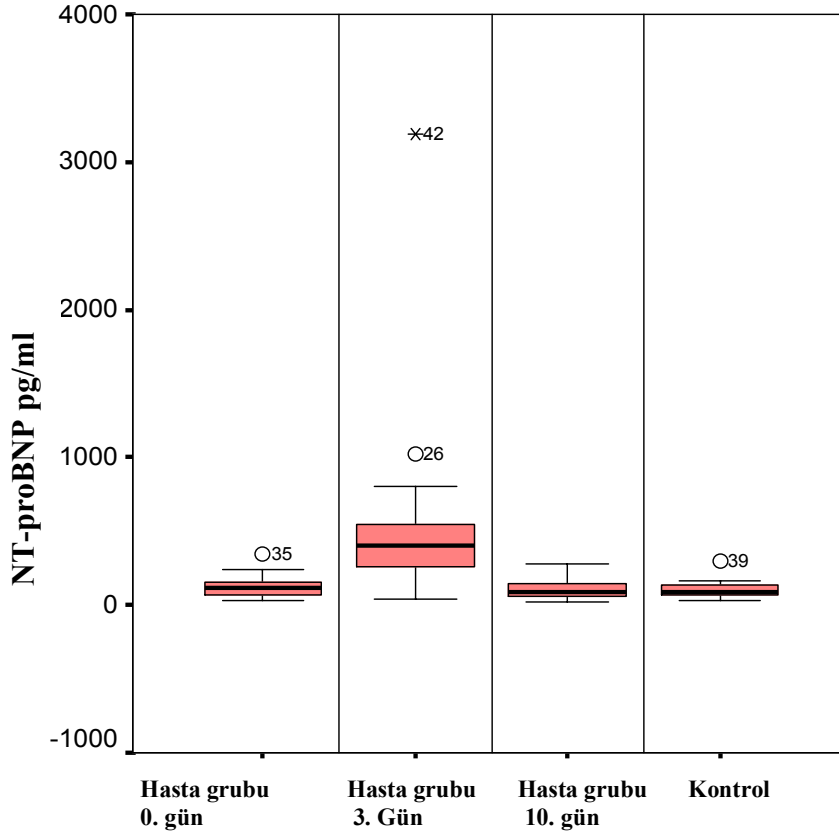
**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. Gün

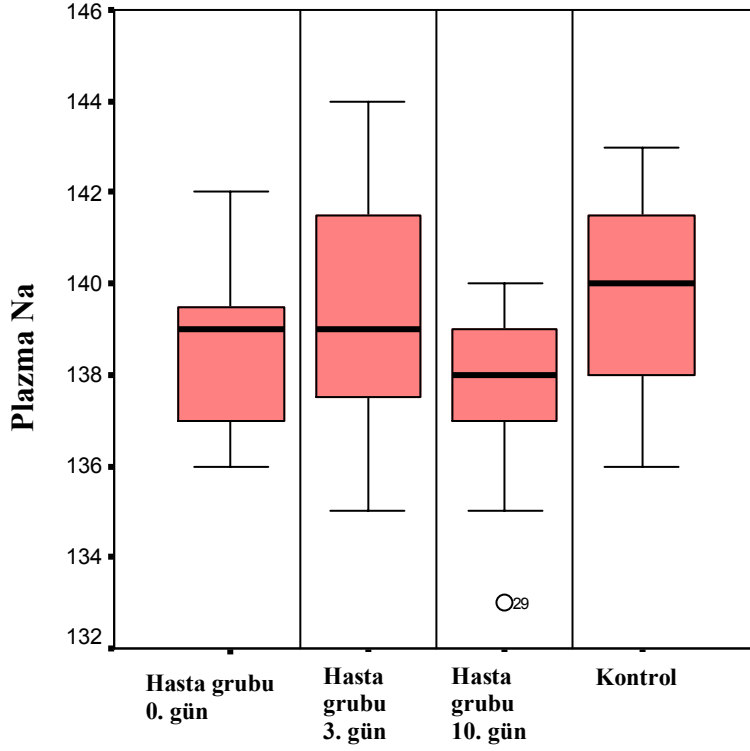


**Şekil 11: Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP dağılımları**

### **Hasta ve kontrol grubunun plazma elektrolit değerleri**

Kontrol grubunun plazma Na ortalaması  $139,91 \pm 2,06$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün plazma Na ortalaması  $138,42 \pm 1,64$ ; 3. gün plazma Na ortalaması  $139,47 \pm 2,58$ ; 10. gün plazma Na ortalaması ise  $137,68 \pm 1,76$  olarak tespit edildi (tablo 12). Kontrol ve hasta gruplarının plazma Na değişiklikleri şekil 12’ de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grubunun 10. gün plazma Na ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,001$ ) (tablo 12).

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma Na ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p:0,109$ ). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün plazma Na ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p:0,154$ ). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün plazma Na ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,01$ ).

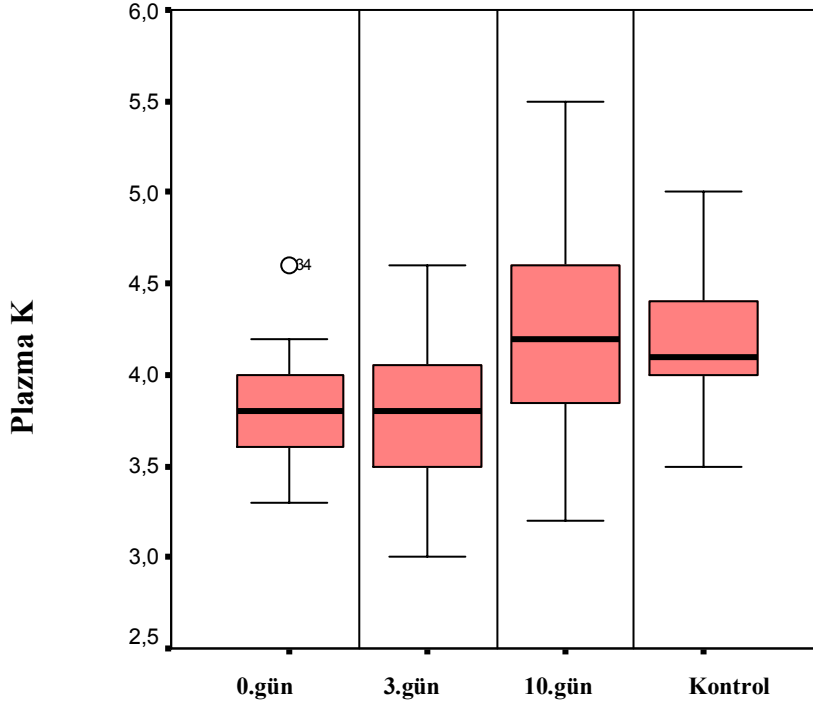


**Şekil 12: Grupların plazma Na dağılımı**

Kontrol grubunun plazma K ortalaması  $4,18 \pm 0,37$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün plazma K ortalaması  $3,79 \pm 0,32$ ; 3. gün plazma K ortalaması  $3,75 \pm 0,43$ ; 10. gün plazma K ortalaması ise  $4,24 \pm 0,64$  olarak tespit edildi (tablo 12). Kontrol ve hasta gruplarının plazma K değişiklikleri şekil 13' de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma K ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,003$ ). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün plazma K ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,007$ ). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün plazma K ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,001$ ).

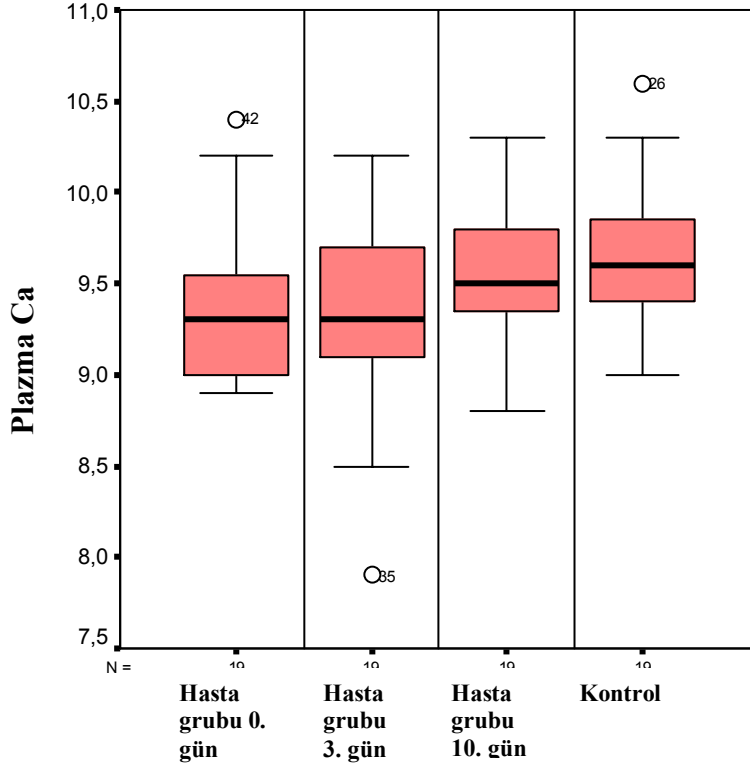




**Şekil 13: Grupların plazma K dağılımı**

Kontrol grubunun plazma Ca ortalaması  $9,65 \pm 0,37$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün plazma Ca ortalaması  $9,38 \pm 0,423$ ; 3. gün plazma Ca ortalaması  $9,34 \pm 0,57$ ; 10. gün plazma Ca ortalaması ise  $9,55 \pm 0,43$  olarak tespit edildi (tablo 12). Kontrol ve hasta gruplarının plazma Ca değişiklikleri şekil 14 de gösterilmiştir.

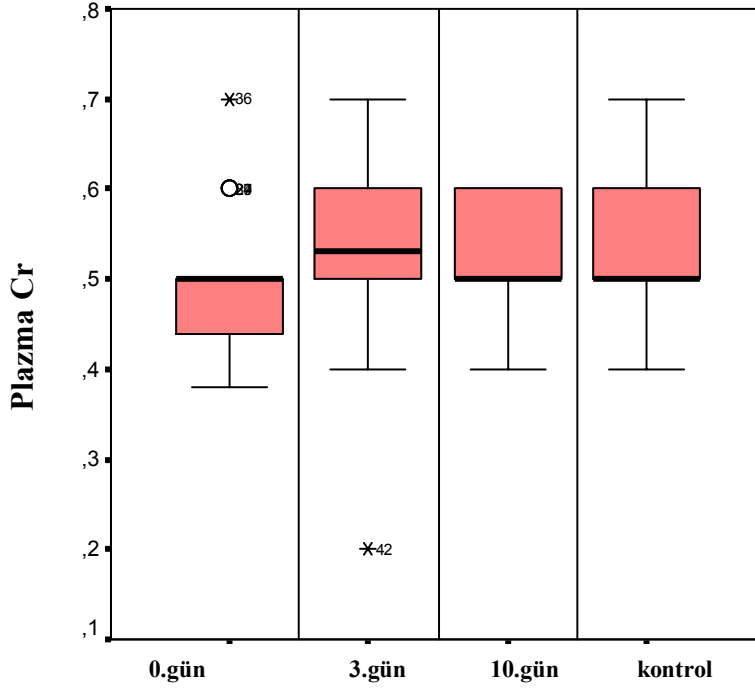
Hasta grubunun plazma Ca ortalaması karşılaştırıldığında 0. gün ve 3. Gün ( $p: 0,756$ ), 0. gün ve 10. gün ( $p:0,064$ ), 3. gün ve 10. gün plazma Ca ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,147$ )(tablo 12).



**Şekil:14 Hasta gruplarının plazma Ca dağılımı**

Kontrol grubunun plazma Kreatinin ortalaması  $0,53 \pm 0,07$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün plazma Kreatinin ortalaması  $0,49 \pm 0,08$ ; 3. gün plazma kreatinin ortalaması  $0,53 \pm 0,11$ ; 10. gün plazma kreatinin ortalaması ise  $0,51 \pm 0,07$  olarak tespit edildi (tablo 12). Kontrol ve hasta gruplarının plazma kreatinin değişiklikleri şekil 15’de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma kreatinin ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark görüldü ( $p: 0,045$ ), 0. gün ve 10. gün ( $p: 0,401$ ) 3. gün ve 10. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,273$ ) (tablo 12).



Şekil 15: Grupların plazma kreatinin dağılımı

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının plazma elektrolit değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Ort±SD	Hasta 0. Gün Ort±SD	Hasta 3. Gün Ort±SD	Hasta 10. gün Ort±SD	P0	P1	P2	P3	P4	P5
<b>Na (mmol/L)</b>	139,91±2,06	138,42±1,64	139,47±2,58	137,68±1,76	0,015	0,544	0,001	0,109	0,154	0,010
<b>K (mmol/L)</b>	4,18±0,37	3,79±0,32	3,75±0,43	4,24±0,64	0,001	0,001	0,731	0,003	0,007	0,001
<b>Ca (mg/dL)</b>	9,65±0,37	9,38±0,423	9,34±0,57	9,55±0,43	0,036	0,041	0,433	0,756	0,064	0,147
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,53±0,07	0,49±0,08	0,53±0,11	0,51±0,07	0,093	0,839	0,213	0,045	0,401	0,273

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

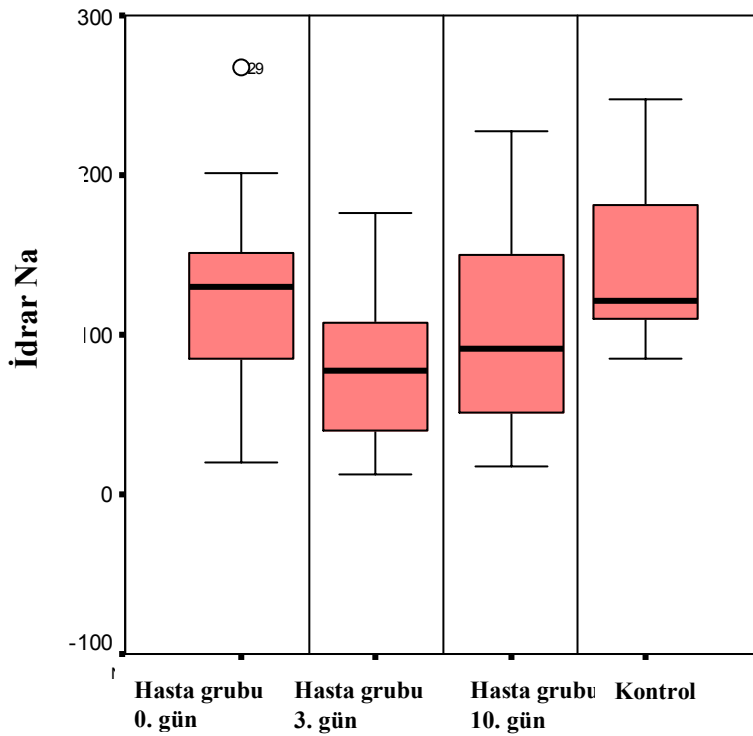
**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. Gün

### Hasta ve kontrol grubunun idrar elektrolitlerinin karşılaştırılması İdrar sodiyumu:

Kontrol grubunun idrar Na (mmol/L) ortalaması  $153,8 \pm 51,9$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün idrar Na ortalaması  $127,8 \pm 57,5$ ; 3. gün idrar Na ortalaması  $78,3 \pm 46,6$ ; 10. gün idrar Na ortalaması ise  $105,5 \pm 68,6$  olarak tespit edildi (tablo 13). Kontrol ve hasta gruplarının idrar Na değişiklikleri şekil 16'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün idrar Na ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p:0,007$ ). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün idrar Na ortalamaları ile ( $p: 0,314$ ) 3. gün ve 10. gün idrar Na ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,085$ ).



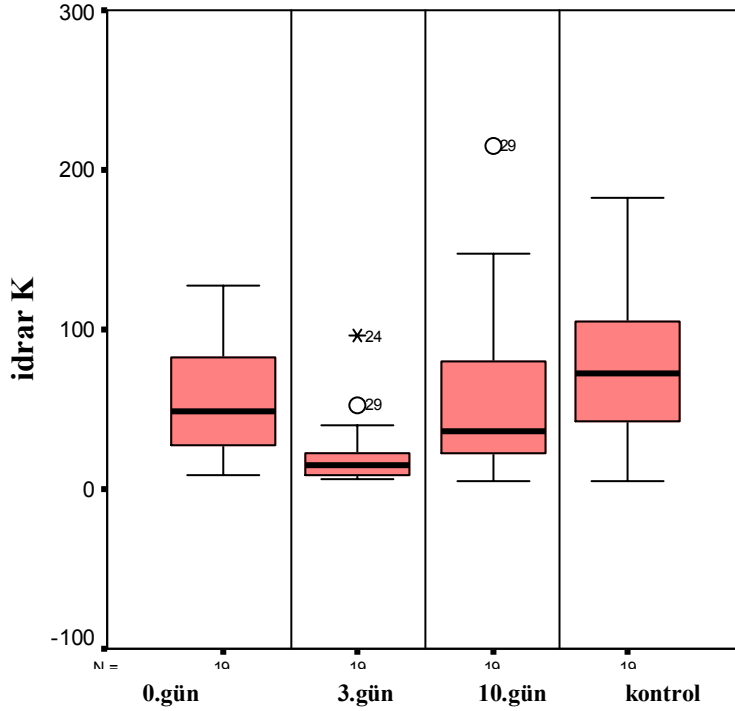
Şekil 16: Grupların idrarNa dağılımı

### İdrar potasyumu

Kontrol grubunun idrar K ortalaması  $78,8 \pm 50,0$  (mmol/L) olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün idrar K ortalaması  $57,2 \pm 34,5$ ; 3. gün idrar K ortalaması  $22,3 \pm 22$ ; 10. gün idrar K ortalaması ise  $59,8 \pm 55,2$  olarak tespit edildi (tablo 13). Kontrol ve hasta gruplarının idrar Na değişiklikleri şekil 17'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün idrar K ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p: 0,003$ ).ve 3. gün ve 10. gün idrar K

ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p: 0,012). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün idrar K ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p: 0,855).

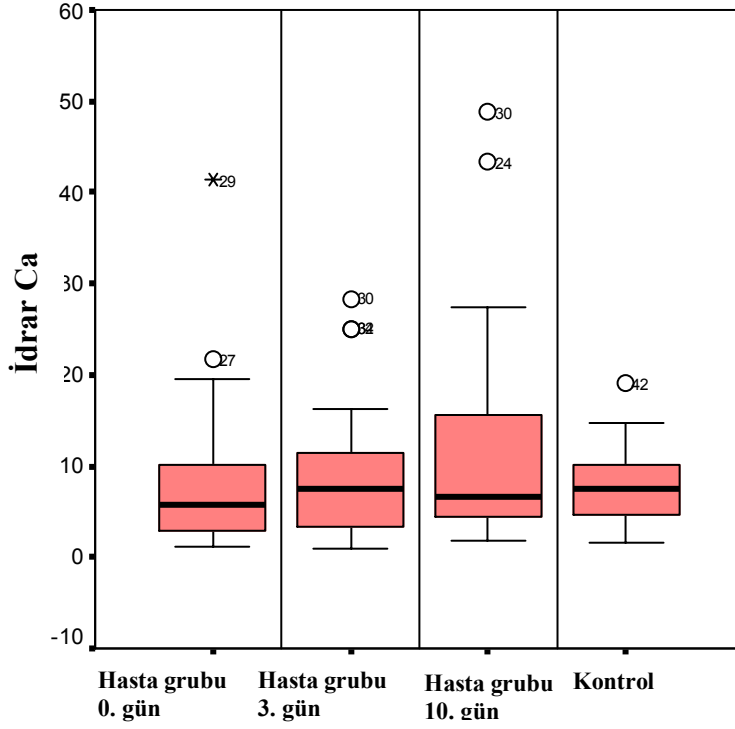


Şekil 17: Grupların idrar K dağılımı

#### İdrar kalsiyumu:

Kontrol grubunun idrar Ca (mg/dL) ortalaması  $8,1 \pm 5,5$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün idrar Ca ortalaması  $9,2 \pm 9,6$ , 3. gün idrar Ca ortalaması  $9,5 \pm 8,4$ , 10. gün idrar Ca ortalaması ise  $13,1 \pm 13,8$  olarak tespit edildi (tablo 13). Kontrol ve hasta gruplarının idrar Ca değişiklikleri şekil 18'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün (p: 0,933), 0. gün ve 10. gün (p: 0,270), 3. gün ve 10. gün (p: 0,129) idrar Ca ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

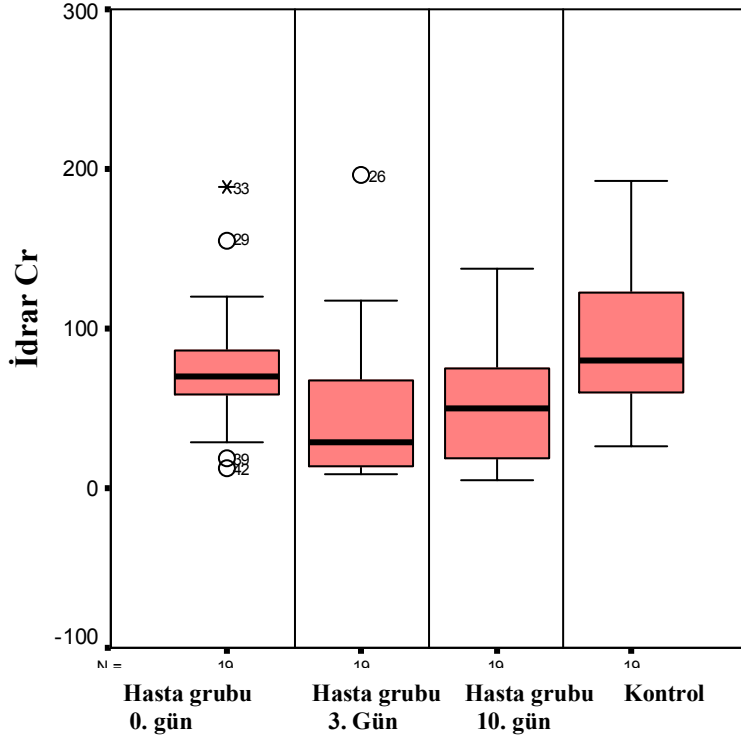


**Şekil 18: Grupların idrar Ca (mg/ dL) dağılımı**

### İdrar kreatinini:

Kontrol grubunun idrar Cr(mg/ dL) ortalaması  $91,9 \pm 49,1$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün idrar Cr ortalaması  $76,6 \pm 43,1$ ; 3. gün idrar Cr ortalaması  $50,1 \pm 49,1$ ; 10. gün idrar Cr ortalaması ise  $54,2 \pm 40,1$  olarak tespit edildi (tablo 13). Kontrol ve hasta gruplarının idrar Cr değişiklikleri şekil 19'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün idrar Cr ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,333$ ). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün idrar Cr ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p: 0,035$ ). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün idrar kreatinin ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,772$ ).



**Şekil 19: Grupların idrar Cr dağılımı**

### Grupların FeNa ve FeK değerleri

Kontrol grubunun FeNa (%) (sodyum fraksiyonel atılım yüzdesi) ortalaması  $0,81 \pm 0,45$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün FeNa ortalaması  $0,67 \pm 0,26$ ; 3. gün FeNa ortalaması  $1,05 \pm 0,96$ ; 10. gün FeNa ortalaması ise  $1,02 \pm 0,65$  olarak tespit edildi (tablo 13).

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün FeNa ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p:0,083$ ). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün FeNa ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi ( $p: 0,049$ ). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün FeNa ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p: 0,893$ ).

Kontrol grubunun FeK (potasyum fraksiyonel atılım yüzdesi) ortalaması  $0,81 \pm 0,45$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün FeK ortalaması  $0,67 \pm 0,26$ ; 3. gün FeK ortalaması  $1,05 \pm 0,96$ ; 10. gün FeK ortalaması ise  $1,02 \pm 0,65$  olarak tespit edildi (tablo 13).

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün FeK ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p:0,295$ ). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün FeK ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit

edilmedi (p: 0,107). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün FeK ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.(p: 0,014).

### Grupların Ca/kreatinin değerleri

Kontrol grubunun Ca/kreatinin ortalaması  $0,10 \pm 0,07$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün Ca/kreatinin ortalaması  $0,17 \pm 0,20$ , 3. gün Ca/kreatinin ortalaması  $0,28 \pm 0,25$ ; 10. gün Ca/Cr ortalaması ise  $0,32 \pm 0,33$  olarak tespit edildi (tablo 13)

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün Ca/Cr ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,09). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün Ca/Cr ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (p: 0,009). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün Ca/kreatinin ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p: 0,664).

**Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun idrar elektrolitlerinin karşılaştırılması**

	Kontrol Ort±SD	0.gün Ort±SD	3.gün Ort±SD	10.gün Ort±SD	P0	P1	P2	P3	P4	P5
<b>İNa (mmol/L)</b>	153,8±51,9	127,8±57,5	78,3±46,6	105,5±68,6	0,132	0,0001	0,013	0,007	0,314	0,085
<b>İK (mmol/L)</b>	78,8±50,0	57,2±34,5	22,3±22	59,8±55,2	0,119	0,0001	0,249	0,003	0,855	0,012
<b>İCa (mg/dL)</b>	8,1±5,5	9,2±9,6	9,5±8,4	13,1±13,8	0,623	0,525	0,116	0,933	0,270	0,129
<b>İCr (mg/dL)</b>	91,9±49,1	76,6±43,1	50,1±49,1	54,2±40,1	0,297	0,009	0,011	0,333	0,033	0,772
<b>FeNa (%)</b>	0,81±0,45	0,67±0,26	1,05±0,96	1,02±0,65	0,224	0,296	0,230	0,083	0,049	0,893
<b>Fe K (%)</b>	12,71±7,81	10,94±6,16□	8,81±5,39	13,95±6,38 □	0,425	0,073	0,584	0,295 □	0,107	0,014
<b>Ca/Cr</b>	0,10±0,07	0,17±0,20	0,28±0,25	0,32±0,33	0,140	0,002	0,003	0,090	0,009	0,664

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. Gün



## **Ekokardiyografik değerlendirme**

### **Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül, çap ve duvar kalınlıkları ölçümleri:**

LVDs, LVPWd, LVSS, LVPWs, LVDMASS ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). LVIDd ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 10. Gün LVIDd ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,013$ ) Hasta grubunun 3. ve 10. Günlerdeki LVIDD, LVIDd/m<sup>2</sup> ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p:0,036$ ), ( $p:0,0001$ ). (tablo 14). SV ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 10. Gün SV ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,020$ ). Hasta grubunun 3. ve 10. günlerdeki SV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p:0,008$ ). Aort (Ao), minimum, maksimum vena kava inferior çapı ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (tablo14).

Sol atriyum çapı ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 10. gün sol atriyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,049$ ) (tablo:14). Vena kava superior (VCS) ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 10. gün VCS ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,029$ ) (tablo:14).

**Tablo 14:** Hasta ve kontrol grubunun doku doppler parametreleri

	Kontrol Ort±Sd	Hasta 0. Gün Ort±Sd	Hasta 3. Gün Ort±SD	Hasta 10.Gün Ort±SD	P0	P1	P2	P3	P4	P5
İVSd (mm)	6,06±1,25	5,78±1,54	5,71± 1,12	6,10± 1,44	0,521	0,340	0,932	0,720	0,369	0,179
LVIDD (mm)	4,01±0,14	36±6,94	36,86±6,21	34,0±5,59	0,066	0,126	0,013	0,14	0,31	0,03
LVIDD /mm <sup>2</sup>	42,70±10,19	46,25±10,18	47,95±12,09	45,73±11,62	0,268	0,134	0,374	0,105	0,688	0,0001
LVPWd (mm)	4,42±1,06	4,63±1,16	4,55±1,06	4,63 ±1,38	0,555	0,704	0,590	0,754	1,000 □	0,736
IVSs (mm)	9,00±2,29	9,105±1,96	16,84±19,73	8,89± 2,20	0,881	0,268	0,876	0,039	0,732	0,313
LVDs/mm <sup>2</sup>	26,84±1,52	28,93±6,91	39,26±51,46	28,41 ±7,08	0,352	0,259	0,488	0,411	0,607	0,368
LVPWs	8,34±1,97	8,15±2,03	12,52±19,07	8,47±1,74	0,767	0,301	0,824	0,301	0,391	0,359
SV(ml)	50,09±23,86	40,00±18,83	39,94±12,52	35,36±11,71	0,149	0,113	0,020	0,218	0,108	0,008
LVD mass	55,18±33,87	46,38±32,48	44,97±26,38	41,02±25,50	0,432	0,325	0,170	0,829	0,496	0,331
Sol atrium	26,09±5,68	23,68±5,63	23,78±5,13	22,57±5,44	0,178	0,180	0,049	0,904	0,258	0,284
Aort	20,98±4,94	20,15±4,56	20,07±4,59	20,76±4,13	0,579	0,545	0,876	0,864	0,278	0,141
V.inf. min	5,82±1,77	5,05±1,61	5,60±2,55	5,10±1,66	0,151	0,738	0,185	0,207	0,895	0,453
V.inf. max.	10,70±3,12	9,42±2,67	9,89±2,492	9,42±2,52	0,165	0,366	0,157	0,260	1	0,399
VCS	10,45±2,74	8,73±2,28	8,81± 2,46	8,61±2,47	0,036	0,051	0,029	0,887	0,810	0,712

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. gün

**İVSd:** interventriküler septum diyastolik çapı, **LVIDD:** Sol ventrikül enddiastolik çapı

**LVPWd:** Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, **IVSs:** interventriküler septum sistolik çapı,

**LVDs:** Sol ventrikül endsistolik çapı, **LVPWs:** sol ventriküler arka duvar sistolik çapı, **SV:**

Strok volüm, **LVD mass:** Sol ventrikül diyastol sonu kitlesi

### **Hasta ve kontrol grubunun sistolik fonksiyonlarının (EF, FS) karşılaştırılması**

Kontrol grubunun EF ortalaması  $68,21 \pm 5,54$  (%); FS ortalaması ise  $38,21 \pm 5,08$  (%) olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün EF ortalaması  $69,00 \pm 4,22$ ; FS ortalaması ise  $37,94 \pm 3,74$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 3. gün EF ortalaması  $71,63 \pm 7,73$ ; FS ortalaması ise  $40,36 \pm 6,66$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 10. gün EF ortalaması  $68,15 \pm 7,49$ ; FS ortalaması ise  $37,47 \pm 5,75$  olarak tespit edildi (tablo 15).

Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, EF ve FS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (tablo:15).

**Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunun sistolik fonksiyonlarının (EF, FS) karşılaştırılması**

	<b>Kontrol Ort±SD</b>	<b>Hasta 0. Gün Ort±SD</b>	<b>Hasta 3.Gün Ort±SD</b>	<b>Hasta 10.Gün Ort±SD</b>	<b>P0</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>
<b>EF %</b>	68,21±5,54	69,00±4,22	71,63±7,73	68,15±7,49	0,616	0,104	0,977	0,233	0,709	0,056
<b>FS %</b>	38,21±5,08	37,94±3,74	40,36±6,66	37,47±5,75	0,849	0,243	0,659	0,220	0,794	0,053

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. Gün

(**EF:** ejeksiyon fraksiyonu, **FS:** kısalma fraksiyonu)

### **Hasta gruplarının Pulse wave doppler ile saptanan diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması**

Kontrol grubunun Mitral A ortalaması  $8,41 \pm 20,61$ ; Mitral E ortalaması  $9,29 \pm 27,88$ ; E/A ortalaması ise  $1,70 \pm 0,95$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 0. gün Mitral A ortalaması  $0,63 \pm 0,14$ ; Mitral E ortalaması ise  $0,97 \pm 0,21$ ; E/A ortalaması ise  $1,62 \pm$

0,64 olarak tespit edildi. Hasta grubunun 3. gün Mitral A ortalaması  $0,71 \pm 0,14$ ; Mitral E ortalaması ise  $1,02 \pm 0,20$ ; E/A ortalaması ise  $1,47 \pm 0,34$  olarak tespit edildi. Hasta grubunun 10. gün Mitral A ortalaması  $4,98 \pm 19,20$ ; Mitral E ortalaması  $6,39 \pm 23,83$ ; E/A ortalaması ise  $1,59 \pm 0,35$  olarak tespit edildi (tablo:16)

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, Mitral A Mitral E ve E/A oranları, DT ve IRT değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında sadece hasta grubunun 3. ve 10. günlerdeki E/A oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p:0,0001) (tablo:16).

**Tablo 16: Hasta ve kontrol grubunun Pulse wave doppler ile saptanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları**

	Kontrol Ort±SD	Hasta 0. Gün Ort±SD	Hasta 3. Gün Ort±SD	Hasta 10. Gün Ort±SD	P0	P1	P2	P3	P4	P5
<b>E</b>	9,29±27,88	0,97±0,21	1,02±0,20	6,39±23,83	0,202	0,205	0,722	0,406	0,334	0,339
<b>A</b>	8,41±20,61	0,63±0,14	0,71±0,14	4,98±19,20	0,108	0,112	0,583	0,061	0,336	0,345
<b>E/A</b>	1,70±0,95	1,62±0,64	1,47±0,34	1,59±0,35	0,754	0,327	0,630	0,364	0,845	0,0001
<b>DT</b>	86,95±35,62	94,84±24,85	96,21±29,54	96,10±31,78	0,420	0,372	0,390	0,786	0,871	0,991
<b>IRT</b>	62,60±12,21	64,73±23,43	64,42±13,96	64,52±20,96	0,707	0,656	0,713	0,954	0,973	0,984

**P0:** Kontrol grubu - Hasta grubu 0. gün

**P1:** Kontrol grubu - Hasta grubu 3. gün

**P2:** Kontrol - Hasta grubu 10. gün

**P3:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 3. gün

**P4:** Hasta grubu 0. gün - Hasta grubu 10. gün

**P5:** Hasta grubu 3. gün - Hasta grubu 10. gün

(**Mitral A:** Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, **Mitral E:** Erken diyastolik dalganın maksimum hızı) **IRT:** İzovolumik relaksasyon zamanı, **DT:** Deselarasyon zamanı

### Hasta ve kontrol grubunun Doku doppler değerlendirilmesi

ICT ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 3. Gün ICT ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edildi (p:0,004). Kontrol grubu ile hasta grubunun 10. Gün ICT ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,013) (tablo17).

Sistolik ejeksiyon süresi ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 10. Gün sistolik ejeksiyon süresi ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,006). Yine hasta grubunun 3. gün Sistolik ejeksiyon süresi ortalamaları ile 10. gün Sistolik ejeksiyon süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,02) (tablo:17).

Tei indexi ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında hasta grubunun 3. Gün tieindex ortalamaları ile 10. Gün Tei index ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,03) ( tablo:17).

Mitral E' ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında üçüncü gün mitral E' ortalamaları ile 10.gün mitral E' ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,02)

**Tablo 17: Hasta ve kontrol grubunun Doku doppler değerlendirme sonuçları**

	Kontrol Ort±SD	Hasta 0. Gün Ort±SD	Hasta 3. Gün Ort±SD	Hasta 10. Gün ort±SD	P0	P1	P2	P3	P4	P5
<b>IRT</b>	56,21±13,11	55,21±11,54	61,05±14,88	58,52±12,88	0,795	0,270	0,570	0,112	0,409	0,463
<b>ICT</b>	72,00±16,00	64,15±15,27	58,52±11,20	60,47±11,83	0,115	0,004	0,013	0,178	0,386	0,545
<b>Sistolik ejeksiyon süresi</b>	252,91±22,35	237,21±27,93	249,0±21,86	228,94±30,94	0,050	0,572	0,006	0,082	0,326	0,021
<b>Tei indeks</b>	0,50±0,09	0,50±0,14	0,48±0,06	0,53±0,11	0,882	0,277	0,490	0,492	0,493	0,035
<b>Mitral E'</b>	0,17±0,06	0,18±0,08	0,17±0,02	0,14±0,04	0,547	0,979	0,163	0,427	0,089	0,026
<b>Mitral A'</b>	0,09±0,11	0,07±0,03	0,11±0,16	0,06±0,02	0,454	0,764	0,274	0,417	0,231	0,304

**IRT:** İzovolumik relaksasyon zamanı, **ICT:** İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, Tei indexi:ICT+IRT/Sistolik ejeksiyon süresi, **Mitral A':**Doku doppler ile geç diyastolik dalganın maksimum hızı, **Mitral E':** Doku doppler ile ölçülen erken diyastolik dalganın maksimum hızı)

### **Hasta ve kontrol 24 saatlik Holter monitorizasyon ile değerlendirmesi**

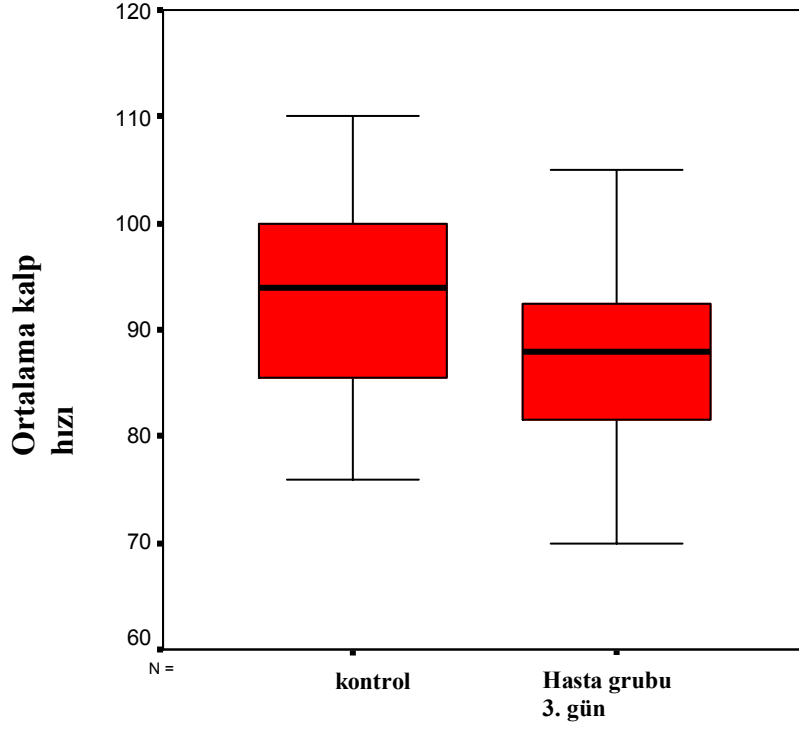
Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik holter monitorizasyon değerlendirilmesinde çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubundaki çocukların tümünde normal sinüs ritmi saptandı. Aritmi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda yer alan 2 çocukta nadir izole VES, 1 tanesinde nadir wenkebach, 1 tanesinde

nadir atriyal ektopik atım tespit edildi. Hasta grubunda ise 3 hastada sinüs exit blok saptandı.

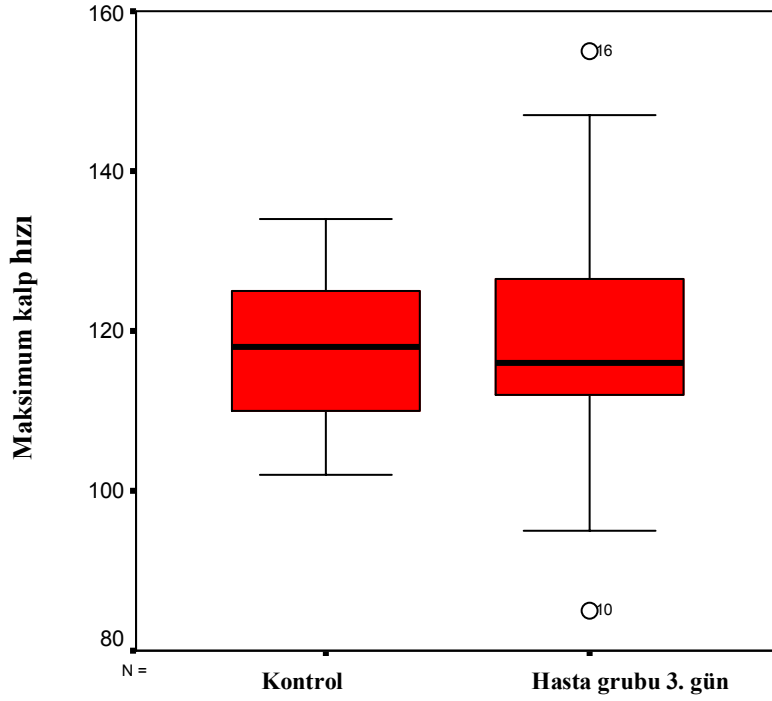
Ortalama kalp hızı ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. Gün arasında istatistiksel anlamlı düşme tespit edildi (p:0,01). Minimum kalp hızları ortalamaları gruplar arası karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. gün arasında istatistiksel anlamlı düşme tespit edildi. (p:0,002). Maksimum kalp hızları ortalamaları gruplar arası karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,62). (tablo:18)

**Tablo 18: Hasta ve kontrol grubunun holter parametreleri**

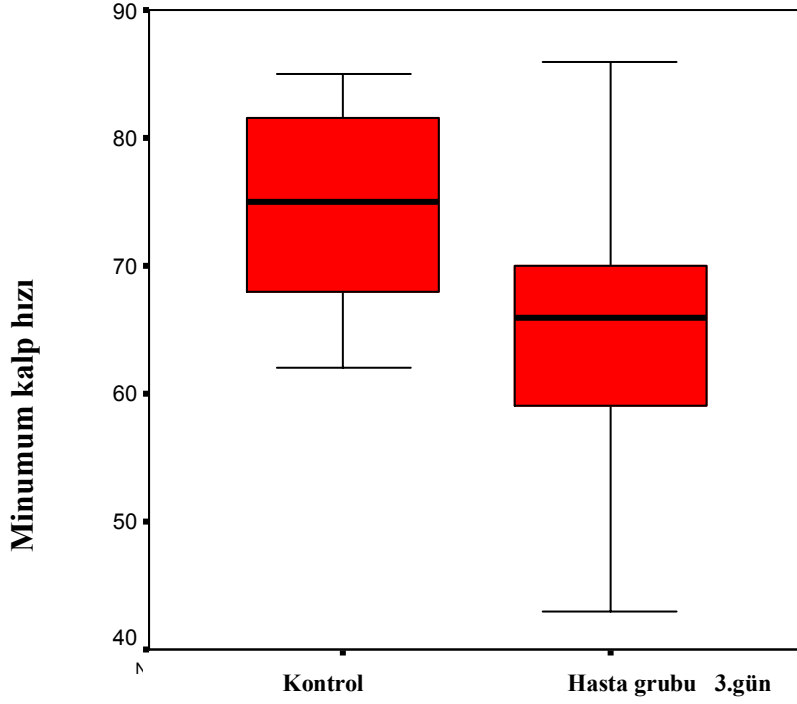
	Kontrol N:23 Ort±SD	Hasta 3. Gün N: 19 Ort±SD	P0
<b>Kalp hızı (ort)</b>	94,34±10,02	86,73±9,61	0,01
<b>Minimum kalp hızı</b>	75,34±9,18	65,52±10,35	0,002
<b>Max kalp hızı</b>	119±16,32	121,08±11,22	0,62
<b>SDNN</b>	116,08±27,93	149,05±47,77	0,009
<b>SDANN index</b>	101,43±23,87	133,50±46,04	0,006
<b>SDNN index</b>	55,34±14,63	70,83±20,58	0,008
<b>RMSSD</b>	39,82±11,80	57,11±16,98	0,0001
<b>PNN50</b>	17,30±9,59	27,55±11,19	0,003



Şekil 20: Ortalama kalp hızı



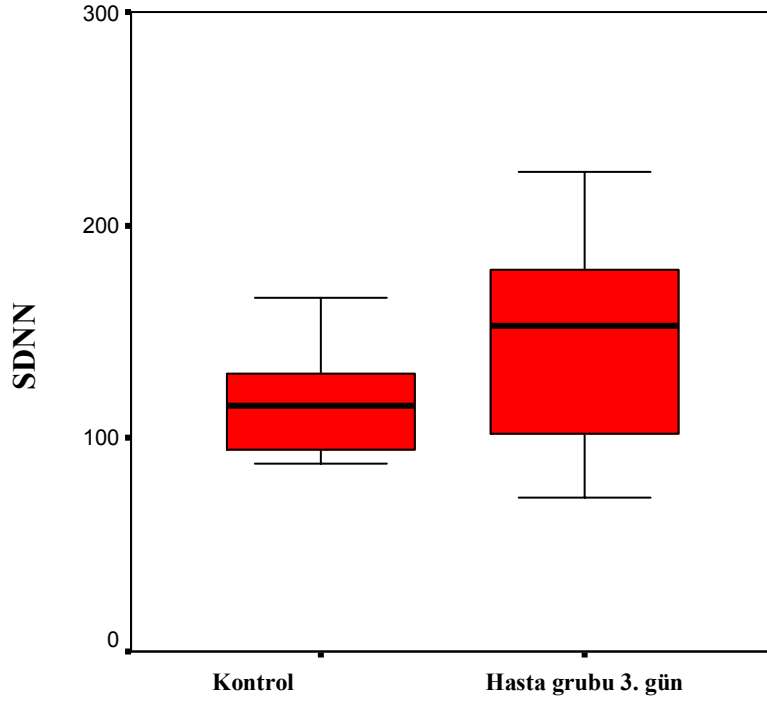
Şekil 21: Maksimum kalp hızı ortalamaları



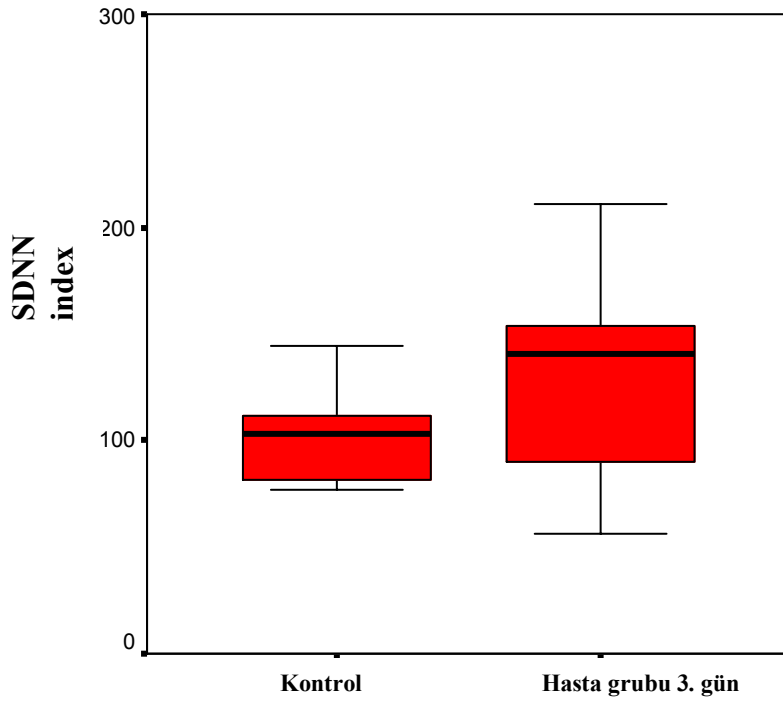
Şekil 22: Minumum kalp hızı ortalamaları

Kalp hızı değişkenliği parametreleri değerlendirildiğinde; SDNN ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. Gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p:0,009$ ). SDANN index ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. Gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p:0,006$ ). SDNN index ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. Gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p:0,008$ ). RMSSD ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubunun 3. Gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p:0,0001$ ). PNN50 ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubunun 3. Gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p:0,003$ )

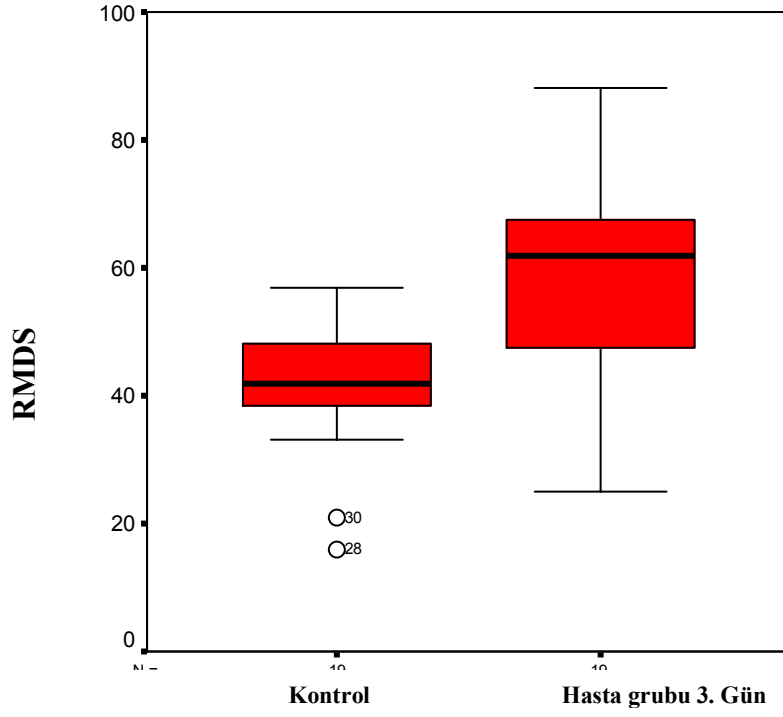




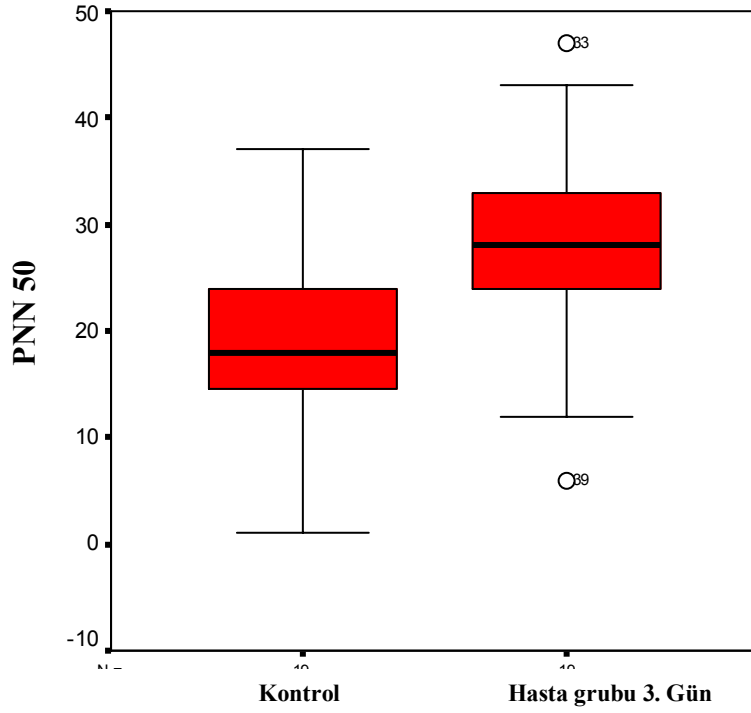
Şekil 23: SDNN ortalamaları



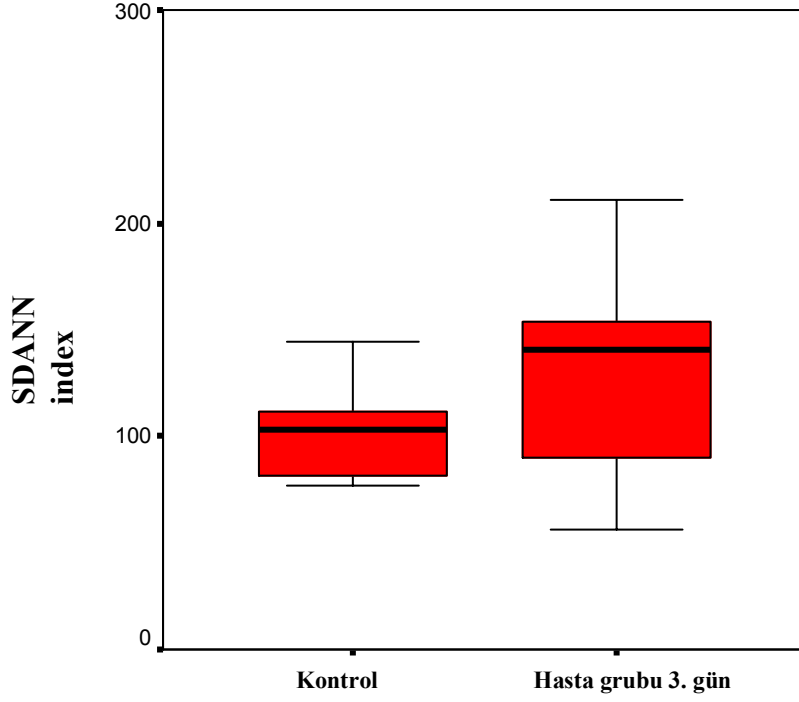
Şekil 24:SDNN index ortalamaları



Şekil 25: RMSD ortalamaları



Şekil 26: PNN50 ortalamaları



Şekil 27:SDANN index ortalamaları

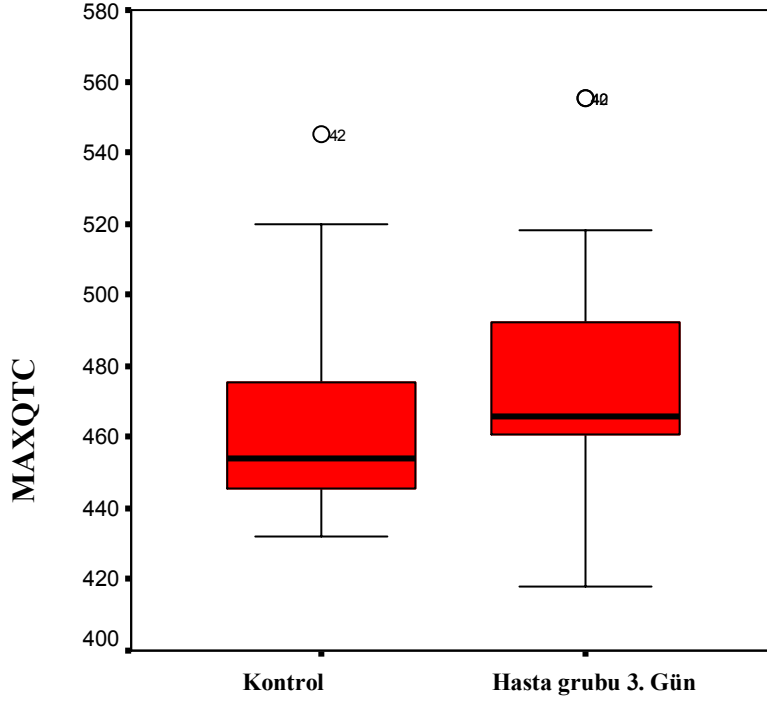
#### Hasta ve kontrol grubunun maxQTc değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol ve hasta grubunun max QTc ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol grubunun maksimum QTc ortalamaları şekil:28'de gösterilmiştir.

Tablo 19 :Hasta ve kontrol grubunun max QTc değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol N:23 ort±sd	Hasta 3. Gün N:19 ort±sd	P0
Max QTc	465,81±29,49	472,77±32,15	0,480

P0:Kontrol-Hasta grubu 3. gün



Şekil 28: Maksimum QTC ortalamaları

#### **Kalp hızı ve NT-proBNP arasındaki korelasyon:**

Hasta grubunun 0. gün kalp hızı ve NT-proBNP değerleri ( $p:0,681$ ), hasta grubunun 3. gün kalp hızı ve NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p:0,432$ ). Hasta grubunun 10. gün kalp hızı ve NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p: 0,129$ ).

#### **Kan basıncı ve NT-pro BNP ilişkisi**

Hasta grubunun 3. Gün tansiyon yüksekliği olan ve olmayan grubun NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p:0,420$ ). Hasta grubunun 10. Gün tansiyon yüksekliği olan ve olmayan grubun NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ( $p:0,003$ ).

**Tablo 20: Kan basıncı ve NT-pro BNP arasındaki ilişki**

	NT-proBNP pg/ml ort±SD						P0	P3	P10
	Ta0		Ta3		Ta 10				
	Var	yok	Var	yok	Var	yok			
<b>Hasta (n:19)</b>	(n:0)	124,7±78,97 (n:19)	431,26±300,88 (n:10)	691,0±945,6 (n:9)	282,0 (n:1)	93,8±52,6 (n:18)	-	0,420	0,003

**P0:** Hasta grubunun 0. Gün tansiyonlarının NT-proBNP ortalaması ile karşılaştırılması

**P3:** Hasta grubunun 3. Gün tansiyonlarının NT-proBNP ortalaması ile karşılaştırılması

**P10:** Hasta grubunun 10. Gün tansiyonlarının NT-proBNP ortalaması ile karşılaştırılması

### NT-pro BNP ve ekokardiyografik verilerin karşılaştırması

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF ve FS) NT-proBNP ortalamaları ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ) (tablo:21)

**Tablo 21: NT-pro BNP ve EF, FS ortalamaları ile karşılaştırılması**

	NT-proBNP pg/ml									
	Kontrol		Hasta 0. gün		Hasta 3. gün			Hasta 10. gün		
	R	P	r	p		r	p		r	p
<b>EF 0.gün (%)</b>	-0,190	0,385	0,176	0,471	<b>EF 3gün</b>	0,274	0,256	<b>EF10gün</b>	0,269	0,265
<b>FS 0.gün(%)</b>	-0,249	0,252	0,139	0,569	<b>FS 3gün</b>	0,252	0,297	<b>FS 10gün</b>	0,344	0,150

### Pulse doppler doppler ile saptanan diyastolik fonksiyonların NT-proBNP ile karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun IRT, Mitral A, Mitral E, E/A değerleri ile NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun 10. Gün DT değerleri ile 10. Gün NT-proBNP değerleri arasında kuvvetli pozitif yönde anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ( $r:0,592$   $p:0,008$ ) (tablo:22)

**Tablo 22: Pulse wave doppler ile saptanan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları**

	Kontrol		Hasta 0. gün		Hasta 3. gün		Hasta 10. gün	
	R	p	r	p	r	p	r	P
Mitral A	-0,157	0,475	0,326	0,173	-0,017	0,946	0,227	0,351
Mitral E	-0,108	0,624	0,134	0,583	0,120	0,626	0,228	0,348
E/A	0,257	0,237	-0,169	0,489	0,117	0,633	0,113	0,644
DT	0,276	0,203	-0,374	0,115	-0,140	0,567	0,592	0,008
IRT	-0,211	0,334	-0,091	0,712	-0,212	0,383	-0,095	0,699

**Mitral E:** Erken diyastolik dalganın maksimum hızı, **Mitral A:** Geç diyastolik dalganın maksimum hızı, **E/A:** Erken diyastolik dalganın maksimum hızı/geç diyastolik dalganın maksimum hızı, **IRT:** İzovolumik relaksasyon zamanı **DT:** Deselasyon zamanı

Doku doppler ölçümleri ile NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sol atriyum, aort, vena kava inferior minimum, vena kava inferior maksimum, vena kava superior çap ortalamaları ile NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). IVSD, LVIDd, LVPWD, IVSs, LVIDs, LVPWs, SV, LV mass, ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunun 3. gün NT-proBNP değerleri ile 3. Gün LVIDd /mm<sup>2</sup> ortalaması arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ( $r: 0,530$   $p: 0,020$ ) Holter parametreleri ile NT-pro BNP değerleri karşılaştırıldığında; SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD, PNN50 ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )

Maksimum QTc, ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )

#### **Plazma ve idrar elektrolitlerinin NT-proBNP ile karşılaştırılması**

Plazma Na (mmol/L), Plazma K(mmol/L), Plazma Ca (mg/dL), idrar Ca (mg/dL), idrar Cr (mg/dL) ortalamaları ile NT-proBNP (pg/mL) ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 23)

Hasta grubunun 0. gün plazma Cr (mg/dL) ortalaması ile hasta grubunun 0. gün NTproBNP (pg/mL) ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ( $r: -0,459$   $p: 0,048$ ). Hasta grubunun 3. gün plazma

kreatinin (mg/dL) ortalaması ile hasta grubunun 3. gün NTproBNP (pg/mL) ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (r: -0,725 p: 0,001).

Hasta grubunun 0. gün idrar Na (mmol/L) ortalaması ile hasta grubunun 0. gün NTproBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (r: -0,483 p: 0,036).

Hasta grubunun 10. gün idrar K (mmol/L) ortalaması ile hasta grubunun 10. gün NT-proBNP(pg/mL) ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (r: -0,515 p: 0,024).

**Tablo 23: Plazma ve idrar elektrolitlerinin NT-proBNP ile karşılaştırılması**

	NT-proBNP pg/ml							
	Kontrol		Hasta 0. gün		Hasta 3. gün		Hasta 10. gün	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>P Na(mmol/L)</b>	-0,095	0,667	0,412	0,080	0,348	0,144	0,123	0,617
<b>P K (mmol/L)</b>	-0,096	0,662	-0,005	0,983	0,234	0,336	-0,273	0,258
<b>P Ca (mg/dL)</b>	-0,219	0,316	0,373	0,115	0,214	0,379	-0,109	0,658
<b>P Cr (mg/dL)</b>	-0,080	0,716	-0,459	0,048	-0,725	0,000	-0,107	0,664
<b>İna (mmol/L)</b>	-0,327	0,128	-0,483	0,036	-0,270	0,264	-0,040	0,870
<b>İk (mmol/L)</b>	-0,057	0,797	-0,433	0,064	-0,009	0,971	-0,515	0,024
<b>İca (mg/dL)</b>	-0,027	0,902	-0,257	0,287	-0,242	0,317	-0,185	0,448

## 5. TARTIŞMA

Yüksek doz intravenöz steroid tedavisi ilk kez 1965 yılında transplantasyon sonrası red yanıtının önlenmesi amacıyla kullanılmaya başlanmış ve daha sonraki yıllarda farklı hastalık gruplarında da uygulanması gündeme gelmiştir (134). Kullandıkları hastalık gruplarında etkinliklerinin iyi olmasına rağmen ciddi yan etkilerinin varlığı dikkati çekmiştir. Yüksek doz intravenöz steroid tedavisine bağlı yan etki sıklığının farklı serilerde % 0 ile % 56 arasında değiştiği bildirilmektedir (52). Farklı sistemlere ait yan etkiler görülmekle beraber gastrointestinal sistem komplikasyonları ve ikincil enfeksiyonlar ilk sıralarda yer almaktadır.

Yüksek doz steroid kullanımı sırasında ciddi kardiyovasküler yan etkiler oluşabilmektedir. Erken dönemde kan basıncında düşme veya yükselme, kardiyovasküler kollaps, bradikardi ve diğer ritm bozuklukları ile karşılaşılabilirdiği gibi, 24-96 saat sonra da hipotansiyon, ritm bozuklukları gözlemlendiği ve bazı olgularda on gün sonra disritmilerin gelişebileceğini dikkat çekilmektedir (45, 46, 66, 91, 93). Kardiyovasküler yan etkiler daha çok erişkinlerde bildirilmiştir ancak altta yatan kardiyak hastalığı olmayan erişkin ve çocuklarda, sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler yan etkilerin gelişebileceği görülmüştür. Klinik çalışmalar da yüksek doz intravenöz metilprednizolon uygulanmasının kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlanmış olup tedavi sonrası sistemik etkilerin incelenmesi sırasında fark edilen yan etkiler veya ciddi kardiyovasküler yan



etkilerin ortaya çıktığı olgu sunumları şeklindedir. Yüksek doz metilprednizolon tedavisi immün mekanizmaların rol oynadığı durumlarda klinisyenler için önemli bir tedavi şekli olmakla beraber bu tedaviyi alan hastalarda aritmi sıklığı % 1-82 olarak bildirilmiş (74-77) ve çoğunlukla görülen sinüs bradikardisi, atrial fibrilasyon, atrial flater, ventriküller taşikardi, kardiyak arrest, ani ölüme varan ciddi yan etkileri yayınlarda bildirilmekte, genellikle bu etkilerinin yüksek doz ve hızlı infüzyonlarda meydana geldiği üzerinde durulmuştur (136,137). Yayınlarda yetişkin yaş grubunda bu aritmilerden söz edilmekle beraber pediatrik popülasyonda da bildirilmiştir. Disritmilerin dozla ilişkisi incelenmemekle beraber hızlı uygulamanın aritmi olasılığını artıracığı konusunda görüşlerde vardır. Aritmojenik etki ile ilişkili olarak yayınlarda 30 mg/kg (maksimum 1g) dozdaki uygulamalarda olmakla beraber daha düşük dozlarda aritmilerin oluştuğu görülmüştür (82, 87). Yüksek metilprednizolon kullanımı sonrası supraventriküler taşikardi, junksiyonel ritm, atriyal flutter, ventriküler taşikardi bildirilmiş yayınlar da vardır. Aritmi, metilprednizolon ilişkisi akılda tutulmazsa uygulamadan günler sonra gelişen aritmilerde metilprednizolonu aritmi nedeni olarak düşünmek güç olacaktır. Ancak yüksek doz metilprednizolon kullanımı sonrası aritmi bilinen bir komplikasyon olmakla beraber literatürde yüksek doz metilprednizolon sonrası ilk 24 saatte ani ölüm ile sonlanan vakalar da bildirilmiştir (90, 91)

Klinik ve deneysel çalışmaların yetersizliği gözönüne alındığında bu çalışmada yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisinin akut kardiyovasküler etkileri yüksek doz metilprednizolon alan İTP'li hastalarda incelenmiştir. Çalışmamızda tedavinin üçüncü gününde yani üçüncü pulse tedavinin sonunda 24 saatlik holter monitorisasyonu ile değerlendirildi. Değerlendirmede tüm hasta ve kontrol grubundaki çocuklarda normal sinüs ritmi saptandı. Aritmi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda yer alan iki çocukta nadir izole ventriküler ekstra sistol, bir tanesinde nadir wenkebach, bir tanesinde nadir atriyal ektoptik atım tespit edildi. Hasta grubunda ise üç hastada sinüs exit blok görüldü. Çalışmamızda hiç bir hastada aritmi tespit edilmedi.

Yüksek doz iv metilprednizolon uygulanmasından sonra kalp hızı değişiklikleri sık görülen bir bulgudur. 1973 yılında 30 mg/kg dozunda metilprednizolon verilen iki olguda erken dönemde bradikardi gözlenmiştir. Tvede ve arkadaşlarının iv yüksek doz metilprednizolon verdikleri beş olgunun dördünde 24-96 saat sonra bradikardi saptamışlardır Bu olgularda kan basınçlarında değişim olmaksızın kalp hızlarının 50 atım/dakika kadar düştüğünü gözlemişlerdir (93, 135). Gardnier ve ark. ise iki doz pulse metilprednizolon alan romatoid artritli bir olgunun on gün sonra evinde ölü

bulduğunu bildirmişlerdir. 50 dakika öncesine kadar hiç bir şikayetinin olmaması ve otopside ölümü açıklayabilecek önemli bir neden bulunamamasından dolayı kardiyak aritmi üzerinde durmuşlardır (135). Bu araştırmacılar metilprednizolon verilmesinden sonra en az altı gün süreyle asemptomatik bradikardi gelişebileceğini ve geç ölümlerle birlikteğinin olabileceği düşünülmektedir.(135, 138, 139)) Juvenil dermatomyozit tanılı öncesinde kardiyak sorunu olmayan 6 yaşındaki bir hastada üç günlük yüksek doz pulse metilprednizolon sonrası 10. saatte ve 50. saatte bradikardi görülmüş, hastada bradikardi sekiz gün sonunda düzelmiştir. Yüksek doz steroid uygulaması ile aritmi gelişimi arasındaki alttı yatan mekanizma tam olarak bilinmiyor yapılan hayvan çalışmalarında yüksek doz metilprednizolonun myokart hücreleri üzerinde direk etkilerinin olması yanı sıra katekolaminlerin kardiyovasküler sensitivitesini değiştirme şeklinde etkileri olduğu görülmüş (97, 98). İnsanlarda ise intravenöz metilprednizolon miyokart hücrelerinin stimülasyon eşiğini değiştirdiği ve pulse dozlar şeklinde verildiğinde ve serum potasyum, idrar potasyum ve sodyum ekskresyonunda değişiklikler yapabileceği bu da myokart hücresinde elektrolit değişimlerine neden olabilir. Hipertansiyon pulse metilprednizolon bilinen bir yan etkisi dolayısıyla baroreseptör-aracılıklı refleks kalp hızı azalması bradikardi gelişimine karşı potansiyel bir açıklama olabileceği belirtilmiştir (81, 103, 104).

Bradikardi dışında kalp hızında artış da görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda da yüksek doz steroid kullanımı sırasında kalp hızında düşme saptanmıştır. Çocuklarda 100 mg/kg gibi oldukça yüksek dozda uygulamada üç gün sonra taşikardi gözlendiği ve 30 dakika sürdüğü ve erişkinlerde ise 30 mg/kg iv metilprednizolon sonrası 20 dakika içinde supraventriküler taşikardi geliştiği bildirilmiştir (45, 46, 94). Köpeklerde yapılan bir çalışmada ise gerek infüzyon gerekse bolus uygulama sonrası kalp hızının arttığı gözlenmiştir (53,96). Tedavide pulse metilprednizolon kullanılan Juvenil romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada da % 13,3 oranında taşikardi görülmüş (140). Daha önce yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler göz önüne alındığında steroid kullanımı sırasında bradikardi sıklığının fazla olması nedeniyle bradikardinin daha çok steroid tedavisi sırasında meydana gelen volüm ekspansiyonuna yanıt olarak salgılanan natriüretik peptidlere sekonder olarak meydana geldiği düşünöldüğünden bu çalışmada yüksek doz steroidin kardiyovasküler sistem üzerindeki hemodinamik etkilerini açıklamak için NT-proBNP düzeylerini bakılması amaçlanmıştır.

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

dengeğini düzenlerler. Natriüretik peptit ailesinden olan BNP'nin esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup; kalp yetmezliğinde artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak BNP, kardiyak miyositler tarafından salınmaktadır. Ayrıca glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin 1, ve anjiyotensinII de ANP ve BNP salgılanmasını uyarmaktadır. Salınım için asıl uyarıcı, volüm yüklenmesi ve ventrikül duvar geriliminin artışıdır. NT-pro BNP, BNP ile birlikte ventrikül duvar geriliminin artmasına ve ventriküler volüm genişlemesine yanıt olarak kalp yetmezliğinin erken dönemlerinde salınır. BNP'nin organizmadaki fizyolojik etkileri natriürez, diürez, hipotansiyon ve düz kas gevşemesidir. Fizyolojik etkilerinden diğer polipeptitlerle ortak olan 17 aminoasit içeren yüzük yapısı sorumludur. ANP sempatik tonusu azaltarak vagal afferent aktivasyon eşliğini düşürerek refleks taşikardi ve vazokonstriksiyonu azalmaktadır. BNP 'in de ANP ye benzer şekilde sempatik tonusu azaltıcı, vazopressin, ET-1 de azalma, vagal afferent sistemde aktivasyon reflex taşikardi ve vazokonstriksiyonda azalmaya neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda çalışma öncesi BNP ile beraber ANP'inde çalışılması planlanmış olup teknik sorunlar nedeniyle ANP çalışılmamıştır (116,117, 118)

Çalışmamızda kontrol grubunun NT-proBNP ortalaması 96, pg/ml 83 ±58,88 pg/ml, hasta grubunun 0. gün NT-proBNP ortalaması 124,7 ±78,97 pg/ml 30 mg/kg dan üç kez pulse metilprednizolon alan hasta grubunun 3. gün NT-proBNP ortalaması 554,29 pg/ml ±678,59 pg/ml, metilprednizolon tedavisinin bittiği 10. gün NT-proBNP ortalaması ise 103,7 pg/ml ±66,9 pg/ml olarak tespit edildi. Tedavinin 3. günde üç doz pulse metilprednizolon tedavisi sonrası bakılan NT-proBNP değeri ile 0. gün arasında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi (p:0,011). Yine üçüncü gün ile onuncu gün arasında ise NT-proBNP ortalamaları istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi (p:0,009). Üçüncü gün NT-proBNP ortalamalarının tedavinin 0.gününe göre yükselmesi yine üçüncü gün ve onuncu günler arasında bu artışın steroid alımının devam etmesine rağmen onuncu gün ortalama NT-proBNP değerlerinin steroid öncesi değerlere düşmüş olması; 30 mg/kg dozunda pulse metilprednizolon kullanımının kardiyak volümde ani artış neden olduğu dolayısıyla nt-proBNP'de düzeylerinde de akut artışa neden olduğunu düşündürmektedir.

Hemodinamik değişikliklerin bir ayağı olan kalp hızı bulguları incelendiğinde hasta grubunun 0.gün (106,15±21,86) ile kontrol (99,13±17,02) grubunun kalp hızı ortalamaları 30 mg/kg'dan üç doz metilprednizolon alan hastanın 3. gün (83,15±18,82) kalp hızı ortalamaları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşme görüldü

(p:0,0001,p:0,006). Bu düşme hasta grubunun 10. günü (99,94±21.09) ortalama kalp hızı ve 3. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında 10. günde kalp hızı ortalamalarında anlamlı bir artış görüldü (p:0,0001). Üçüncü ve onuncu günler arasında hastaların azalan dozlarda da olsa metilprednizolon almasına rağmen onuncu gün kalp hızı ortalamalarında artış görülmesi yine kalp hızındaki düşmenin en fazla metilprednizolon dozunun 30 mg/kg dozda alınırken görülmesi verilen dozun miktarının kalp hızındaki düşüşleri etkilediğini düşündürmektedir. Benzer şekilde holterde bakılan hasta grubunun minimum ve ortalama kalp hızı değerleri kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Kalp hızı düşüşünün daha çok steroid kullanımı sırasında volüm ekspansiyonuna sekonder veya direkt etki ile salgılanan natriüretiklere bağlı olarak geliştiğini düşünmekteyiz.

Yüksek doz steroidin bilinen aritmojenik yan etkileri olması nedeniyle biz çalışmamızda yüksek doz steroidin, natriüretik peptid salınımı yoluyla kalbin sempatik ve parasempatik innervasyonu üzerinde etkileri olabileceği düşüncesiyle hasta grubunda tedavinin 3. gününde 24 saatlik holter kayıtlarında zaman bazlı kalp hızı değişim parametrelerini inceledik ve bunları steroid almayan sağlıklı kontrol grubunun değerleri karşılaştırdık; Sdnn 24, Sdnn indeks, Sdnn indeks, Rmssd, pNN 50 istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0,05). Normal sağlık insanlarda kalp hızı solunum, termoregulasyon, baroreseptör yanıtı ve otonom sinir sistemi değişikliklerine bağlı olarak değişim göstermektedir. Buna kalp hızı değişkenliği ismi verilir. Kalp hızı değişkenliği otonom sinir sistemi yanıtını yansıtmaktadır. Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi amacıyla time domain ve frekans domain olmak üzere iki farklı metod geliştirilmiştir. Spektral analiz 5-10 dakikalık kısa kayıtlarda değerlendirilebilmektedir. Time domain analiz 24 saatlik kayıtlardan değerlendirilmektedir. NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan değişkenler olan RMSSD, pNN50 kısa süreli ölçümler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve diğer etkilerden etkilenmediği için vagal yolla düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen SDNN, SDNN indeksi ve SDANN değişkenlerinde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. Spektaral analizde düşük frekans (0-0.05Hz) vazomotor aktivite, renin-anjiyotensin sistemi, ve termoregulasyon, intermediate frekans ( 0.05-0.2 Hz) baroreflex sistestemle, yüksek frekans (0.2-0.35 Hz) solunumsal değişiklikleri yansıtmaktadır. Sağlıklı bireylerde HRV'nin LF/HF oranı değişmez bu sempatik aktivite ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu

oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir (125,126). Nefrotik sendromlu 25 hastada intravenöz metilprednizolon tedavisinin kardiyak ritm üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların 20'sine holter moniterisasyonu yapılmış. Kontrol ve hasta grubu arasında kompleks ventriküler aritmi açısından fark saptanmazken ancak tedavi sırasında dört hastada ventriküler taşikardi görüldüğü belirtilmektedir. Başka bir çalışmada ise anklioizan spondilitli beş hastada pulse metilprednizolon tedavisinden 24 saat önce tedavi sırasında ve tedaviden 24 saat sonrasında hastalar holter ile takip edilmiş ancak kardiyak aritmi tespit edilmediği belirtilmiştir( 76,141). Hasta grubumuzun kan basıncı bulguları incelendiğinde üçüncü günde hastaların onunda tansiyon yüksekliği görülürken(%52,6) dokuzunda tansiyon yüksekliği görülmedi. Onuncu günde bir hastada tansiyon yüksekliği görülürken 18'de tansiyon yüksekliği yoktu.

Yapılan çalışmalarda intravenöz yüksek doz metilprednizolon uygulaması sonrasında kan basıncında düşme veya yükselme olabileceği bildirilmiştir. Renal transplantasyon sonrası iv infüzyon şeklinde metilprednizolon alan altı olguda 10.dakikada kan basıncının yükseldiği ve 30 dakika boyunca bu yüksekliğin devam ettiği gözlenmiştir. Husum ve arkadaşlarının köpeklerde yaptığı bir çalışmada infüzyon sonrası kan basıncının yükselme görülmemiştir (94,96). Stubbs ve arkadaşları renal transplantasyon sonrası 30 mg/kg iv bolus şeklinde metilprednizolon uyguladıkları olgularda manuel yolla ölçülen kan basıncı değerlerinde değişiklik saptanmazken, 50 mg/kg uygulamada kan basıncında ve periferik damar direncinde düşüş olduğunu gözlemişlerdir (90). Daha sonra nöroektodermal tümör nedeniyle bir iki dakikada iv metilprednizolon verilen iki yaşındaki olguda beş dakika sonra kardiyovasküler kollaps geliştiği ve 10.dakikadan sonra kan basıncı alınmadığı bildirilmiştir.(95) romatoid artritli ve SLE'lu iki çocuk olguda da tedavi sonrası geçici hipotansiyon geliştiği gözlenmiştir (46). Tvede ve arkadaşlarının ise yüksek doz iv metilprednizolon verdikleri romatoid artritli beş hastada 24 saat sonra kan basıncının düştüğünü gözlemlenmeleri üzerine kan basıncındaki düşüşün her zaman erken dönemde ortaya çıkmayabileceğini göstermişlerdir (93.)

Akut hemodinamik etkilerin oluşmasında elektrolit dengesinin rolünü incelemek amacıyla bakılan serum sodyum, kalsiyum, potasyum, kreatinin yanı sıra idrar sodyum, kalsiyum, potasyum ve kreatinin düzeyleri bakıldı. Çalışmamızda yüksek doz metilprednizolon tedavisi alan hastalardan tedavi öncesi 0. günde alınan plazma sodyum ortalaması 138,42 mg/dl  $\pm$  1,64 mg/dl, üçüncü gün 139,47 mg/dl  $\pm$  2,58 mg/dl tedavinin

bitiminde onuncu günde alınan plazma sodyum ortalamaları  $137,68 \text{ mg/dl} \pm 1,76 \text{ mg/dl}$  olarak bulunmuştur. Hastaların  $30 \text{ mg/kg}$ 'dan dozundan üç kez pulse metilprednizolon tedavisi aldıktan sonra bakılan üçüncü gün plazma sodyum ortalamaları 0.gün ve onuncu gün göre artmış olup, onuncu gün bakılan plazma sodyum ortalamaları tedavi öncesi değerlere ulaştığı görüldü. Glukokortikoidlerin mineralokortikoid benzeri etkileri ile toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su emilimini artırdığı bilinmektedir. Bizim hastalarımızda bu etki ancak üçüncü pulse steroid dozundan sonra bakılan plazma sodyumlarında artış şeklinde görüldü. Ancak on günlük tedavinin üçüncü gün sonrasında steroid alınmaya devam edilmesine rağmen onuncu günde plazma sodyum ortalamaları 0. gün ortalamalarına yaklaştı. Eş zamanlı olarak FENA hesaplandı. Onuncu günde FENA'da 0.güne göre artış görüldü (0,049).

Hasta grubunun 0. gün plazma K ortalaması  $3,79 \pm 0,32$ ; 3. gün plazma K ortalaması  $3,75 \pm 0,43$ ; 10. gün plazma K ortalaması ise  $4,24 \pm 0,64$  olarak tespit edildi.

Üçüncü günde düşen plazma potasyum değerlerinin, onuncu günde artmaya başladığı görüldü ( $p<0,001$ ). Potasyumdaki bu düşme hiçbir hastada klinik semptomaya yol açmadı. Eş zamanlı bakılan FEK'da ise onuncu günde sıfırıncı güne göre artma görüldü ( $p<0,049$ ). Yüksek doz steroidin, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla tedavi öncesi, üç, onuncu günlerde NT-proBNP çalışıldı. Üçüncü günde NT-pro BNP değerlerinin belirgin yükseldiği saptandı.

Glukortikoidlerin sodyum tutma, potasyum artma şeklindeki etkisini sadece üçüncü pulse metilprednizolondan sonra gördük; ancak azalan dozlarda steroid alımına rağmen FENA'da üçüncü günden başlayarak artış görülmekle beraber FEK'da da üçüncü günden başlayarak artış görülmektedir. FEK'da üçüncü günden sonra artışın olması steroid ve NT-proBNP'nin böbrekler üzerindeki etkilerinin bileşkesi ya da yüksek doz steroidin Nt-proBNP'e aracılıklı etkisi olarak değerlendirildi. Natriüretik peptidlerin böbrekler üzerinde, natriürez ve diürez dahil çok çeşitli etkileri vardır. Bu anlamda steroidin tersi etkileri olan Nt-proBNP böbreklerdeki toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini azaltır ve ekskresyonunu artırır. Ayrıca renin aldosteron ve anjiyotensin II salınmasını engeller. Ancak bizim çalışmamızda plazma Na, K, Ca ve idrar Ca, kreatinin, FENA, FEK ortalamaları ile Nt-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Nefrotik sendrom nedeniyle takipli 25 hastada yüksek doz metilprednizolon sonrası bakılan fraksiyonel potasyum, plazma potasyumunda artış görülürken yine benzer bir çalışmada pulse metilprednizolon kullanılmış, ankliozan spondilitli beş

hastada geçici olarak serum potasyumunda artma, idrar atılımında azalma, plazma soyumları ise normal olarak tespit edilmiştir (76,141).

Plazma Ca ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Eş zamanlı bakılan spot idrarda Ca/kreatinin oranlarını değerlendirdik. Hasta grubunun 0. gün ve onuncu gün Ca/kreatinin ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi (p:0,009).

Kortikosteroidlerin bütün sistemler üzerine bilinen ve ispatlanmış birçok etkisi bulunmaktadır. Sistemik kortikosteroidlerin hiperkalsiüri (HK) ile ilgili etki mekanizması için tübüler geri emilimi önleme ve kemik rezorpsiyonuna neden olma gibi değişik varsayımlar vardır. Kortikosteroidlerin Ca'un tübüler geri emilimini önleyerek ve kemik yıkımına neden olarak hiperkalsiüri oluşturduğu bildirilse de kortikosteroidlerin idrar Ca atılımına olan etkileri ve etki mekanizmaları halen araştırılmaktadır (142, 143, 144). İdrarda günlük olarak 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde Ca atılması veya tek idrar Ca atılımının kreatinin atılımına oranının (idrara Ca/Cr) 0,21-0,24'ün (0,60-0,74 mmol/mmol) üstünde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır (142, 144, 145).

Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma kreatinin ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi (p:0,045). Pulse metilprednizolon tedavisinin önemli yan etkilerinden biride geri dönüşümlü olarak böbrek fonksiyonlarında yaptığı bozukluktur. Glikokortikoidlerin kronik farmakolojik kullanımı GFR'yi artırır. GFR yükselmesinin muhtemel mekanizması epinefrin, norepinefrin, anjiyotensin 2, vazopressinin etkilerinde azalma ya yol açarak böbreklerde vazodilatasyona bağlı olarak GFR' yi artırır (146-149). Yapılan başka bir çalışmada pulse metilprednizolon sonrası geçici bir GFR azalması saptanmıştır. pulse metilprednizolon tedavi sonrası geçici böbrek yetmezliği oluşması ciddi nefrotik sendromlu hastalarda da gözlenmiştir. Bu çalışmalarda mekanizma olarak pulse metilprednizolon tedavisi sodyum ve su tutarak intertisyel ödem ve akut böbrek yetmezliği gelişimine neden olduğu belirtilmiştir (150,151). Bu konuyla ilişkili olarak ciddi nefrotik sendromlu 15 hastada geri dönüşümlü akut böbrek yetmezliği görülmüş. Serum albümin 2 mg/dl ve kreatinin klirensi 30 ml/dak altında olmadıkça pulse metilprednizolon tedavisi böbreklerde ciddi yan etkilere yol açmaz (148).

Yüksek doz metilprednizolon sonrası kardiyovasküler yan etkilerin görüldüğü elektrolit düzeyinin bakılabildiği olgularda normal değerler elde edilmiştir (5, 92, 93, 94, 138).

Öner ve ark. yaptıkları bir çalışmada standart veya yüksek doz steroid tedavisini tek başına veya kombine tedavi içinde alan değişik hastalarda tedavi öncesi ve ortalama 13 gün sonra bakılan serum bakılan sodyum, potasyum, klor, kreatinin, kalsiyum değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (152).

Çalışmamızda tedavinin üçüncü gününde hastaların onunda tansiyon yüksekliği tespit edildi. Dokuzunda da tansiyon yüksekliği tespit edilmedi. Üçüncü günde tansiyon yüksekliği olan hastaların NT-proBNP ortalaması (431,26 pg/ml) kan basıncı yüksekliği olmayan hastaların NT-proBNP ortalamasından daha düşük bulundu (691,0 pg/ml). Bu durum üçüncü pulse metilprednizolon sonrasında akut bir kardiyak völüm yüklenmesine cevap olarak natriüretik peptidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkilerini ön planda düşündürdü. Çünkü NT-proBNP'e renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), adrenerjik sistemin ve arginin vasopressin'in su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışır. Hastaların üçüncü günden sonra azalmış dozda metilprednizolon almasına rağmen NT-proBNP düzeylerinde düşme görüldü. Tedavinin onuncu gününde hastaların bir tanesinde tansiyon yüksekliği tespit edildi. Kan basıncı yüksekliği olan hastada NT-proBNP ortalaması 282,01 pg/ml olarak ölçülürken, kan basıncı yüksekliği olmayan hastalarda NT-proBNP:93,8 pg/ml ölçüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,003).

Esansiyel veya sekonder hipertansiyonu olan hastalarda normotansif bireylere göre BNP düzeyleri daha yüksektir. Hipertansiyona diyastolik disfonksiyon veya sol ventrikül hipertrofisi eşlik ettiğinde bu yükselme daha belirginleşmektedir. Suzuki ve ark.ları, yaptıkları bir çalışmada hipertansif hastalar normal plazma BNP düzeyi olanlar ve yüksek plazma BNP düzeyi olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Plazma BNP düzeyi başlangıçta diğer gruba göre yüksek olan hastalarda 1 yıllık izlem sonunda BNP düzeyinde anlamlı artış olmuştur. Yine bu hastalarda hem sol ventrikül kitle indeksinde, hem de sol ventrikül septum ve posterior duvar kalınlıklarında belirgin artış saptanmıştır. Hipertansif hastalarda artmış plazma BNP seviyesinin kardiyak hipertrofi gelişebilecek hastaları saptamada bir belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (153).

Estrada ve ark. ile Eguchi ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda, strokun akut fazında plazma BNP seviyeleri yükseldiğini saptamışlardır. Plazma BNP seviyeleri ile kan basıncı seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (154).

Bilindiği gibi Beyin natriüretik peptit (BNP) atriyum ve ventrikülden sentezlenip salınan kardiyak hormondur. Bu hormonun yüksek plazma konsantrasyonları sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede klinik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (155).



Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, natriüretik peptitlerin kalp yetersizliğindeki düzenleyici rollerinin yanında, parasempatik sistem aracılığıyla otonom sistem üzerinde de etkin oldukları tartışılmaktadır (156-158). İntravenöz yoldan uygulanan BNP'nin bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir (157). Ancak biz NT-proBNP ile eş zamanlı çekilen EKG ile hesaplanan kalp hızları ve holter de hesaplanan ortalama, minimum ve maksimum kalp hızları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Bunun daha çok hasta grubunda yer alan hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların üçüncü gün bakılan holterde kalp hızı değişkenlerinden; SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD, PNN50 ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül, çap ve duvar kalınlıkları ölçümleri değerlendirildiğinde ölçümlerin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği saptandı. Bunun steroid tedavisinin kısa süreli olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Aynı şekilde hastaların pulse wave doppler ve doku doppler incelenmesinde sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken hasta grubunun üçüncü gün pulse wave ile ölçülen bakılan E/A oranı ile 10. Gün bakılan E/A oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Kontrol grubu ve hasta grubunun 3. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında 3. gün kalp hızı ortalamalarında istatistiksel anlamlı düşme tespit edildi (p:0,006). Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında 3.günde kalp hızı ortalamalarında istatistiksel anlamlı düşme görüldü. (p:0,0001). Hasta grubunun 3.gün ve 10. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında 10. gün kalp hızı ortalamalarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi.
- 2) Hasta grubunun 3. günde bakılan kan basıncı ölçümlerine hastaların 10'unda (% 52,6) kan basıncı yüksekliği saptandı. 9'unda ise kan basıncı değerleri normal aralıkta saptandı. Hasta grubunun 10. Gün ölçümlerinede hastaların 18'de kan basıncı değerleri normal aralıkta ölçüldü, birinde kan basıncı yüksekliği tespit edildi.
- 3) Kontrol grubu ve hasta grubunun 3. gün NT-proBNP ortalaması karşılatırıldığında 3.günde NT-proBNP'de istatistiksel anlamlı artış görüldü (p:0,002). Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında 3.günde NT-proBNP'de istatistiksel anlamlı artış görüldü (p:0,011). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında 10. günde NT-proBNP'de istatistiksel anlamlı düşme görüldü (p:0,009).
- 4) Hasta grubunun üçüncü gün sodyum ortalamalarında artış görüldü. Ancak 0. gün ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p:0,109). Ancak onuncu günde üçüncü güne göre düşme görüldü (p:0,01).
- 5) Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma K ortalaması karşılaştırıldığında 3.günde istatistiksel anlamlı düşme saptandı (p:0,003). Sıfırncı gün ile onuncu gün plazma K ortalaması karşılaştırıldığında 10.günde istatistiksel anlamlı artış görüldü (p:0,007).
- 6) Hasta grubunun plazma Ca ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
- 7) Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma kreatinin ortalamaları karşılaştırıldığında 3.günde istatistiksel anlamlı artış görüldü (p: 0,045).

- 8) Hasta grubunun üçüncü gün FeNa ortalamasında artış saptandı. Ancak sıfırinci günle karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,083). Sıfırinci gün ve 10. gün FeNa ortalaması karşılaştırıldığında 10. günde anlamlı artış tespit edildi (p: 0,049).
- 9) Hasta grubunun üçüncü gün FeK ortalamalarında artış görüldü. Sıfırinci günle karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,295). Ancak 3 gün ve 10. gün FeK ortalaması karşılaştırıldığında 10.günde anlamlı artış görüldü (p: 0,014).
- 10) Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün Ca/Cr ortalaması karşılaştırıldığında 10.günde istatistiksel anlamlı artış görüldü (p: 0,009).
- 11) Ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Sol ventrikül duvar kalınlıkları ve çapları, vena kava inferior çapları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.
- 12) Sol atriyum, vena kava superior, izovolumetrik kontraksiyon zamanı, Sistolik ejeksiyon süresi ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 10. gün ortalaması arasında 10.günde istatistiksel anlamlı düşme saptandı (p:0,049, p:0,029, p:0,013, p:0,006 )
- 13) Hasta grubunun 3. ve 10. günlerdeki E/A oranı ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında 10.günde istatistiksel anlamlı artış saptandı (p:0,0001).
- 14) Izovolumetrik kontraksiyon zamanı ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grubunun 3. Gün ortalamaları arasında karşılaştırıldığında 3.günde istatistiksel anlamlı düşme saptandı (p:0,004).
- 15) Hasta grubunun Tei index ortalaması 3. gün ile 10. gün arasında karşılaştırıldığında 10.günde anlamlı düşme saptandı (p:0,03). Mitral E' değerlerinde 3. gün ile 10. gün arasında karşılaştırıldığında 10.günde anlamlı düşme saptandı (p:0,02).
- 16) Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik holter monitörizasyon değerlendirilmesinde önemli bir ritm bozukluğu saptanmadı.
- 17) Ortalama ve minimum kalp hızı ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunda 3. günde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşme görüldü (p:0,01,p:0,002).
- 18) Maksimum kalp hızları ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,62).
- 19) Kalp hızı değişkenliği parametreleri değerlendirildiğinde; SDNN, SDANN index SDNN index, RMSSD, PNN50 ortalamaları 3. günde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı.(p<0,05).

- 20)** Kontrol ve hasta grubunun max QTc ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )
- 21)** Hasta grubunun kalp hızı ortalamaları ve üçüncü gün saptanan kan basıncı yüksekliği arasında NT-proBNP ortalamaları arasında ilişki saptanmadı.
- 22)** Hasta grubunun 10. Gün tansiyon yüksekliği olan ile olmayan grubun NT-proBNP ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,003$ ).
- 23)** Ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, izovolumik relaksasyon zamanı, Mitral A, Mitral E, E/A ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ).
- 24)** Sol atriyum, aort, vena kava inferior minimum, vena kava maksimum, vena kava superior çap ortalamaları ile NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 25)** IVSD, LVIDd, LVPWD, IVSs, LVIDs, LVPWs, SV, LVDmass, ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- 26)** Hasta grubunun 3. gün bakılan NT-proBNP değerleri ile 3. Gün LVIDd /mm<sup>2</sup> ortalaması arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı kuvvetli bir korelasyon saptandı ( $r: 0,530$   $p: 0,020$ )
- 27)** Holter parametreleri ile NT-pro BNP değerleri karşılaştırıldığında; SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD, PNN50, ile NT-proBNP ortalamaları aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )
- 28)** Maksimum QTc ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )
- 29)** Plazma Na, K, Ca, idrar Ca, idrar kreatinin ortalamaları ile NT-proBNP (pg/mL) ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )
- 30)** Hasta grubunun 3. gün plazma kreatinin ortalamaları ile hasta grubunun 3. gün NT-proBNP (pg/mL) ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ( $r: -0,725$   $p: 0,001$ ).

## 7. ÖZET

**Amaç:** Bu tez çalışmasında ITP tanısı almış ve tedavilerinde yüksek doz metilprednizolon kullanılacak hastalarda yüksek doz intravenöz steroid tedavisinin kardiyovasküler sisteme olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Steroit tedavisi sırasında klinik izlem de bir çok hastada asemptomatik bradikardi görülmesi nedeniyle bu etkinin daha çok steroid tedavisi sırasında gelişen hipertansiyon ve/veya volüm ekspansiyonuna yanıt olarak salgılanan natriüretik peptilere bağlı olduğunu düşündüğümüzden dolayı tez çalışmasında steroid tedavisi sırasında NT-proBNP düzeylerindeki değişimin incelenmesi ve bunun meydana gelen kardiyak değişikliklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Akut ITP tanısı alan ve kardiyak patolojisi olmayan, tedavisinde yüksek doz metilprednizolon kullanılan, yaşları 0,5 ile 16 ( $6,42 \pm 4,17$ yıl) arasında değişen 19 çocuk hasta alındı. Kontrol grubu olarak sistemik bir hastalığı bulunmayan pediyatrik kardiyoloji polikliniğine masum üfürüm veya göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve kardiyak patolojisi tespit edilmeyen, herhangi bir hastalığı olmayan yakın zamanda ilaç kullanmamış 23 çocuk dahil edildi. Akut ITP'li hastaların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü. ve onuncu gününde elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Elektrokardiyografik değerlendirmede ritm, kalp hızı ve aritmi varlığı değerlendirildi. Yine hastaların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü. ve onuncu gününde ekokardiyografik inceleme tek bir pediyatrik kardiyoloji uzmanı tarafından VIVID Pro 7 Dimension (GE, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi Hastaların tümünden tedavi öncesi, 3. Gün, 10. Gün ve kontrol grubundan periferik kandan NT-proBNP (Brain Natriüretik Peptid), Na, Ca, K, Cr, spot idrarda Na, Ca, K, kreatinin düzeyleri çalışıldı. Elde edilen veriler ölçülebilir değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında unpaired T testi, grup içi değişimlerin test edilmesinde paired testi, değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson chi-square kullanıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu ve hasta grubunun 3. gün, hasta grubunun 0. gün ve 3. gün, NT-proBNP(pg/ml) ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış tespit edildi ( $p:0,002, P:0,011$ ). Hasta grubunun 3. gün ve 10. gün NT-proBNP(pg/ml) ortalaması karşılaştırıldığında aralarında anlamlı düşme görüldü ( $p:0,009$ ). Kontrol grubu ve hasta grubunun 3. günü, sıfırıncı. gün ile 3. gün kalp hızı ortalamaları

karşılaştırıldığında hasta grubunun kalp hızı ortalamalarında anlamlı düşme görüldü (p:0,006, p:0,0001). Üçüncü gün ve 10. gün kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış görüldü. Hasta grubunun 3. gün kan basıncı ölçümlerinde hastaların 10'unda (% 52,6) kan basıncı yüksekliği görüldü. 9' unda ise kan basıncı yüksekliği görülmedi (% 47,4). Onuncu gün hastaların 18'de kan basıncı yüksekliği görülmedi. Bir hastada ise kan basıncı yüksekliği görüldü. Üçüncü gün sodyum ortalamalarında artış görüldü. Ancak sıfırinci güne göre anlamlı fark saptanmadı(p:0,109). Hasta grubunun 0. gün ile 3. gün ve plazma K ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı düşme tespit edildi (p:0,003). Onuncu gün plazma K ortalamasında üçüncü güne göre anlamlı artış görüldü (p:0,007). Hasta grubunun plazma Ca ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunun 0. gün ve 3. gün plazma kreatinin ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı artış görüldü (p: 0,045). Hasta grubunun üçüncü gün FeNa ortalamasında artış saptandı. Ancak sıfırinci günle karşılaştırıldığında anlamlı değildi (p:0,083). Ancak sıfırinci gün ve 10. gün FeNa ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı artış saptandı (p: 0,049). Hasta grubunun üçüncü gün FeK ortalamasında artış görüldü. Sıfırinci günle karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,295). Ancak 3 gün ile 10. gün FeK ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı artış görüldü (p: 0,014). Hasta grubunun 0. gün ve 10. gün Ca/kreatinin ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (p: 0,009). Ekokardiyografi değerlendirilmesinde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Sol ventrikül duvar kalınlıkları ve çapları, vena kava inferior çapları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Sol atriyum, vena kava superior, izovolumetrik kontraksiyon zamanı, Sistolik ejeksiyon süresi ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol ile hasta grubunun 10. gün ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (p:0,049, p:0,029, p:0,013, p:0,006) Hasta grubunun 3. ve 10. günlerdeki E/A oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p:0,0001). Izovolumetrik kontraksiyon zamanı ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol ile hasta grubunun 3. Gün ve 10.gün ortalamaları arasında anlamlı artış görüldü (p:0,004). Hasta grubunun Sistolik ejeksiyon süresi, Mitral E' ortalamaları 3. gün ile 10. gün ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (p:0,02, p:0,03) Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik holter monitörizasyonunun değerlendirilmesinde tüm hasta ve kontrol grubundaki çocuklarda normal sinüs ritmi saptandı. Ortalama, minimum kalp hızı ortalaması

karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu 3. Gün kalp hızı ortalaması arasında anlamlı düşme görüldü ( $p:0,01,p:0,002$ ). Maksimum kalp hızları ortalaması, kontrol ve hasta grubu 3. günü arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p:0,62$ ). SDNN, SDANN index SDNN index, RMSSD, PNN50 ortalamaları kontrol ve hasta grubu 3. Günü arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış görüldü ( $p<0,05$ ). Kontrol ve hasta grubunun max QTc ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) Hasta grubunun kalp hızı ortalamaları ve üçüncü gün kan basıncı yüksekliği ile NT-proBNP ortalamaları arasında ilişki saptanmadı. Hasta grubunun 10. Gün tansiyon yüksekliği olan ve olmayan grubun NT-proBNP ortalamaları aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,003$ ). Ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, izovolumik relaksasyon zamanı, Mitral A, Mitral E, E/A ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ) Sol atriyum, aort, vena kava inferior minimum, vena kava inferior maksimum, vena kava superior çap ortalamaları ile NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). IVSD, LVPWD, IVSs, LVIDs, LVPWs, SV, LV mass, ortalamaları ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun 3. gün bakılan NT-proBNP değerleri ile 3. Gün LVIDd /mm<sup>2</sup> ortalaması arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı kuvvetli bir korelasyon saptandı ( $r: 0,530 p: 0,020$ ). Holter parametreleri ile NT-pro BNP değerleri karşılaştırıldığında; SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD, PNN50, ile NT-proBNP ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) Plazma Na, K, Ca, idrar Ca, idrar kreatinin ortalamaları ile NT-proBNP (pg/mL) ortalamaları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda yüksek doz intravenöz metilprednizolonun akut kardiyovasküler etkilerinden olan kalp hızında düşme ve hipertansiyon saptandı. Ancak hiç bir hastada semptomatik bradikardi izlenmedi. Yüksek doz metilprednizolonun kardiyovasküler etkilerini açıklamak üzere baktığımız NT-proBNP’de 3. günde akut artış görülürken tedavinin sonunda düşme saptandı. NT-proBNP; kalp hızı, holter, plazma ve idrar elektrolitleri arasında ilişki görülmedi. Kalp hızındaki düşme ile NT-proBNP arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamakla beraber kalp hızındaki düşmenin daha çok hipertansiyon ve/veya volüm genişlemesine seconder olarak salgılanan natriüretik peptidlerin salınımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Yüksek doz metilprednizolon, kardiyovasküler etkiler, Nt-proBNP

## 8. SUMMARY

**Aim:** The cardiovascular effects of high dose steroid such as asymptomatic bradycardia commonly seen in pediatric patients. In our opinion, this effect related to hypertension and/or natriuretic peptides secreted secondary to volume expansion. That's why, in this study we investigated cardiovascular effects of high dose steroid in patients with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP).

**Material and methods:** The study group consisted of 19 children, aging from 0,5-16 ( $6,42 \pm 4,17$  years), diagnosed as acute ITP, being treated with high dose methylprednisolone, without having any cardiac pathology. The control group consisted of 23 children, without having any cardiac or systemic pathology and without any medications given in recently. After clinical evaluation, and blood pressure measurement, all patients evaluated with ECG, echocardiography before treatment, third and 10.th day after the initiation of the treatment. The study group and control group also evaluated at the 3th day of treatment with holter monitorization. The presence of arrhythmia, the heart rhythm, and time domain heart variability were assessed. Serum NT-proBNP (brain natriuretic peptide), Na, Ca, K, Cr, and urinary Na, Ca, K, Cr were measured before treatment and third and 10.th day after the initiation of the treatment.

**Results:** NT-proBNP values statistically significant increasing were observed in the study at the third day of treatment. ( $p:0,002$ ). The comparison of the 0.day and third day mean heart rate values significantly decreased in the study group ( $p:0,006$ ). Hypertension was observed in 10 of the patient (52,6 %) at the the third day of treatment. On the 10.th day, hypertension was observed only one patient. An elavation of Na values was observed at the third day but it was not statistically significant. The statistically significant reduction of plasma K was observed comparison at the 3.rd day of treatment ( $p:0,003$ ). Plasma K levels increased ( $p:0,007$ ) at the 10 th day of treatmönt. Plasma creatinine values increased at the third day of treatemnt ( $p:0,045$ ). An increase in mean FeNa values of the third day was observed but it was not statistically significant when compared with the 0.th day values ( $p:0,083$ ). The 10.th day



mean FeNa levels statistically significant increased (p:0,049) when compared with the 0.th day values. In study group mean FeK value increased at the third day but this was not statistically significant when compared with the 0.th day (p:0,295). The 10.th day mean FeK (p:0,014) and Ca/cr levels statistically significant increased (p:0,009) when compared with the third day values.

On echocardiographic examinations, left ventricular systolic and diastolic functions of the patient, the inferior vena cava diameters, left ventricular wall thickness and diameters showed no statistically significant difference. In study group, statistically higher values of E/A ratios (p:0,0001), isovolumetric contraction time (p:0,004) were observed at the third and 10 th day. The study group mean systolic ejection time, mitral E values were significantly lower (p:0,02, p:0,03 respectively) third and 10.th day.

On 24 hour ECG monitoring normal sinus rhythm was noted as sinus rhythm all subjects. There was't important rhythm disturbances. The third day average and minimal heart rate values of the patient group were significantly lower (p:0,01, p:0,002). The comparison of the third day mean maximum heart rate values of groups was not statistically significant (p:0,62). The third day mean SDNN, SDANN index SDNN index, RMSSD, PNN50 values of the patient group were significantly higher (p<0,05). The comparison of the maximum QTc mean values of groups was not statistically significant (p:0>0,05). No statistically significant correlation according to the mean heart rate, third day blood pressure increase and NT-proBNP mean values. Statistically significant correlation between the the NT-proBNP and blood pressure (p:0,003). No statistically significant correlation between the echocardiographic measurement and NT-proBNP mean values (p>0,05) except for third day NT-proBNP mean and third day LVIDD/mm<sup>2</sup> mean (r:0,530 p:0,020). Holter parameters were compared with NT-proBNP values and the comparison of the SDNN, SDANN index, SDNN index, RMSSD, PNN50, with the mean NT-proBNP values revealed no statistical significance (p>0,05). The comparison of the plasma Na, K, Ca, urinary Ca, urinary Cr with the mean NT-proBNP values revealed no statistical significance (p>0,05).

**Conclusion:** In our study, decreased in heart rate in 3th day of treatment and hypertension were determined. None of the patients were symptomatic, No arrhythmia was observed with the holter studies. The NT-proBNP values significantly increased at the 3th day of treatment. Although there were not correlation between the NT-proBNP

and the heart rate, we thought that bradycardia is related to NT-proBNP which is increased secondary to volum expansion and/or hypertension.

**Keywords:** High dose methylprednisolon, cardiovascular effects, NT-proBNP

## 9. KAYNAKLAR

1. Platelet Disorders of Infancy and Childhood. Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood, 1993;1567-1580.
2. Dameshek W, Rubio F Jr, Mahoney Jp, ve ark. Treatment of ITP with prednisone. JAMA 1958;166;1805-1815.
3. Disorder of platelets. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. Elsevier Inc, 2005; 250-263.
4. Acquired platelet Defects. Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood Sixth Edition. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 1597-1609.
5. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Yasaki T: Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatric Nephrology* 1988; 2:29-31.
6. Akikusa, JD, Feldman MB, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics*, 2007;119(3):e778-82 EPUB 2007 Feb16.
7. Ahmad AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *American Journal of Therapeutics* 2001;8(4):303-305.
8. Tvede N, Nielsen LP, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Scand J Rheumatol* 1986;15(3):302-304.
9. Han B, Hasin Y. Cardiovascular effect of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin 1. *Cardiovascular Drugs and Therapy*.2003;17(1):41-52.
10. Marin Grez M, Fleming JT, Stenhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vasodilatation and post glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473-6.
11. Floras JS, Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990;81: 1860-73.
12. Burnett JC Jr, Granger JP, Ogenorth TJ. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:F863-66.

13. Kayaalap SO: Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Tıbbi Farmakoloji (10. baskı). Hacettepe Taş Kitabevi.2002:1221-51.
14. Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; synthesis and actions of adrenocortical hormones in: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Gilman AG (ed), 9<sup>th</sup> Edition, Mc Graw-Hill Company, Printed in USA, 1996: pp 1459-1485.
15. Erdoğan G. Adrenal korteks. Sellahattin Koloğlu(ed). Endrokrinoloji ve Temel Klinik. Medical Network. 1996:533-73.
16. Kaplan MN. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds). Textbook of Endocrine Physiology (4th ed). 2000: 328-356.
17. Gravanis A, Margioris AN. Pharmacology of glucocorticoids: an overview. In: Margioris AN, Chrousos gp (eds). Adrenal Disorders. Humana Pres. 2001: 59-70.
18. Vivian HTJ. Adrenal Cortex Physiology. In: Clinical Endrocrinology (2nd ed). Wolf. 1994: 2-12.
19. Keller-Wood ME, Dalman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocrine rev. 1984; 5:1-24.
20. Goldifen A, Onat F (çeviren). Adrenakortikosteroidler ve Adrenokortikal Antagonistler. Katzung BG (ed). Temel ve klinik farmakoloji (6. Baskı). Barış kitabevi. 1995: 784-804.
21. Rashid S, Lewis GF. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. Clin Biochem. 2005;38:401-9.
22. Guiochon-mantel A, Milgrom E. Hormonal regulation of gene expression. In: Bertrand J, Rappoport R, Sizonenko PC, eds. Pediatric Endocrinology. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore, William and wilkins. 1993: 3-18.
23. Encio IJ, Detera-Wadliegh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. J Boil Chem. 1991;266: 7182-8.
24. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature. 1985;318:635-41.
25. Dalman Fc, Scherrer LC, Taylor LP, Akil H, Pratt WB. Localization of the 90 kda heat shock protein-binding site within the hormone-binding domain of the glucocorticoid receptor by peptide competition. J Boil Chem. 1991; 266:3482-90.

26. Tomita M, Brandon Dd, Chrousos Gp, Vingerhoeds AC, Foster CM. Glucocorticoid receptors in ebstein-barr virus-transformed lymphocytes from patients with glucocorticoid resistance and a glucocorticoid-resistant new world primate species. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(6):1145-54.
27. Yudt MR, Cidlowski JA. Molecular identification and characterization of  $\alpha$  and  $\beta$  forms of the glucocorticoid receptor. *Mol Endocrinol*. 2001; 15(7):1093-103.
28. La Baer J, Yamamoto KR. Analysis of the DNA-binding affinity, sequence specificity and context dependence of the glucocorticoid receptor zinc finger region. *J Mol Biol*. 1994; 24; 239(5):664-88.
29. Ökten A, Kalyoncu M. Glukokortikoidlerin hücresel etki mekanizmaları ve glukokortikoid rezistansı. *T Klin Pediatri* 2003;12:132-137.
30. Christ M, Douwers K, Eisen C, Bechtner G, ve ark. Rapid effects of aldosterone on sodium transport in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995;25(1):113-117.
31. Wehling M, Kasmayr J, Theisen K. Rapid effects of mineralocorticoids on sodium proton exchanger genomic or nongenomic pathway? *Am J Physiol* 1991;260 (5 Pt 1):E 719-726.
32. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular  $CA^{+2}$  in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76(6):973-979.
33. Tien XY, Brasitus TA, Qasava BM, Norman AW, Sitrin MD. Effects of  $1,25(OH)_2D_3$  and its analogues on membrane phosphoinositide turnover and  $(CA^{+2})$  in Caco-2 cells. *Am J Physiol* 1993;265(1 Pt 1):G143-148.
34. Steinman MQ, Trainor BC, Rapid Effects of Steroid Hormones on Animal Behavior. *Nature Education Knowledge* 2010;1:1
35. Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE  $1,25(OH)_2$ -vitamin D<sub>3</sub>, a steroid hormone that produces biological effects via both genomic and nongenomic pathway. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992;41(3-8):231-240.
36. Blaustein JD, Lehman MN, Turcotte JC, Greene G, Estrogen receptors in dendrites and axon terminal in the guine pig hypothalamus. *Endocrinology* 1992;131(1):281-290.
37. Holsboer F. Psychiatric implications of altered limbic –hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatr Sci* 1989;289:302-322.

38. Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex in: Williams Textbook of Endocrinology, Wilson JD, Foster DW (eds), 8<sup>th</sup> Edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1992:pp489-607.
39. George WE, Wilmont M, Greenhouse A, Hammeke M: Medical management of steroid-induced epidural lipomatosis. N Engl J Med 1983; 308:316.
40. Butcher DL, Sahn SA, Epidural lipmatosis a complication of corticosteroid therapy. Ann intern Med 1979; 90:60-63.
41. Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM. Mechanisms of cortisol-induced hypertansione in humans. Steroids. 1995; 60:76-80
42. Canalis E. Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame? Endocrinology. 1998;139:3041-2.
43. Coyne DW, Nickols M, Bertrand W, Morrison AR. Regulation of mesengial cell cyclooxygenase syntesis by cytokines and glucocorticoids. Am J Physiol. 1992;263:f97-102.
44. Özsoylu Ş: High dose intravenous corticosteroid treatment for patients with Diamond-Blackfan syndrome resistant or refractory to conventional therapy. Am J Pediatr Hemato Oncol 1988; 10(3):217-223.
45. Özsoylu Ş. High dose intravenous metylrednisolone for Kassabach-Merrit syndrome. Eur J Pediatr 1989; 148:403-405.
46. Miller JJ. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in rheumatic disease of children. Pediatrics 1980;65(5):989-994.
47. Franchin G, Diamond B. pulse steroids: how much is enough? Autoimmune rev 2006;5 :111-3.
48. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. Arch dermatol 1996; 132: 1499-502
49. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, Fedele S, Lo Russo L, Bucci E. high dose intravenous pulse methylprednisone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus: a pilot study. J Oral Pathol Med 2002; 31: 339-44
50. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high dose intravenous glucocorticoids. Arch Dermatol 1996; 132: 1435-9.
51. Pentikainen PJ. Pharmacological aspects of corticosteroid pulse therapy. Scand J Rheumatol 1984;(suppl 54): 6-9.
52. Wollheim FA. Acute and long term complication of corticosteroid pulse threapy.Scand J Rheumatol 1984; 54: 27-32.

53. Novak E, Stubbs S, Seckman CE, Hearron MS. Effect of a single large intravenous dose of methylprednisolone sodium succinate. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11:711-717.
54. Garrett R, Paulus H. Complication of intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 67.
55. Baethge BA, Lindsy MD, Goldberg JW: A study of adverse effects of high dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Pharmacother* 1992; 26(3): 316-320.
56. Williams IA, Mitchell AD, Rothman W, Tallett P, Williams K, Pitt P: Survey of the long term incidence of osteonecrosis of the hip and adverse medical events in rheumatoid arthritis after high dose intravenous methylprednisolone. *Ann Rheum Dis* 1988;47: 930-933.
57. Chassard D, Banzer O, Lamy F, Gordin J, Viveash D, Thebaults JJ: Tolerance gastro duodenale de la methylprednisolone etude de la voie orale versus voie veineuse chez le volontaire sain. *Presse Med* 1994;24:515-517.
58. Harisdangkul V, Rockhold L, Myers A: Lupus nephritis: efficacy of monthly pulse therapy with intravenous methylprednisolone. *South Med J* 1989; 82(3): 321-327.
59. Isenberg DA, Morrow WJW, Snaith ML. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 42: 347-351.
60. Sakano T, Hamasaki T, Kinoshita Y, Kihara M, Ueda K: Treatment of myasthenia gravis. *Arch Dis Child* 1989; 64(8): 1191-1193.
61. Frequin STFM, Wevers RA, Braam M, Barkof F, Hommes OR: Decreased vitamin B<sub>12</sub> and folate levels in cerebrospinal fluid and serum of multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone. *J Neurol*. 1993; 240:305-308.
62. Forster FJG, Grindulis KA, Neuman V, Hubball S, McConkey B: High-dose intravenous methylprednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:444-446.
63. Kumrah L, Ramam M, Shah P, Pandey RM, Pasricha JS. Pituitary-adrenal function following dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* 2001; 145: 944-8.
64. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-kels JM. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol* 1994;30: 768-73

65. Jain R, Bali H, Sharma K, Kumar B. Cardiovascular effects of corticosteroid pulse therapy: a prospective controlled study on pemphigus patients. *Int J Dermatol* 2005;44: 285-8.
66. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39: 624-7.
67. Kiesch N, Stene JJ, Goens J, Vanhooteghem O, Song M. pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology*. 1997; 194: 395-7.
68. Al-mayouf S, Al-mazyed A, Bahabri s. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol* 2000; 19:138-41.
69. Miller JJ. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in rheumatic diseases of children. *Pediatrics* 1980; 65: 989-94.
70. Kalbak H: Incidence of arteriosclerosis in patients with rheumatoid arthritis receiving long term corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 196.
71. Haider YS, Roberts WC: Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70: 775-779.
72. Nashel DJ: Is atherosclerosis a complication of long term corticosteroid therapy? *Am J Med* 1986; 80: 925-929.
73. Becker DM: Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988; 85: 632-634.
74. Garrett R, Paulus H. Complications of intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Arthritis Rheum*. 1980; 23:677
75. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1995-2002.
76. Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol*.1990; 10:231-236.
77. Milura M, Ohki H, Yoshida S, Ueda H, Sugaya A, Satoh M, Yamagishi H. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 1096-97
78. Stubbs SS, Morrell RM. Intravenous methylprednisolone sodium succinate: adverse reactions reported in association with immunosuppressive therapy. *Transplant proc*.1973;5: 1145-46.

80. Chikanza C, Fernandes L. Arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Br J Rheumatol.* 1991; 30:392-393
80. Morretti R, Torre P, Antonello RM, Zorzon M, Cazzatto G. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high dose of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *Eur J Neurol.* 2000; 7:130.
81. Guillen EL, Ruiz Am, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia and asystole after high- dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 (2):E4.
82. Ozen S, Tokgozoglu L, Saatci U. Are late potentials operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy. *Int J Cardiol.* 1992; 36:234-235
83. Jin DK, Choi Y, Cheong HI, Kok W. Intravenous methylprednisolone. *Pediatr Nephrol.* 1990;4: 576-577.
84. Kucukosmanoglu O, Karabay A, Ozbarlas N, Noyan A, Anarat A. Marked bradycardia due to pulsed and oral methylprednisolone therapy in a patient with rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron.* 1998; 80:484.
85. Lucas KG, Howrie DL, Phebus CK. Cardiorespiratory decompensation following methylprednisolone administration. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 10: 249- 255.
86. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, Silverman Ed, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics.* 2007; 119(3):e778-82 Epub 2007 feb16.
87. Bocanegra TS, Casteneda MO, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Sudden death after Methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1982;95(1):122.
88. Thompson JF, Chalmers DHK, Wood BFM, Kirkham SR, Morris PJ: Sudden death following methylprednisolone pulse therapy. *Transplant Proc* 1983;36(5):594-595.
89. Smith RS, Warren DJ: Effect of high dose intravenous methylprednisolone on circulation in humans. *Transplant Proc* 1983;35(49):349-351.
90. Husum B, Palm T, Andersen K, Vellsted H: Immediate hemodynamic effect of pharmacological doses of methylprednisolone in dogs, and the influence of speed of injection. *Acta Anesth Scand* 1980;20:61-64.
91. Hall ED, Plaster M, Braughler JM. Acute cardiovascular response to a single large intravenous dose of methylprednisolone and its effects on the responses to norepinephrine and isoproterenol. *Pro soc exp biol med.* 1983;173: 338-343.



92. Tecklenberg PL, Mullin EM, Stinson EB, Morrow AG. The effects of massive doses of methylprednisolone on myocardial contractility and peripheral vascular resistance. *Am heart j.* 1973;85:216-226.
93. Ozen S, Tokogozoglu L, Saatci U: Are late potential operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy? *Int J Cardiol* 1992;36: 234-235.
94. Fredman MD, Schocket AL, Chapel N, Gerber JG: Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *JAMA* 1981; 245: 607-608.
95. Saito R, Moroi S, Okuno H, Ogawa O. anaphylaxis following administration of intravenous methylprednisolone succinate in a renal transplant recipient. *Int j urol.* 2004; 11(3):171-4.
96. Svorcik C, Bicikova L. Effects of drugs on the stimulation threshold of the human heart. *Cor vasa* 1978;20: 184-195.
97. Mcdougal BA, Whittier FC, Cross de. Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection. *Transplant proc.* 1976;8:493-496
98. Nasswetter G, Pineiro DJ, Garcia Morteo Om, Maldonado Cocco Ja. Holter monitoring in ankylosing spondylitis patients during methylprednisolone pulse therapy. *clin rheumatol* 1984;3(1) :29-31.
99. Anzai Y, Nishikawa T. Heart rate responses to body tilt during spinal anesthesia. *Anesth analg* 1991; 73: 385-390.
100. Dogukan A, Ilkay E, Poyrazoglu OK, Gunal AI, Ozgen M, Pekdemir M. Atrial fibrillation due to oral methylprednisolone in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2008;51(1):63-4.
101. Ruskoaho H, Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrin Reviews* 2003;24(3):341-356.
102. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740-746.
103. Goetz KL, Wang BC, Geer PG, Leadley RJ jr, Reinhardt HW. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release atrial peptides. *Am J Physiol* 1986;250:946-50.
104. Kimmenade V. And Januzzi JL Jr. The importance of amino group-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in clinical cardiology. *Biomarker Insights* 2006;2 143-155.
105. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-576.

106. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, Lai YH, Lin YT. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its Messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1476-1482.
107. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Sibirakami G, Arai H, Suga S. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.
108. Tateyama H, Hino J, Minamino N, Kangawa K, Ogihara T, Matsuo H. Characterization of immunoreactive brain natriuretic peptide in human cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1080-1087.
109. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-1481.
110. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Barin and other natriuretic peptides: molecular aspect. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6:261-268 .
111. Yap LB. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure Reviews* 2004;9:99-105
112. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-239.
113. Friedl M, Puschendorf T. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction scandinavian. *Journal of clinical and laboratory investigation*.1990;59:132-142.
114. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
115. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:336-341.
116. Yap LB. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 9,2004:99-105
117. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Diseases* 2002;44: 293-321.

118. Khosits A, Manop J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in followup patients with tetralogy of Fallot after total correction *Pediatr Cardiol* 2007;28 (5):333-338.
119. Loke I, Squire IB, Davies JE. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 599-606.
120. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875-8.
121. Harrison DC, Fitzgerald JW, Winkle RA. Ambulatory electrocardiography for diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *North Eng J Med*.1976;294:373-80.
122. Bubloz B, Case CL. Noninvasive diagnostic techniques. Gillette PC, Garson AJr. *Pediatric Arrhythmias: Electrophysiology and Pacing*, WB Saunders Co. Philadelphia. 1990: 23-4.
123. Hesslein PS. Noninvasive arrhythmic diagnosis. *The Science and Practise of Pediatric Cardiology*. 1990;1725-742.
124. Duin D. Hızlı EKG Yorumu. Cev: Murat SN. 4. baskı. *Türkiye Klinikleri Yayınevi*. Ankara. 2001:5-3
125. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's Heart*. And Yayınevi, İstanbul. 2002:282
126. Doniger SJ, Sharief GQ. Pediatric dysrhythmias. *Pediatr Clin NA*. 2006;53: 85-105.
127. Macfarlane PW, Lawrie TDV. *The normal electrocardiogram and comprehensive electrocardiology*. Peramon Pres, Oxford UK. 1989;1: 407-57.
128. Van de Ioo A, Arends W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74:1113-8
129. Appel ML, Berge RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? *Am J Cardiol* 1989;14: 1139-48
130. Sloan RP, Shapiro PA, Bigger JT Jr, Bagiella E, Steinman RC. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74: 298-300
131. Priori SG, Aliot E, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, ve ark. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Hart J*. 2001; 22:1374-1450
132. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, ve ark. Heart rate variability and sympathetic vagal modulation. *Cardio Res*. 1996; 32:208-16

133. Novak V, Saul JP, Eckberg DL. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93:1043-65
134. Kountz SL, Cohn R. Initial treatment of renal allografts with large intrarenal doses of immunosuppressive drugs. *Lancet* 1969; 1:338-40
135. Gardiner PVG, Griffiths ID. Sudden death after treatment with pulsed methylprednisolone. *Br Med J* 1990;13;300 (6717):125.
136. Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacotherapy* 1992; 26:316-320.
137. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998;25:1995-2002.
138. Moses RE, McCormick A, Nickey W: Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95(6): 781-782.
139. Rao KV, Andersen RC, O'Brien TJ: Successful renal transplantation in a patient with anaphylactic reaction to methylprednisolone sodium succinate. *Am J Med* 1982; 72:181-183.
140. Aghighi Y, Attarod L, Javanmard M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(11):1371-5
141. Nasswetter G, Pineiro DJ, Garcia Morteo OM, et al. Holter monitoring in ankylosing spondylitis patients during methylprednisolone pulse therapy. *Clin Rheumatol* 1984; 3(1):29-31.
142. Noe HN, Stapleton FB. Hypercalciuria and calcium stone disease. O'Donnell B, Koff SA. *Pediatric urology*, Cambridge: Oxford University Press 1997:648-50.
143. Cheah WK, King PA, Tan HL. A review of pediatric cases of urinary tract calculi. *J pediatr surg*. 1994;29(5):701-5.
144. Edelman CM. Hypercalcemia, hypercalciuria and renal disease. *Pediatric kidney disease*. United States of America, Little: Brown and Company 1992:1675-77.
145. Sönmez F, Akçanal B, Altıncık A. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. *Int urol nephrol* 2007;39: 917-22.

146. Petchet MM, Bowes B, Barter FC. Metabolic studies with a new series of 1,4-diene steroids II. Effects in normal subjects of prednisone, prednisolone and 9 $\alpha$  fluoreprednisolone. *J Clin Invest* 1959;38:691-701.
147. Weibel ML, Domadio JV, Woods JE, Maher FT. Effects of a large dose of methylprednisolone on renal functions. *J Lab Clin Med* 1972;80:765-71.
148. Baylis C, Brenner BM. Mechanism of the glucocorticoid-induced increase in glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 1978;234:166-70.
149. Altura BM, Hershey SG. Steroids and shock. Glenn TM (ed) .Baltimore: University Park Press 1974:67-88.
150. Popovizer MM, Pinggera WF, Robinette S, Holmes JH, Halgriimson CG, Starzi TE. Acute renal response to large doses of intravenous prednisolone in kidney homograft recipients and in normal subjects. *J Lab Clin Med* 1971; 7: 39-52
151. Takanobu S, Masaya Y, Satoru F, Yashiro N, Masako U. Effects of the methylprednisolone pulse therapy on renal function. *Am J Nephrol* 1999; 11:48-53.
152. Faik Öner A, Arslan Ş. Steroid Tedavisi verilen Hastalarda Bazı Biyokimyasal Parametrelerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 1998;5(3)
153. Makoto S, Mareomi H, Kozo Y, Yukio K. Brain Natriuretic Peptide as a Risk Marker for Incident Hypertensive Cardiovascular Events. *Hypertens Res.* 2002; 25(5):669-676
154. Eguchi K, Kario K, Shimada K, Mori T, Nii T, Ibiragi K. Circadian variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke. *Clin Exp Hypertens.* 2002; 24 (1-2):109-14.
155. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:345-53.
156. Thomas CJ, May CN, Sharma AD, Woods RL. ANP, BNP, and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptor activation in conscious sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R282-8.
157. Toader E, McAllen RM, Cividjian A, Woods RL, Quintin L. Effect of systemic B-type natriuretic peptide on cardiac vagal motoneuron activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H3465-70.
158. Woods RL. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 791-4.













