

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

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA
KALP YETERSİZLİĞİ TANISINDA ve TEDAVİYE
YANITIN İZLEMİNDE SERUM NT-proBNP DÜZEYİNİN
KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Serap Tekin NAS
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülendam KOÇAK**

MALATYA-2010

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

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA
KALP YETERSİZLİĞİ TANISINDA ve TEDAVİYE
YANITIN İZLEMİNDE SERUM NT-proBNP DÜZEYİNİN
KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Serap Tekin NAS
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

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

MALATYA-2010

Bu tez, İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2010-53 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Demir eksikliği anemisi	4
2.1.1. Demir metabolizması	5
2.1.2. Demir eksikliği anemisinin nedenleri	9
2.1.3. Klinik bulgular	13
2.1.4. Tanı	15
2.1.5. Ayırıcı tanı	18
2.1.6. Tedavi	18
2.1.7. Tedaviye yanıt	22
2.2. Kalp yetmezliği	23
2.2.1. Kalp yetmezliğinin patofizyolojisi	24
2.2.2. Kalp yetmezliğinde kompensatuvar mekanizmalar	25
2.2.3. Kalp yetmezliğinin etiyojisi	27
2.2.4. Klinik bulgular	32
2.2.5. Kalp yetmezliğinin tanısı	35
2.2.6. Evrelendirme	37
2.2.7. Kalp yetmezliği tedavisi	38
2.3. Natriüretik peptitler	40
2.3.1. Moleküler yapısı:	41
2.3.2. Fizyolojik etkileri:	42
2.3.3. B Tipi/Beyin natriüretik peptit	44
2.3.4. BNP'nin fizyolojik etkileri	46
2.3.5. BNP ve NT-proBNP'nin tanı amaçlı kullanımı	47
2.3.6. Kalp yetmezliğinde BNP ve NT-ProBNP	48
2.3.7. Anemiye sekonder kalp yetmezliği, BNP ve NT-proBNP	51

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	55
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	95
7. ÖZET	97
8. SUMMARY	99
9. KAYNAKLAR	101
10. EKLER	117
Ek 1: Hasta gruplarının ve kontrol grubunun Sosyodemografik özellikleri	117
Ek 2: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası NT-proBNP, Hb düzeyleri ile kontrol grubunun NT-proBNP, Hb düzeyleri	120
Ek 3: Hasta gruplarının ekokardiyografik verileri	125
Ek 4: Hasta gruplarının değerlendirme formu	130
Ek 5: Kontrol grubunun değerlendirme formu	132

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa No:
Tablo 1: Yaşlara göre normal tam kan değerleri	4
Tablo 2: Demir eksikliği anemisi tanısında gereken testler	17
Tablo 3: Oral demir tedavisine cevapsızlık halinde yapılması gerekenler	20
Tablo 4: Parenteral demir tedavisinin tercih edildiği durumlar	21
Tablo 5: Transfüzyon reaksiyonları	21
Tablo 6: Demir tedavisine yanıt	22
Tablo 7: Remodeling sürecindeki değişiklikler	26
Tablo 8: Kardiyak debiyi etkileyen faktörlere göre kalp yetmezliği nedenleri	30
Tablo 9: Yaş gruplarına göre kalp yetmezliği nedenleri	31
Tablo 10: Kalp yetmezliğinde görülen klinik bulgular	35
Tablo 11: NYHA klasifikasyonu	37
Tablo 12: Ross kalp yetmezliği skorlaması	38
Tablo 13: Kalp yetmezliğini provoke eden durumlar	39
Tablo 14: BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri	46
Tablo 15: BNP'nin fizyolojik etkileri	47
Tablo 16: BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar	48
Tablo 17: NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları	48
Tablo 18: Anemi varlığında oluşan kompanzasyon mekanizmaları	52
Tablo 19: Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı	61
Tablo 20: Grup 1 ve grup 2'nin yaş dağılımı	61
Tablo 21: Hasta gruplarının Ross skorlaması	62
Tablo 22: Hasta gruplarının nabız değerleri	63
Tablo 23: Grup 2 ve 3'ün nabız değerleri	64
Tablo 24: Grup 1 ve 3'ün nabız değerleri	64
Tablo 25: Hasta gruplarının Hb değerleri	65
Tablo 26: Grup 1 ve grup 3'ün Hb değerleri	66
Tablo 27: Grup 2 ve grup 3'ün Hb değerleri	66
Tablo 28: Hasta gruplarının EF değerleri	67
Tablo 29: Grup 1 ile grup 3'ün EF değerleri	68
Tablo 30: Grup 2 ile grup 3'ün EF değerleri	68

Tablo 31: Hasta gruplarının FS değerleri	69
Tablo 32: Grup 1 ile grup 3'ün FS değerleri	69
Tablo 33: Grup 2 ile grup 3'ün FS değerleri	70
Tablo 34: Hasta gruplarının LVIDD değerleri	71
Tablo 35: Grup 1 ile grup 3'ün LVIDD değerleri	71
Tablo 36: Grup 2 ile grup 3'ün LVIDD değerleri	72
Tablo 37: Hasta gruplarının E/A değerleri	72
Tablo 38: Grup 1 ile grup 3'ün E/A değerleri	73
Tablo 39: Grup 2 ile grup 3'ün E/A değerleri	73
Tablo 40: Hasta gruplarının NT-proBNP değerleri	74
Tablo 41: Grup 1 ve grup 3'ün NT-proBNP değerleri	75
Tablo 42: Grup 2 ile grup 3'ün NT-proBNP değerleri	75
Tablo 43: Kontrol grubunun cinsiyete göre NT-proBNP dağılımı	77
Tablo 44: Hastaların tedavi ncesi Ross gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
Şekil 1: Demirin absorpsiyon mekanizması	7
Şekil 2: Demirin hücre içine girişi	8
Şekil 3: Demir eksikliği anemisinin dönemleri	17
Şekil 4: Kardiyak debiyi etkileyen faktörler	23
Şekil 5: Frank-Starling yasası	27
Şekil 6: Kalp yetmezliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler	28
Şekil 7: KTO hesaplaması	36
Şekil 8: Natriüretik peptitlerin yapısı	41
Şekil 9: Natriüretik peptitler ve reseptörleri	43
Şekil 10: NT-proBNP ve BNP'nin sentezi ve salınımı	45
Şekil 11: Aneminin kalp ve böbrek yetmezliğine yol açma mekanizması	54
Şekil 12: Hasta gruplarının Ross skoruna göre dağılımı	62
Şekil 13: Hasta gruplarının nabız sayısı	65
Şekil 14: Hasta ve kontrol gruplarının Hb değerlerinin karşılaştırılması	67
Şekil 15: Grupların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri	76
Şekil 16: Kontrol grubunda yaş ve NT-proBNP ilişkisi	76
Şekil 17: Hasta grubunun (Grup 1 ve 2) tedavi öncesi Hb ve NT-proBNP değerleri arasındaki ilişki	77
Şekil 18: Hasta grubunun tedavi öncesi Ross Skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	79
Şekil 19: Hastalarda tedavi öncesi FS ve NT-proBNP arasındaki ilişki	80
Şekil 20: Hasta grubunun tedavi öncesi EF ve NT-proBNP arasındaki ilişki	81
Şekil 21: Hasta grubunda tedavi öncesi LVİDD ve NT-proBNP ilişkisi	82
Şekil 22: Hasta grubunda tedavi öncesi E/A ve NT-proBNP ilişkisi	82

KISALTMALAR

aa	Amino asit
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADH	Antidiüretik hormon
ANP	Atriyal/ A tipi natriüretik peptit
ARA	Akut romatizmal ateş
ASD	Atriyal septal defekt
AV	Atriyoventriküler
AVP	Arginin vazopressin
AVSD	Atriyoventriküler septal defekt
BNP	Beyin/ B tipi natriüretik peptit
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CNP	C tipi natriüretik peptit
DCytb	Duodenal sitokrom b
DDA	Düşük doğum ağırlıklı
DEA	Demir eksikliği anemisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DNP	D Tipi/Dendroaspis natriüretik peptit
DMT1	Divalan metal transporter 1
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
FS	Fraksiyonel kısalma
GTP	Guanilat trifosfat
GABA	Gama aminobutirik asit
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	Gastrointestinal sistem
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
İL-6	İnterlökin-6
KTO	Kardiyotorasik oran
KY	Kalp yetmezliği

LSD	En küçük önemli fark yöntemi
LVIDD	Sol ventrikül diyastol sonu çap
MAO	Monoamin oksidaz
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini (Mean cell hemoglobin)
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (Mean cell hemoglobin concentration)
MCV	Ortalama eritrosit hacmi (Mean cell volume)
NPR-A	Natriüretik peptit reseptör-A
NPR-B	Natriüretik peptit reseptör-B
NPR-C	Natriüretik peptit reseptör-C
NT-proBNP	N terminal proBNP
NYHA	New York Heart Association
NYUPHFI	New York University Pediatric Heart Failure Index
PAI-1	Plazminojen aktivator inhibitör-1
PDA	Patent duktus arteriyozus
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PGEI₂	Prostaglandin I ₂
RAAS	Renin anjiotensin aldesteron sistemi
RDS	Respiratuar distres sendromu
RDW	Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)
SD	Standart sapma
SEP	Serbest eritrosit protoporfirini
SSS	Santral sinir sistemi
sTfR	Serum transferrin reseptörü
SVT	Supraventriküler taşikardi
Tf	Transferrin
TfR	Transferrin reseptörü
TNF	Tümör nekrozis faktör
TPVDA	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
VSD	Ventriküler septal defekt

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi (DEA), dünyada yaygın olarak görülen ve pratik hekimlikte en fazla karşılaşılan beslenme bozukluğudur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunuyken; gelişmiş ülkelerde prevalans oldukça düşüktür (1-5). Ülkemizde ise sağlık alanındaki gelişmelere rağmen halen anemi prevalansı yüksek ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (6,7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2008 yılı verilerine göre 2003-2005 yılları arasında dünya genelinde 1,62 milyar kişi (dünya nüfusunun %24,8'i) anemiden etkilenmiştir (8).

DEA, hematolojik ve nonhematolojik birçok sistemi, hücresel fonksiyonlarda biyokimyasal değişikliklere yol açarak etkilemektedir. Büyüme ve gelişmeyi, psikomotor davranışları, zihinsel gelişmeyi, immün sistemi, gastrointestinal sistemi (GİS) ve dolaşım sistemini olumsuz yönde etkilemektedir (9-11).

Bu değişikliklerden daha çok büyüme döneminde olan çocuklar etkilenmektedir. Büyüme, süt çocukluğu ve puberte döneminde hızlanır. Hızlı büyüme, kan hacminin artmasına ve hemoglobinin (Hb) dilüsyonuna neden olur. Bu dönemlerde demir gereksinimi artar; ancak demir eksikliğine uyum sağlama kapasitesi son derece sınırlı kalır, bu nedenle demir eksikliğinin klinik belirtileri en ağır şekilleri ile çocuklarda ortaya çıkar (12).

Çocuklarda sık görülen DEA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla beraber; uzun süre devam eden ağır aneminin kalp yetmezliği (KY)'ne yol açabileceği bilinmektedir (2).

Çocuklarda KY semptomlarının özgül olmaması nedeni ile KY'nin klinik olarak değerlendirilmesi zordur. Hastaların kliniğini ve prognozunu belirlemek için New York Heart Association (NYHA) ve Ross klasifikasyonu gibi sınıflandırmalar kullanılmaya çalışılmış; gerek subjektif olmaları gerekse günden güne değişiyor olmaları bu sınıflandırmaların KY'nin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmelerini engellemiştir.

Kalp yetmezliğinde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu tanısını koymada en sık kullanılan yöntem ekokardiyografi (EKO)'dir. Ancak pahalı olması, taşınmasının zor olması, eğitilmiş ve tecrübeli personel gereksinimi ve toplumun çoğunluğuna rutin uygulanamaması bu yöntemi tarama testi olmaktan uzak kılmıştır.

KY tedavisinin başarısı, KY'nin erken tanısının yapılmasına ve derecesinin doğru olarak belirlenmesine bağlıdır. Hastalar için yanlış tanı, hem morbidite hem de mortalite riskini arttırabilir. Böylece klinik donanıma ek olarak KY için özgül, duyarlı ve doğru bir kan testinin bulunmasının önemi açıktır.

KY'nin erken dönemlerinde ventrikül duvar geriliminin artması ve ventrikül volüm genişlemesine yanıt olarak N terminal proBNP (NT-proBNP), B tipi (brain) natriüretik peptit (BNP) ile birlikte kardiyak miyositlerden salınır (13-19). Çalışmalar serum NT-proBNP ölçümünün, çocuklarda KY'nin erken tanısı, tedavinin izlemi ve prognozu konusunda hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test olarak göstermektedir (17,20,21). Özellikle çocuklarda KY semptomlarının özgül olmadığı göz önüne alındığında NT-proBNP ölçümünün hekime ve hastaya zaman kazandıracağı açıktır. Bu nedenle günümüzde natriüretik peptitlere olan ilgi giderek artmaktadır.

NT-proBNP'nin klinikte kullanımı ile ilgili daha çok erişkinlerde çalışma yapılmıştır. Çocukluk çağı ile ilgili çalışmalar ise sınırlıdır. Çocuklarda KY nedenleri ve BNP ile NT-proBNP'nin yaş ve cinsiyetle ilişkisi erişkinlerden farklıdır. Kalp yetmezliği semptom ve fizik muayene bulgularının yaşa bağlı olarak değişim göstermesi, ayrıca çocuklarda sıklıkla KY nedeni olan bazı konjenital kalp hastalıklarında klinik KY olmadan da BNP ve NT-proBNP'nin yüksek olmasından dolayı erişkinlerde yapılan BNP ve NT-proBNP ile ilgili çalışmaların sonuçları çocuklar için anlamlı kabul edilemez.

Klinikte anemili hastalarda, hangi Hb düzeyinde KY'nin semptomatik hale geldiği ve hangi hastaların eritrosit transfüzyonu ile tedavi edilmesi gerektiği sıklıkla yaşanan bir sorundur. Pratik uygulamada anemisi olan hastaların eritrosit transfüzyonu ile tedavi kararı, hastanın kalp yetmezliği semptomları (taşikardi, hepatomegali,

solunum sıkıntısı vs.) olup olmamasına göre verilmektedir. NT-proBNP KY'nin erken dönemlerinde salınan bir peptittir. Çalışmamızda KY'yi fizik muayene bulgularına göre tanımlayıp, eritrosit transfüzyonu ile tedavi etmenin ne kadar doğru bir yaklaşım olduğunu, fizik muayene bulguları tam olarak oturmamış ancak KY mevcut olan hastalarda objektif bir veri niteliği taşıyacak NT-proBNP'nin klinik önemi ve erken tanıdaki üstünlüğü tartışılmıştır.

Çalışmamızda DEA'lı çocuklarda DEA tedavisi öncesi ve sonrası EKO ve NT-proBNP değerlerini kullanarak KY'yi asemptomatik dönemde tanımlayabilmek, NT-proBNP'nin biyokimyasal belirteç olarak önemini araştırmayı amaçladık. Yine çocuklarda KY'yi değerlendirmede kullanılan Ross skoru ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesini amaçladık. Çocukluk çağında KY tanısında erişkinlerde olduğu gibi belirlenmiş bir NT-proBNP sınır değeri yoktur. Bu anlamda çalışmamızın çocuklar için sınır değerin belirlenmesine katkıda bulunacağını ve bu alanda yapılacak olan diğer çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir Eksikliği Anemisi:

Demir eksikliği, vücutta Hb yapımına yeterli miktarda demir bulunmaması durumudur. DEA ise, Hb değerinin demir eksikliğine bağlı olarak yaş ve cinsiyete göre normal değer -2 SD altında olması durumudur (22,23). Hb sentezi bütün demir depoları boşalana kadar devam ettiğinden anemi gelişmeden de demir eksikliği var olabilir. Tablo 1’de yaşlara göre normal tam kan değerleri verilmiştir (24).

Tablo 1: Yaşlara göre normal tam kan değerleri

Yaş	Hb (g/dl)		Htc (%)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)	
	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD	Ort.-2SD
Kord kanı	16,5	13,5	51	42	108	98	35	31	33,0	30,0
1-3 gün	18,5	14,5	56	45	108	95	35	31	33,0	29,0
2 hafta	16,6	13,4	53	41	105	88	37	28	31,4	28,1
1 ay	13,9	10,7	44	33	101	91	36	28	31,8	28,1
2 ay	11,2	9,4	35	28	95	84	35	28	31,8	28,3
6 ay	12,6	11,1	36	31	76	68	32	25	35,0	32,7
6-24 ay	12,0	10,5	36	31	78	70	32	26	33,0	30,0
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	81	75	32	23	34,0	31,0
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	86	77	31	24	34,0	31,0
12-18 yaş K	14,0	12,0	41	37	90	78	30	25	34,0	31,0
12-18 yaş E	14,5	13,0	43	36	88	78	30	25	34,0	31,0

Demir Emilimini Kontrol Eden Faktörler:

Demir vücuda GİS'ten emilim yoluyla ya da tıbbi olarak oral veya parenteral yolla alınır. Demir ayrıca eritrosit transfüzyonlarıyla da vücuda girebilir (29).

Gıdalarla alınan demir, bütün GİS'ten emilebilse de demirin başlıca emilim yeri proksimal jejunum ve duodondur. Demir en çok duodondan emilir (5,10,34). Gıdalarla alınan demirin yaklaşık %10'u bağırsaklardan aktif absorpsiyonla emilmektedir (35).

a) İntraluminal Faktörler:

Bağırsaklardan aktif absorpsiyonda en önemli özellik besinlerdeki demirin miktarı ve besinin cinsidir. Diyetteki demirin yaklaşık %90'ı non-hem demiri, geri kalanı hem demiri şeklindedir. Hem demirinin absorpsiyonu non-heme göre çok yüksektir ve diyetle ilgili faktörlerden daha az etkilenir (22,36). Hem demirinin %30'u emilirken non-hem demirinin %5-10'u emilir (10,26,32,37).

Non-hem demiri, gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir. Besinlerle alınan ferrik demir, midede asit pH ile basit bileşikler haline gelir; daha sonra ferrik iyonu, asit pH'da ferröz (Fe^{++}) yapıya geçer (5).

Fitat, tantat, kalsiyum ve fosfat emilimi inhibe ederken; aminoasit (aa) ve askorbik asit emilimi artırır. Diyetteki demir/fosfat oranı çok önemlidir. Yüksek değerlerde fosfat içeren besinler emilmeyen ferrik fosfatlar yaparak emilimi azaltırlar (5,10,32).

b) Mukozal Faktörler:

Demir, vücudun gereksinimine göre emilir. Eğer vücutta demir fazla ise bağırsak mukoza kriptalarında yeni oluşan epitel hücrelerinin içinde "ferritin cisimcikleri" denilen, ferritinle dolu kesecikler oluşur. Ferritin cisimciklerini taşıyan hücrelerin aktif demir emilim yetenekleri büyük ölçüde azalır. Fazla demirin emilimini engelleyen bu sisteme "mukozal blok" denilir (26,32).

c) Genel Faktörler:

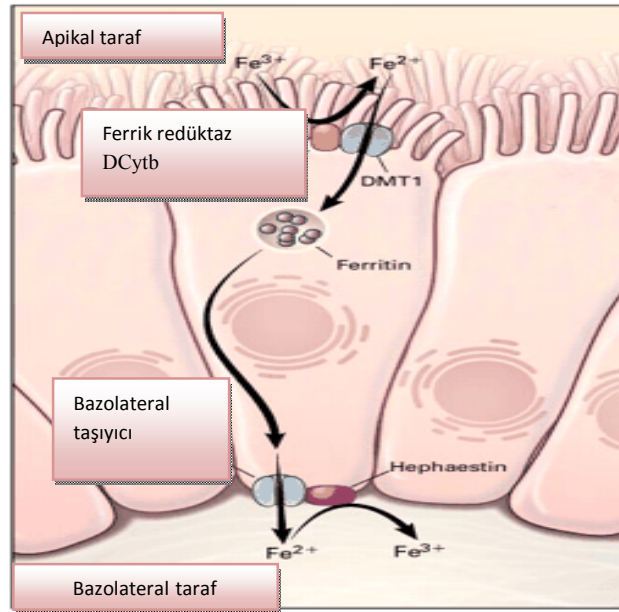
Kanama, hipoksi, hemoliz, yüksek irtifa gibi nedenlerle eritropoezin artması demirin emilimini artırır. Tersine, açlık, kan transfüzyonu, yükseklerden deniz seviyesine inmek gibi eritropoezin azaldığı durumlarda emilim azalır (10,32,33).

Emilimde ilk basamak, ferrik demirin emici hücrelerin fırçasmsı kenarlarında bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz şekle redükte edilmesidir. Demirin membran boyunca transportu ise divalan metal transporter

1 (DMT1) tarafından sağlanır (29,38) (Şekil 1). Duedonum mukoza hücresinin apikal yüzeyindeki demirin taşınmasından sorumlu olan DMT1, DEA ve demirden fakir diyetle beslenme durumlarında enterositlerde artar. Buna "depo düzenlenmesi" denilir. Vücuttaki toplam demir ile diyet yoluyla alınan demir arasındaki denge, bu mekanizma ile sağlanır (39,40).

Demirin Taşınması ve Depolanması:

Hücre içinde iki büyük yol vardır. Demir ya direkt dolaşıma geçer ya da hücre içinde ferritin olarak depo edilir. Eğer vücudun demir ihtiyacı yüksekse, mukozal hücreye giren demirin büyük kısmı enterositin bazolateral tarafına taşınır. Hızla dolaşıma geçer ve demir taşıyıcısı olan ferroportin ile plazmadaki Tf'e yüklenir. Fakat önce iki değerli demir, seruloplazmin homoloğu ve transmembran proteini olan hephaestin ile okside edilerek üç değerli demire çevrilir. Demir, plazmada Tf'ye bağlı olarak Fe^{+++} şeklinde taşınır (41) (Şekil 1 ve 2).



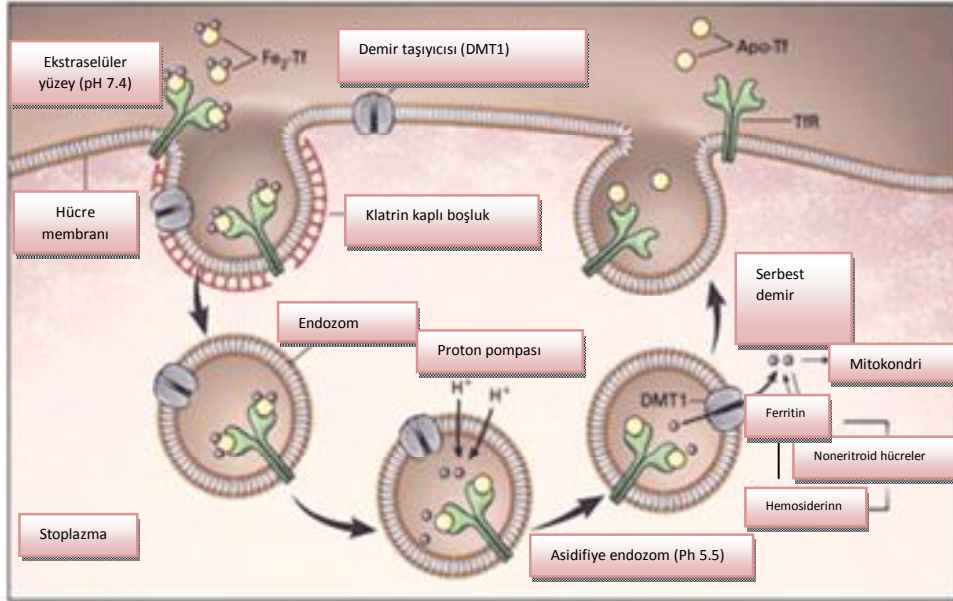
Şekil 1: Demirin absorpsiyon mekanizması

Demirin serbest halde bulunması vücut için zararlıdır. Bu nedenle bir proteinle kompleks yapar. Tf, primer olarak hepatositlerde sentezlenen, iki adet ferrik demir bağlama kapasitesi olan proteindir. Normal şartlarda Tf'nin 1/3'ü demir ile bağlıdır (10).

Dolaşımdaki demirin Tf'ye bağlanmasının önemi:

- 1) Fizyolojik durumlarda çözünebilir demir sağlar.
- 2) Demir aracılıklı serbest radikal toksisitesini önler.
- 3) Demirin hücre içi transportunu kolaylaştırır.

Eğer depolar dolu ise mukozal hücreye giren demir, ferritin şeklinde depolanır ve sekestre olan hücrelerle 3-4 günde atılır. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya suda erimeyen, ferritinden daha fazla miktarlarda demir içeren hemosiderine dönüşür. Vücuttaki fazla demirin %60'ı karaciğerde, kalanı ise kemik iliğinde, dalakta ve iskelet kasında depo edilir. Plazma demir düzeyi çok düşük değere indiği zaman demir, ferritinden kolaylıkla ayrılır; fakat hemosiderinden ayrılması o kadar kolay olmaz. Bu nedenle hemosiderin içindeki demirin kullanılabilirliği ferritinden çok daha azdır (31,32,33,42).



Şekil 2: Demirin hücre içine girişi: Tf'ye bağlı Fe^{2+} hücre yüzeyinde Fe^{2+} -Tf-TfR (transferrin reseptörü) kompleksini oluşturur. Bu kompleks, endositoz ile hücre içine alınır. Endozomda düşük pH'da Fe, Tf'den ayrılır ve DMT1'e bağlanarak stoplazmaya geçer. Apotransferrin-TfR kompleksi hücre yüzeyine gelir. Apotransferrin tekrar dolaşıma katılır. Serbest kalan demir ya mitokondride Hem sentezine gider ya da sitoplazmada ferritin veya hemosiderin şeklinde depo edilir.

Demiri vücuttan etkin bir şekilde atan mekanizma yoktur. Demirin başlıca atılım yerleri bağırsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır. Kan kaybı (gastrointestinal kanama, menstruasyon gibi) ya da deri ve bağırsaktan epidermal hücre hasarı, demir kaybına neden olur. Erişkinlerde günlük demir kaybının, erkeklerde 1 mg'dan az, kadınlarda ise menstruasyonla kaybedilen demirin de eklenmesiyle günde 2 mg olduğu saptanmıştır (3,29,35).

2.1.2. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri:

a) Doğumda Bebeğin Demir Depolarının Yeterli Olmaması: İntrauterin hayatta fetus demiri anneden aktif transportla alır. Bu nedenle bebeklerin Hb ve serum ferritin düzeyi annedeki hafif veya orta şiddetteki anemiden ya çok az etkilenir ya da hiç etkilenmez. Ancak ağır anemili annelerin bebeklerinin depo demirleri etkilenmektedir. Bu durum bebekte prematüriteye, DDA'ya ve perinatal mortalitenin artmasına neden olabilir. Gebeliğin ilk iki trimesterinde fetusa demir transferi önemsenmeyecek kadar düşük seviyededir, üçüncü trimesterde ise 4 mg/gün'e çıkar. Term bebekte doğumda %25'i karaciğerde depolanmak üzere yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur (10,26,32). Term bebeklerin ilk 4 aya kadar normalde ekzojen demir ihtiyacı yoktur. Bu dönemden sonra hala diyetle demir eksikliği devam ediyorsa zamanla demir depoları tükeneceğinden DEA gelişir. Bu duruma süt çocukluğunun fizyolojik anemisi denir. Bu dönemde rutin demir desteği önerilmelidir (3,12,22).

Doğum anında vücuttaki demir miktarı, total kan hacmi ve Hb konsantrasyonuna bağlıdır. Kan hacmi; doğum ağırlığı, göbek kordonunun bağlanma zamanı ve fetomaternal kanama ile ilgilidir. Doğum sırasında kanın plasenta tarafından bebeğe geçmesi ile bebeğin kan hacmi %60 artabilir. Plasenta 75-125 ml kan içerir. Doğum sırasında ilk 15. sn'de kanın %25'i, 60. sn'de %50'si yenidoğan tarafına geçer (3). Fetusun doğum esnasındaki kan kayıpları (plasenta yırtılması, plasenta previa gibi) yenidoğanın demir düzeyini ciddi olarak etkileyebilir (43).

Prematüre ve DDA olan bebeklerde demir depoları yetersiz olduğundan kolayca demir eksikliği gelişebilir ve bu bebeklerde diyetteki demir daha önemli hale gelir (43,44).

b) Diyetle Yetersiz Demir Alımı: Karışık beslenmede diyetteki demirin ortalama %10'u emildiğinden uygun beslenme için süt çocuğunun günlük diyeti 8-10 mg arasında demir içermelidir (32). Süt çocuğunun demir ihtiyacı, uygun beslenme ile sağlanamazsa hızla DEA gelişir. Süt çocuklarının 6 aydan daha uzun süre sadece anne

sütü ile beslenmesi ya da inek sütü ve demir içermeyen formula mama alması gibi yanlış beslenme alışkanlıkları, demir eksikliğini kolaylaştıran önemli faktörlerdir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklere 4. aydan itibaren demir desteği başlanmalıdır (3). Annedeki demir eksikliğinin anne sütündeki demir miktarını etkilemediği ve ilk 6 ayda anne sütünün demir için yeterli besin kaynağı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle anne sütü ile beslenen bebeklerde DEA gelişmesi beklenen bir durum değildir (32).

İnek sütünün demir içeriği, anne sütünden fazla olsa dahi biyoyararlanımı anne sütündeki demirden düşüktür. Anne sütündeki demirin %49'u emilirken inek sütündeki demirin %10'u emilmektedir (3,45). Üstelik inek sütü ile beslenme intestinal mikrokanaamalara neden olabildiğinden inek sütü ile beslenenlerde demir kaybı sık görülmektedir. Ayrıca fetüs ve süt çocuğu ince bağırsağında laktoferrin reseptörleri tanımlanmıştır. Anne sütündeki demirin büyük bir kısmının laktoferrine bağlı olmasından dolayı bu reseptörlerin demir emiliminde önemli olabileceği düşünülmektedir. Anne sütü alan bebekler bu nedenlerden dolayı diğer besinlerden daha az demir alma ihtiyacı duyarlar (46,47).

Günlük demir alımının, miadında doğanlar için 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün), prematüre ve DDA bebekler için ise 2 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün) olması gerekmektedir. Bir yaşından sonra 10 mg/gün, adolesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstruel kayıp nedeni ile 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır.

Az ve dengesiz beslenme demir eksikliği oluşma riskini önemli derecede arttırdığından ağırlığını korumak veya kilo vermek isteyen adolesan kızlar bu açıdan risk altındadırlar. İleri yaşlarda beslenmeye bağlı gelişebilecek demir eksikliğinin engellenmesi için çocuklar, erken dönemde sağlıklı ve dengeli beslenmeye alıştırmalıdır.

c) Hızlı Büyüme ve Demir İhtiyacının Artması: Demir eksikliğinin en önemli nedeni, diyetle alınan demir ile büyüme ve metabolik fonksiyonlar için gerekli demir ihtiyacı arasındaki dengesizliktir (32,48). Erişkinlerde Hb yapımı için gerekli demirin %95'i eritrosit yıkımından açığa çıkan demirin yeniden sıklusa girmesi ile karşılanırken; çocuklarda hızlı büyüme sonucu yeniden sıklusa giren demir, ihtiyacın ancak %70'ini karşılamaktadır (49). Çocuklarda gerekli demirin %30'u diyetle alınmalıdır. Bu nedenle çocuklarda demirden fakir diyetle beslenme, demir eksikliğini daha kolay ortaya çıkarır (31,32,50).

Yenidoğan bir bebeğin vücudu 0,5 g demir içerir. Buna karşın erişkinlerde bu miktar tahminen 5 g'dır. Bu farkı gidermek için yaşamın ilk 15 yılında ortalama günlük 0,8 mg demir emilimi olmalıdır. Günde 0,6 mg demir büyümenin sağlanması için 0,2 mg demir ise kayıpların yerine konması için gereklidir (51).

DDA bebeklerde, prematürelere, preadölesan dönemde ve siyanotik kalp hastalığı olanlarda artmış ihtiyaçtan dolayı DEA gelişir (10,26,33). Prematüre ve DDA olan bebeklerde hem demir depolarının yetersizliği hem de büyüme hızlarının fazlalığı nedeniyle bu sorun daha ciddi boyutlardadır. Bu bebeklere demir takviyesi yapılmazsa, demir depoları 2-3 aylıkken tükenir, 4. ve 5. aylarda DEA gelişir (52). Son yıllarda prematürelere 15. günden sonra demir desteğinin sağlanması önerilmektedir (53).

Adölesan dönemde erkeklerde kas kütlelerinin artışına paralel olarak miyogloblin içeriğinin yüksek oranda artması ile demir ihtiyacında da artış olur (54).

d) Kan kaybı: Yenidoğan demirinin %65-70'inin Hb'de olması nedeniyle kan kaybına neden olabilecek prenatal (*ikizden ikize, fetomaternal, intra veya transplasental), natal (ablasyo plasenta, plasenta previa) ya da postnatal (göbek, GİS, tetkik için fazla kan alınması) nedenlerle vücut demirinde azalmaya bağlı olarak anemi oluşabilir.

Kan kaybı, inek sütüne aşırı duyarlılık ve fazla miktarda inek sütü tüketimine bağlı gelişen intestinal inflamasyon sonucu da gelişebilir. İnek sütüne karşı hipersensitiviteye; inek sütündeki ısıya duyarlı bir protein olan β laktoglobulin sebep olur ve bu protein ısı ile denatüre edilerek etkisiz hale getirilebilir (46).

Oyun çocukluğu döneminde (bir-üç yaş) ana sorun aşırı süt tüketimidir. "Milkakolik sendrom" da denilen bu durum, sütün çocuğun açlığını oldukça kolay bir şekilde bastırması nedeniyle şişenin sonuna kadar içilmesiyle karakterizedir. Süt, diyetin büyük bir kısmını oluşturduğundan demirden zengin diğer besinlerin alımını engellemektedir.

DEA'nın kendisi de bağırsaktan kan kaybına neden olabilir. DEA olan çocukların %50 kadarında gaitada gizli kan pozitif olabilir (26). Bu durumdan enterositlerde demir içeren enzimlerin eksikliği ve oluşan eksüdatif enteropati sorumlu tutulmaktadır. Bu durum demir tedavisi ile düzeltilmektedir.

Demir eksikliği olan büyük çocuklarda kan kaybı da sebepler arasında düşünölmelidir. Gizli kan kaybı ile kronik DEA'ya yol açabilecek durumlar; parazitoz, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, intestinal duplikasyon, hemorajik telenjektazi, malabsorpsiyon sendromu, giardiazis, postenfeksiyöz enterit, kronik diyare ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır (31). Bazı bölgelerde kancalı kurt enfestasyonu (başlıca *Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*) demir eksikliğine neden olabilir (1).

Hemofili ve diğör herediter koagölasyon defektlerinde kanamalara bağılı olarak sıklıkla DEA gelişir (31). Adölesan kızlarda menstürel kan kaybı, demir ihtiyacının artmasına neden olmaktadır (54). Pulmoner hemosiderozis, akciğörlerde farkına varılmayan kanamalar yaparak demir tedavisinden sonra tekrarlayan DEA'ya neden olabilir.

e) Yiyeceklerdeki Demirin Yeterince Emilememesi: Yiyeceklerdeki demirin emilememesine neden olarak; malabsorpsiyonlar, çölyak hastalığı, uzamış ağır diyare, postgastrektomi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, *Helikobakter pilori* enfeksiyonu sayılabilir (55).

Helikobakter pilorinin hem vücuda giren demiri kendi yaşamı için kullanması hem de demirin hasta tarafından absorpsiyonunu engellemesi nedeniyle DEA'ya neden olduğı düşünölmektedir (56).

Pernisiyöz anemide %100 gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit gıdalardaki demirin emilimi için gereklidir. Bu nedenle pernisiyöz anemili hastalarda sıklıkla demir eksikliği de bulunabilir. Ayrıca pernisiyöz anemide B₁₂ vitamini tedavisi sırasında artan eritropoez, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. Kısacası, pernisiyöz anemili hastaların demir eksikliği yönünden de mutlaka araştırılması ve tedavilerinin yapılması gereklidir (57).

Tedaviye yanıt alınamayan anemili hastaların etiyolojik tanısında, çölyak hastalığı da mutlaka akılda tutulmalıdır. Serolojik tarama testleri kullanılıp intestinal mukoza biyopsisinden kaçınılmamalı, klasik özellikler göstermeyen, monosemptomatik çölyak olguları olabileceğı anımsanmalıdır. Çölyak hastalığı, çocuklukta en fazla görölen malabsorpsiyon nedenlerinden biridir. Çölyak hastalığı olan çocuklarda demir preparatları verilmeksizin yalnızca glutensiz diyetle demir eksikliğinin düzeltilebildiğı bildirilmiştir (58,59).

Kurşun, kobalt gibi maddeler demirin gastrointestinal absorpsiyonunu etkileyebilir. Bunlardan kurşun ciddi bir problemdir (60). Ateş ve enfeksiyon da demir emilimini baskılamaktadır (25).

Demir eksikliği vakalarında çoğunlukla bu nedenlerin kombinasyonu söz konusudur (50).

2.1.3. Klinik Bulgular

Demir eksikliği yalnızca anemi ile sonuçlanan bir hastalık değildir. Demir, birçok enzim sisteminde rol aldığı için demir eksikliğinde pek çok sistemik belirtiler ortaya çıkar (3,10). Anemi gelişmeden de doku enzimleri erken dönemde demir eksikliğinden etkilenir. Çocuklarda demir eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden farklılık göstermektedir. Özellikle anemi dışındaki etkileri ön plana çıkmaktadır.

DEA, klinik olarak asemptomatik veya semptomatik olabilir. DEA'da semptomlar spesifik değildir ve yavaş yavaş gelişir. Sadece depoların azaldığı hafif vakalarda herhangi bir klinik yakınma veya bulgu yoktur. Tanı genellikle rutin laboratuvar incelemesi sonrasında konulur. DEA semptomları, aneminin hangi hızla geliştiğine ve derecesine bağlıdır (5,31). Yavaş gelişen klinik durumlarda devreye giren adaptasyon mekanizmaları (artmış 2-3 difosfogliserat seviyesi gibi) sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerini (<7,0 g/dl) bile sadece huzursuzluk gibi az semptom vererek tolere edebilirler.

a) Deri ve Mukozalar: Hb düzeyi 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değer altındaysa ise deri ve mukozalarda solukluk belirginleşir. Kronik DEA'da hastaların %30'unda mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, tırnaklarda kolay kırılma olabilir (22,10). Glossit ve keliyozis, DEA için spesifik olmamakla birlikte sadece ağır anemilerde görülür (61).

b) Gastrointestinal Sistem: Anemide gastrointestinal işlev bozukluğu, atrofik glossit, disfaji, anoreksi, yutma güçlüğü, angular stomatit, tat alma bozukluğu, eksüdatif enteropati, mide asit sekresyonunda azalma ve pika görülebilir (3). %10-15 olguda hepatosplenomegali görülebilir (3,5,60). Mide asit sekresyonunda azalma bağırsaklardaki yağ, vitamin A, ksiloz ve demir emilimini bozar. İştahsızlık, sık rastlanılan bir bulgu olup hastada büyüme gelişme geriliğine yol açabilir (32).

Demir eksikliğinde hasta çamur, toprak, boya veya buz yemek isteyebilir. Bu semptomun kesin fizyopatolojisi bilinmemektedir. Kil GİS'te demiri bağlayarak demir eksikliğini artırır. Pikalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, en sık toprak (%85,9),

duvar sıvaları (%15,9), kömür (%9,3), taş parçaları-kum (%7,5) ve kil (%5,6) yendiği saptanmıştır. Vakaların %21'inin birden fazla madde yediği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada pikalı çocukların %57'sinde anemi, %76,6'sında demir eksikliği bulunurken, demir eksikliği ve aneminin ağırlığı ile pika süresi ve poliparazitöz arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (62).

c) Gözler: Konjunktival solukluk, mavi sklera görülebilir (63).

d) Bağışıklık Sistemi: Demir eksikliği olanlarda enfeksiyonlara eğilimin arttığı sıklıkla görülen bir durumdur (3). Demir içeren bir enzim olan myeloperoksidaz nötrofillerin bakterisidal işlevinde yer alır. Demir eksikliği olanlarda bakterisidal işlevin azaldığı ve invitro çalışmalarda demir ve demir içeren bileşiklerin T ve B lenfosit fonksiyonları ve fagositik sistem için gerekli olduğu gösterilmiştir (63). Buna karşın demir, bakterilerin çoğalması için gerekli olduğundan enfeksiyon sırasında demir eksikliğini, vücudun bir savunma mekanizması olarak bildiren çalışmalar da mevcuttur. Demir verilmesi ile 4-7 günde immünitenin, henüz Hb düzeyinde değişiklik olmadan düzeldiği tespit edilmiştir (32). Vakaların %10-15'inde, genellikle sık geçirilen enfeksiyonlara sekonder, splenomegali ve yaygın lenfadenopati görülmüştür (3).

e) Santral Sinir Sistemi (SSS): Demir eksikliğinde anemi gelişmeden önce merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma gama aminobutirik asit (GABA), dopamin, seratonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi ve fonksiyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini bozar (63). Demire bağımlı bir enzim olan monoamin oksidaz (MAO), santral sinir sisteminde nörokimyasal reaksiyonlarda hayati role sahiptir. DEA'da azalmış MAO düzeyi ile hastalardaki santral sinir sistemi bulguları arasında ilişki bulunmuştur (64). Beyinde demir en çok oligodendrositlerde bulunur. Miyelin sentezi için demir gereklidir. Demir eksikliği miyelinizasyonu bozarak santral iletim zamanını uzatır.

Demir tedavisi ile önemli hematolojik iyileşme olmadan önce davranış bozukluklarında iyileşme gözlenir. Ancak demir tedavisi ile anemi düzelse de kognitif fonksiyonlardaki değişiklikler, tam anlamıyla düzeltilememektedir (65). Yine, okul çağındaki çocuklarda DEA dikkat azalması, öğrenme ve matematik problemlerini çözmede zorluklara neden olabilir. Hızlı beyin büyümesiyle birlikte temel psikomotor becerilerin kazanıldığı süt çocukluğu döneminde demir eksikliği, zeka düzeyinde kalıcı geriliğe neden olabildiğinden demir eksikliğinin anemi öncesi dönemde tanınması ve önlenmesi esastır (31,39,66-68).

Katılma nöbetleri ile DEA arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbetli çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir (69).

f) Kas İskelet Sistemi: Hemogloblin konsantrasyonundaki azalmaya sekonder olarak oksijen miktarının azalması, buna karşın ihtiyacın artması fiziksel performansta azalmaya neden olmaktadır (70).

g) Dolaşım Sistemi: Anemi kardiyolojik sorunlara yol açan en sık ve en önemli nedenlerdendir. Ağır anemi kalp yetmezliğine yol açabilir (3). Bu konudan ileride ayrıntılı bahsedilecektir.

2.1.4. Tanı:

DEA'nın tanısı iyi bir öykü, fizik inceleme, tam kan sayımı, eritrosit indeks değerleri ve periferik kan yaymasının değerlendirilmesiyle konulabilir. Tablo 2'de DEA tanısı için gerekli testler belirtilmiştir.

Tanıda iki nokta üzerinde önemle durulması gerekir. Birincisi Hb'nin normal olması demir eksikliği olmadığını göstermez. İkincisi, aneminin varlığı demir eksikliğinin ileri dönemlerde olduğunu gösterir. Hemogloblin değerinin normal sınırlar içinde olduğu birçok hasta bulunmaktadır. Bu hastalarda Hb konsantrasyonu uygun bir demir preparatı verilmesinden sonra artar. Bu yüzden tedavi denemesi "anemi tanısının altın standardı" sayılmakta ve teşhise yönelik yüksek masrafların önlenmesine yardımcı olabilmektedir (31,71).

Laboratuvar Bulguları:

Demir eksikliğinde anemi ilerledikçe sırasıyla bir dizi hematolojik laboratuvar bulguları ortaya çıkar. DEA'nın gelişimi birbirini izleyen üç evreden oluşur (Şekil 3). Anemi, demir eksikliğinin geç bir bulgusudur (72).

DEA'nın Laboratuvar Bulgularının Aşamaları:

a) Prelatent Dönem:

Demir kaybı alımını aşarsa bu negatif demir dengesi ile öncelikle karaciğer ve kemik iliğindeki demir depoları azalır ve serum ferritin değerleri düşer (3). Ferritin, vücut depo demirini ve tek başına demir eksikliğini belirlemede %90'ın üzerinde doğru bilgi verir. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde ortalama ferritin düzeyi 35 ng/ml'dir. Demir eksikliğinde ilk bulgu, Hb ve serum demiri normal kalmasına karşın serum ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altına inmesidir (72,73). Demir depolarında azalma olurken eritrosit sayısı ve morfolojisi normaldir. Serum ferritin düzeyinin bir başka

göstergesi, kemik iliği aspirasyon yaymalarının demir boyaması ile değerlendirilmesidir. Ancak invaziv olduğundan rutin olarak yapılamamaktadır. Demir deposu azalırken, diyetle alınan demirin emiliminde ve demir bağlama kapasitesinde kompensatuvar artış olur.

b) Latent Dönem:

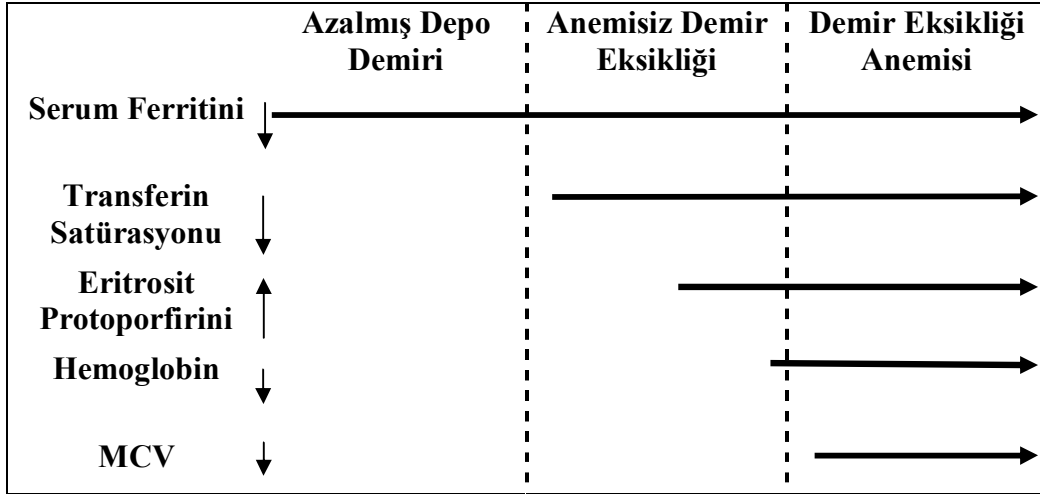
Hematokrit değerleri normaldir. Anemi olmaksızın demir eksikliğinin gelişmesi ile karakterizedir. Eritrosit sayısı ve yapıları henüz normaldir. Harcanan demir depoları eritroid ilik tarafından karşılanamaz durumdadır.

Transferrin saturasyonu %10-15 düzeylerine indiğinde Hb sentezi için gerekli olan demir azalacağından, serbest eritrosit protoporfirini (SEP) olarak adlandırılan Hem prekürsörleri artış gösterir (26,33). Ayrıca serum transferrin reseptör (sTfR) düzeyi de artar, kemik iliğinde demir deposu tükenir ve retikülosit-Hb miktarı azalır. Plazma Tf düzeyi artar, serum demiri düşer (<30 mikrogram/dl), serum demir bağlama kapasitesinde artış olur. Serum ferritin reseptör yoğunluğu ise yükselir.

c) Demir Eksikliği:

Depolarda ve kandaki demir eksikliği gelişmesi sonrası eritrosit yapımı bozularak Hb düzeyi düşer, eritrosit morfolojisi bozulur. Periferik kan yaymasında hipokrom mikrositer anemi oluşur. Hem oluşumu için gerekli olan demirdeki azalma nedeniyle serbest eritrosit protoporfirini olarak adlandırılan “hem” prekürsörleri artış gösterir. Bu değişiklikleri en iyi MCV (ortalama eritrosit hacmi), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini) ve MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) yaşa göre normal değerlerin altına düşerek yansıtır. RDW (eritrosit dağılım genişliği), DEA’da artmıştır ve diğer mikrositer anemilerin ayırıcı tanısında bu bulgu önem taşır (3). Düşük MCV’nin eşlik ettiği artmış RDW değerleri, demir eksikliği için iyi bir tarama yöntemi olabilir (26).

Retikülosit, DEA’da genellikle normal ya da azalmıştır. Anemi, kanama nedeniyle oluşmuşsa retikülosit %3-4’e çıkabilir (48). Nadiren trombositopeni, daha sıklıkla trombositoz görülebilir. Ağır DEA’daki kanamalar, trombositopeniye bağlanmıştır (74).



Şekil 3: Demir eksikliği anemisinin dönemleri

Tablo 2: Demir eksikliği anemisi tanısında gereken testler

1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
 - Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - a. MCV'de azalma
 - b. MCH'nin 27 pg altında olması
 - c. MCHC'nin %30'un altına düşmesi
2. Serbest eritrosit protoporfirinde artma
3. Serum ferritinde azalma
4. Serum demirinde azalma
 - a. Serum demir bağlama kapasitesinde artma
 - b. Satürasyonda (%16'nın altında) azalma
5. Terapotik demir tedavisine cevap
 - a. Tedaviyi takiben 5-10 gün arası retikülositoz
 - b. Retikülositozu takiben günde 0,25-0,4 g/dl Hb ve Hct'te %1 artış
6. Kemik iliği
 - a. Demir içeren eritroblast sayısının demir boyası ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk

2.1.5. Ayırıcı Tanı:

DEA'nın diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırt edilmesi gerekir. Bunların başında ülkemizde ikinci sıklıkta görülen β talasemi taşıyıcılığı (Talasemi minor) gelir. Talasemi minörde demir eksikliğinden farklı olarak RDW, SEP, ferritin, normal veya artmış; eritrosit sayısı normalin üstünde, serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi normaldir. Kesin tanı Hb elektroforezinde HbA₂ veya F'nin artmış olduğu belirlenerek konur (10,31,32). Demir tedavisine yanıtı ve HbA₂ düzeyi normal ailevi hipokrom mikrositer anemi vakalarında α talasemi taşıyıcılığı da araştırılmalıdır.

2.1.6. Tedavi

a) Demir Eksikliği Nedeninin Araştırılması: DEA, bir tanı değil sadece bir bulgudur. Bu nedenle anemide en uygun tedavi yönteminin seçimi için tanının kesin olarak belirlenmesi gerekir. Primer sebebin düzeltilmesi tedavinin ilk basamağıdır ve en az demir tedavisi kadar önemlidir (50). Bir çocukta anemi nedeni araştırılırken çeşitli yaşlarda sık görülen anemi nedenlerinin farklı olduğu göz önüne alınmalıdır. Demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılmadığı durumlarda, uygulanacak demir tedavisinden de bir yarar beklenmemelidir.

b) Beslenmenin Düzeltilmesi: İyi bir DEA tedavisi için demirden zengin yiyecekler diyetle arttırılmalıdır. Hastanın anemiye neden olan beslenme hatalarının düzeltilmesi gerekir (75). Diyetle kırmızı et, balık ve demir emilimini kolaylaştıran C vitamini içeren besinler tavsiye edilirken, demir emilimini bozan çay, fitat ve fosfat verilmemelidir (26,31,76,77).

c) Ailenin ve Hastanın Eğitimi: Hasta ve ailesine hastalık hakkında bilgi verilmeli ve hastalıktan korunma yolları öğretilmelidir.

d) Eksikliğin Tamamlanması: DEA tedavisinin, anemiyi düzeltmek ve boş olan demir depolarını normal düzeye getirmek gibi iki amacı vardır (3). Bu amaçla demir, oral veya parenteral yoldan verilebilir.

Oral Demir Tedavisi:

Etkin, emniyetli ve ekonomik olması, paranteral uygulamada görülen sistemik ve lokal reaksiyonların az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi tercih edilir (26). Oral demir tedavisinde en sık kullanılan demir tuzu Ferröz sülfat olmakla birlikte GİS üzerine yaptığı iritatif etkileri nedeniyle glukonat, fumarat gibi diğer ferröz demir tuzları da kullanılabilir. +2 Değerlikli demir tuzları, +3 değerlikli demir tuzlarına göre daha iyi emilirler (32). Hızlı etkinlik sağlaması ve ucuzluğunun yanısıra klinik ve laboratuvar

düzye toksisitenin saptanmaması nedeniyle çocuklarda DEA tedavisinde +2 değerkli demir kullanılması daha akılcı görünmektedir (3,31,32,78-82).

Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 3-6 mg/kg/gün, 2-4 bölünmüş dozda, aç karnına ve öğünler arasında 6-12 hafta verilmesi yeterlidir (32,83). Bazı besinler demirin emilmesini %50-65 oranında azaltır. Bu nedenle demir preparatlarının öğünler dışında alınması önerilir (3). Aşırı demir alımında demir depoları dolduktan sonra serbest demir toksik etkilere neden olabilir. Vücutta aşırı demir yüklenmesine neden olmamak için oral demir tedavisi beş aydan uzun süreli olmamalıdır (10,84).

Demir sülfatta elementer demir oranı %20, demir glukonatta %10-12'dir. 6 mg/kg/gün'den daha fazla verildiğinde emilim azalacağından ve GİS ile ilgili sorunlar çıkabileceğinden önerilmez (32). Hastanın Hb seviyesi yaşına göre normal düzye gelince demir preparatı depoların dolması amacı ile yaklaşık 4-8 hafta daha yarı dozda verilir. Oral demir tedavisine cevapsızlık halinde yapılması gerekenler tablo 3'de gösterilmiştir.

Hastaların %10-20'sinde demire bağı kusma, mide ve karın ağrısı gibi semptomlar genellikle demir ilacının alımından bir saat sonra ortaya çıkar. Bu durum ilacın yemekten hemen sonra alınması ile geçer veya azalır. Eğer semptomlar devam ederse doz miktarı azaltılır veya tablet, draje veya sıvı formüllerden diğesine geçilir. Bazı hastalarda diyare veya konstipasyon olabilir. Komplikasyonlar demir dozu ile ilişkili değildir (32,33).

Demir ilacı ile özellikle damla veya şurup kullanıldığında dişler geçici olarak siyaha boyanabilir (32,33). İlacı verirken dilin arkasına doğru verilmesi, sonrasında su içirilmesi dişlerin boyanmasını azaltacaktır (3,79). Yine ilacın alındığı dönemde çocukların gaytasının koyu renkte çıkacağı ailelere bildirilmelidir. Eğer anemi tedavisi sırasında hastada enfeksiyon gelişirse tedaviye enfeksiyon geçinceye kadar ara verilir.

Tablo 3: Oral demir tedavisine cevapsızlık halinde yapılması gerekenler

1. Ailenin preparatı düzenli verip vermediği sorulmalı.
2. Dozun yeterliliği kontrol edilmeli.
3. Preparatın etkili olup olmadığı kontrol edilmeli.
4. Persistan ya da bilinmeyen bir yerden kanama varlığı araştırılmalı.
5. Yanlış tanı olasılığı üzerinde düşünülmesi.
6. Absorbsiyonu etkileyen faktörler gözden geçirilmeli.

Parantral Demir Tedavisi:

Parenteral demir preparatları ile Hb değerinde yükselme, oral tedaviden hızlı değildir (31). Parenteral tedavide en çok demir dekstran tercih edilmektedir (26,32,48). İntramüsküler yolla verilen demire karşı ani alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Ateş, bulantı, kusma, flashing, titreme, ürtiker, lenfadenopati, artralji parenteral tedavide görülebilen yan etkilerdir. İlacın gluteal bölgeye derin enjeksiyonla yapılması önerilir. İğnenin yapıldığı yerde ağrı, renk değişikliği gibi lokal reaksiyonlar olabilir (26,32). İntravenöz demir preparatları, resüsitasyon malzemelerinin hazır olduğu sağlık kuruluşlarında, yakın monitörizasyonla verilmelidir. Tablo 4’de parenteral demir tedavisinin tercih edildiği durumlar belirtilmiştir.

Parenteral demir gereksinimi aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\frac{\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}}{100} \times \text{Kan Volümü (ml)} \times 3.4 \times 1.5$$

Sonuç mg olarak demir açığıdır. Bu miktar günaşırı olarak ve günlük maksimum doz 100 mg’ı geçmemek koşulu ile derin intramüsküler enjeksiyonla verilir (10).

DEA’da oral demir tedavisine hızlı yanıt alındığından komplikasyonsuz DEA’da eritrosit transfüzyonunun yeri yoktur. Transfüzyonun kar ve zararları iyi tartılmalıdır. Sadece, beklenen faydanın potansiyel risklerden daha fazla olacağı öngörülen hallerde transfüzyon tedavisine başlanmalıdır. Ancak ani kan kayıpları, Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken dekompanse KY, angina, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskemi gibi acil durumlarda eritrosit süspansiyonu 5-10 ml/kg 3-4 saat içinde vital

bulgular yakından izlenerek verilebilir (33,86). Tablo 5’te transfüzyon reaksiyonları belirtilmiştir.

Hipervolemi ve kardiyak dilatasyon varsa ağır anemiye hızla düzeltmek sakıncalıdır, her transfüzyonda yalnızca 2-3 ml/kg eritrosit verilir, hastanın kliniğine göre furosemid, nadiren digital kullanılabilir.

Tablo 4: Parenteral demir tedavisinin tercih edildiği durumlar

<ol style="list-style-type: none">1. Oral tedavinin tolere edilememesi.2. Sosyal nedenler (oral tedaviye uyum sağlanamaması).3. Aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlar.4. GİS’ten emilim bozukluğu.5. Total parenteral beslenme.6. Kronik kontrol edilemeyen kanama (herediter telenjiyektazi, menoraji, prostetik kalp kapakçıklarına bağlı kronik hemoglobinüri).
--

Tablo 5: Transfüzyon reaksiyonları

Reaksiyon	Akut (birkaç dakika veya saat içinde başlar)	Gecikmiş (birkaç gün veya yıl içinde başlar)
İmmun	Hemolitik Febril hemolitik olmayan Ürtikeryal Anafilaktik Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)	Alloimmün Hemolitik Trombosit refrakterliği GVHD İmmunomodülasyon
İmmun olmayan	Hemolitik Septik Dolaşım yüklenmesi Metabolik Koagülopati Hipotermi Sitrat toksisitesi Hiperkalemi Hipokalemi Embolik	Enfeksiyöz Bakteriyel Viral Parazitik Metabolik Demir yüklenmesi

2.1.7. Tedaviye Yanıt:

Ağır DEA'da kemik iliğinin demir tedavisine yanıtı 24. saatten önce ortaya çıkar. Hücre içi demir bağımlı enzimler aktive olur. Oral demir tedavisinin 2. günü kemik iliğinde eritroid hiperplazi başlaması ile retikülosit cevabı oluşur, 7. ve 8. günlerde maksimum düzeye ulaşır, daha sonra azalır. Orta ve hafif anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Mikrositoz, 3-4 ay gibi geç bir dönemde düzelir. Bu nedenle tedaviye yanıtın takibinde kullanılmaz (26,32,33,86). Demir tedavisine alınan yanıt tablo 6'da özetlenmiştir.

Çocuklarda DEA'nın oral veya parenteral demir tedavisine yanıtının izlenmesi gerekir. Hb'deki artış birinci haftadan sonra olmaktadır. Demir tedavisi ile Hb değerinde artış olması DEA için bir göstergedir (87,88). Efektif demir tedavisi sonucu retikülositozu takiben Hb 0,25-0,4 g/dl/gün, hematokrit ise günde %1 artar. Tedavinin başlangıcından 6-8 hafta sonra Hb düzeyi normale döner (10,26,37). Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlar. Klinik olarak gözlenen epitelyal bulgular süratle düzelmesine rağmen glossit ve kaşık tırnak gibi bulgular birkaç ayda düzelir (26,32,33,86).

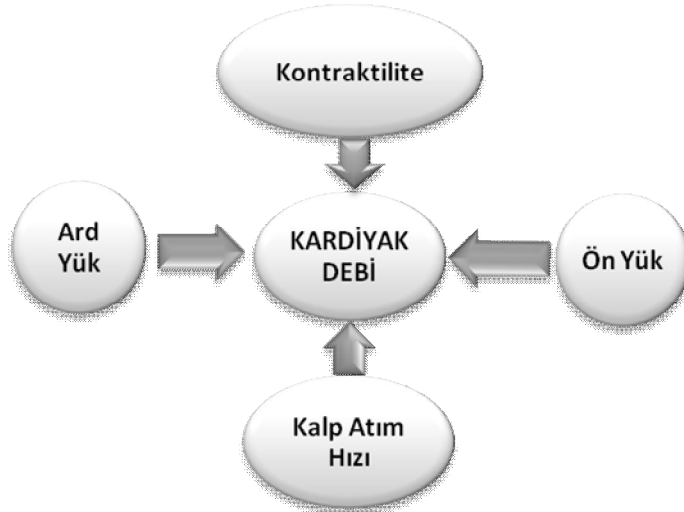
Tablo 6: Demir tedavisine yanıt

Süre	Yanıt
12-24 saat	İntrasellüler enzimlerin yerine konması İritabilite azalır İştah artar
36-48 saat	Kemik iliği yanıtı başlar Eritroid hiperplazi
48-72 saat	Retikülositoz başlar
4-30 gün	Hb artar
1-3 ay	Demir depolarının dolması

2.2. Kalp Yetmezliği

Kalbin, dokuların metabolik ihtiyaını karşılayacak miktardaki kanı kardiyak rezervleri kullanmadan perifere pompalayamaması ve oksijenizasyonu sağlayamaması durumudur (89). Bir hastalık olmaktan çok, pek çok hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan ve mutlak şekilde acil tedavi edilmesi gereken klinik bir tablodur.

Esas olarak etkilenen kardiyak debidir. Kardiyak debiyi belirleyen ön yük, ard yük, kalp kası kontraktilitesi ve kalp atım hızından bir ya da birkaçının bozulması KY'ne neden olur (şekil 4). Çocukluk çağında genellikle hem sol hem de sağ ventrikül yetmezliği birlikte görülür. Bu duruma konjestif kalp yetmezliği denir. KY miyokardı, perikardı, endokardı ya da büyük damarları ilgilendiren patolojik durumlardan kaynaklanabilir. Ancak çocukluk çağında KY'nin büyük çoğunluğu sol ventrikül fonksiyon bozuklukluğu sonucu gelişir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu diyastolik fonksiyon bozukluğu şeklinde olabileceği gibi sistolik fonksiyon bozukluğu şeklinde de olabilir. Sistolik fonksiyon bozukluğu ejeksiyon fraksiyonunun (EF) düşmesi (genellikle <%50) ve ventrikül boşalımının bozulması, diyastolik fonksiyon kusuru ise ventrikül dolumunun yetersiz olması olarak tanımlanır (90).



şekil 4: Kardiyak debiyi etkileyen faktörler

2.2.1. Kalp Yetmezliğinin Patofizyolojisi:

Önceki yıllarda KY patogenezinde başlıca hemodinamik değışiklikler, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar sorumlu tutulmuş, yetmezlik süreci kardiyorenal ve kardiyosirkülatuar mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. KY’de bilinen mekanizmalara yönelik klasik tedavilerle klinik tablonun düzeltilememesi ve kliniğin kötüleşmesine engel olunamaması patogenezinde nörohormonal ve inflamatuvar sitokinler gibi başka faktörlerin de rol aldığını düşündürmüştür. Yapılan çalışmalar, KY’nin nedenleri ne kadar farklı olursa olsun ortak patofizyolojik cevaba ve klinik tabloya yol açarak, kaskat şeklinde artarak devam eden, birden fazla nörohormonal yanıtı neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (91).

Miyokardın kasılma gücünün azalması sonucu atım hacmi azalır. Beyin ve kalp gibi vital organlara giden kan hacmi korunsa da deri, böbrek ve kaslara giden kan miktarında azalma olur. Glomerüler kan akımının azalması ile renin salınımı uyarılır. Azalmış kalp debisi, glomerüler basıncı düşürür, afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon olur. Renal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması antidiüretik hormon (ADH) ve aldesteron salınımını uyarır. Su ve tuz tutulumu ile kardiyak debi artırılır (92). Sempatik sistemin uyarılması ve artmış adrenerjik aktivite ile vazokonstriksiyon meydana gelir. Kalp hızı ve kalp kasının kontraktilesi artar. Sempatik aktivitenin artması, miyokarda hipertrofi gibi mekanizmalarla dolaşım dengesi sağlanmaya çalışılır.

Remodeling süreci kalp kasının kontraktilesi ve kompliyansında azalma sonucu oluşan, organizmanın lehine olduğu kadar aleyhine de olan fizyopatolojik olayları içeren bir süreçtir. Remodeling sürecindeki değışiklikler nörohormonal stimülasyona miyokard dokusunun verdiği yanıt ya da adaptasyon sonucu olan hücresel ve moleküler düzeydeki değışiklikler olarak tanımlanır (91,93). Remodeling sürecinden natriüretik peptitler, prostaglandinler (PGE₂ ve PGEI₂), nitrik oksit, anjiotensin II, endotelin ve aldesteron gibi biyoaktif ajanlar, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (İL-6) gibi sitokinler sorumludur. TNF ve İL-6 gibi sitokinler proinflamatuvar etkileri ile miyokard dokusunda hasara neden olmaktadır (94). Doku hasarı ve biyoaktif ajanların etkileri sonucu sol ventrikülde yeniden yapılanma gelişir (93).

Remodeling sürecinde doku düzeyinde ya da dolaşımında artmış olan norepinefrin, anjiotensin II, aldesteron, endotelin ve sitokinler miyokard hücrelerinin yapısını fetal fenotipe doğru kaydırarak miyokardın yeniden şekillenmesine ve miyosit

hipertrofisine neden olur. Fetal protein içeren hipertrofik miyositler kasılma/gevşeme kusurları göstererek, kompensasyon mekanizmalarının devam etmesine neden olur (93).

Sistolik disfonksiyon sonucunda yeterli atım volümünü sağlamak amacıyla adaptif bir mekanizma ile ventrikül kavitesi genişlemekte ve düşük kontraktıl fonksiyonla yeterli atım volümü sağlanmaya çalışılmaktadır. Sol ventriküldeki yeni yapılanma ile duvar gerilimi ve oksijen ihtiyacı artar, endokard dokusunun perfüzyonu bozulur (91). Remodeling sürecindeki değişiklikler tablo 7’de özetlenmiştir.

Remodeling süreci KY semptomları ortaya çıkmadan aylar hatta yıllar önce başlar ve semptomlar ortaya çıktıktan sonra da devam eder (90,93).

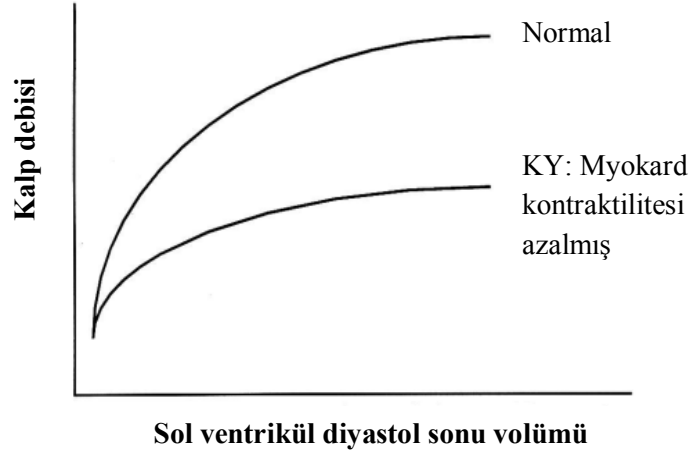
2.2.2. Kalp Yetmezliğinde Kompansatuvar Mekanizmalar:

Kalp debisini bozan bir nedenle karşılaşıldığında etiyolojiden bağımsız olarak kalp debisinin normal sınırlarda tutulması için kompensatuvar mekanizmalar devreye girer (89,95). Kompansatuvar mekanizmaların başlangıçta yararlı görünen etkileri ile kalp debisinde ve vital organlara giden kan akımında artma meydana gelir. Ancak olay kronikleştikçe kompensatuvar mekanizmaların istenmeyen yan etkilerinin de olduğu, kompensatuvar mekanizmaların kalbin ön yükünde ve ardyükünde artmaya, miyokardiyal hipertrofiye ve dilatasyona, taşikardiye, sıvı ve tuz birikimine, miyokard enerji tüketiminde artmaya, aritmilere ve ani ölüm sıklığında artmaya neden olduğu da bilinmektedir. Kalp debisinin normal sınırlarda tutulması üç kompensatuvar mekanizma ile sağlanmaya çalışılır (90).

Tablo 7: Remodeling sürecindeki değişiklikler

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

Frank-Starling Mekanizması: Su ve tuz tutulumuna bağlı volüm artışı diyastol sonu hacimde ve belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücü ile atım hacminde artmaya katkı sağlar. Diyastol sonu volüm artışı devam ettiğinde ise aktin ve miyozin miyoflamentlerinin birbirinden uzaklaşması kasılma gücünü azaltarak KY tablosunun ağırlaşmasına neden olur (Şekil 5).



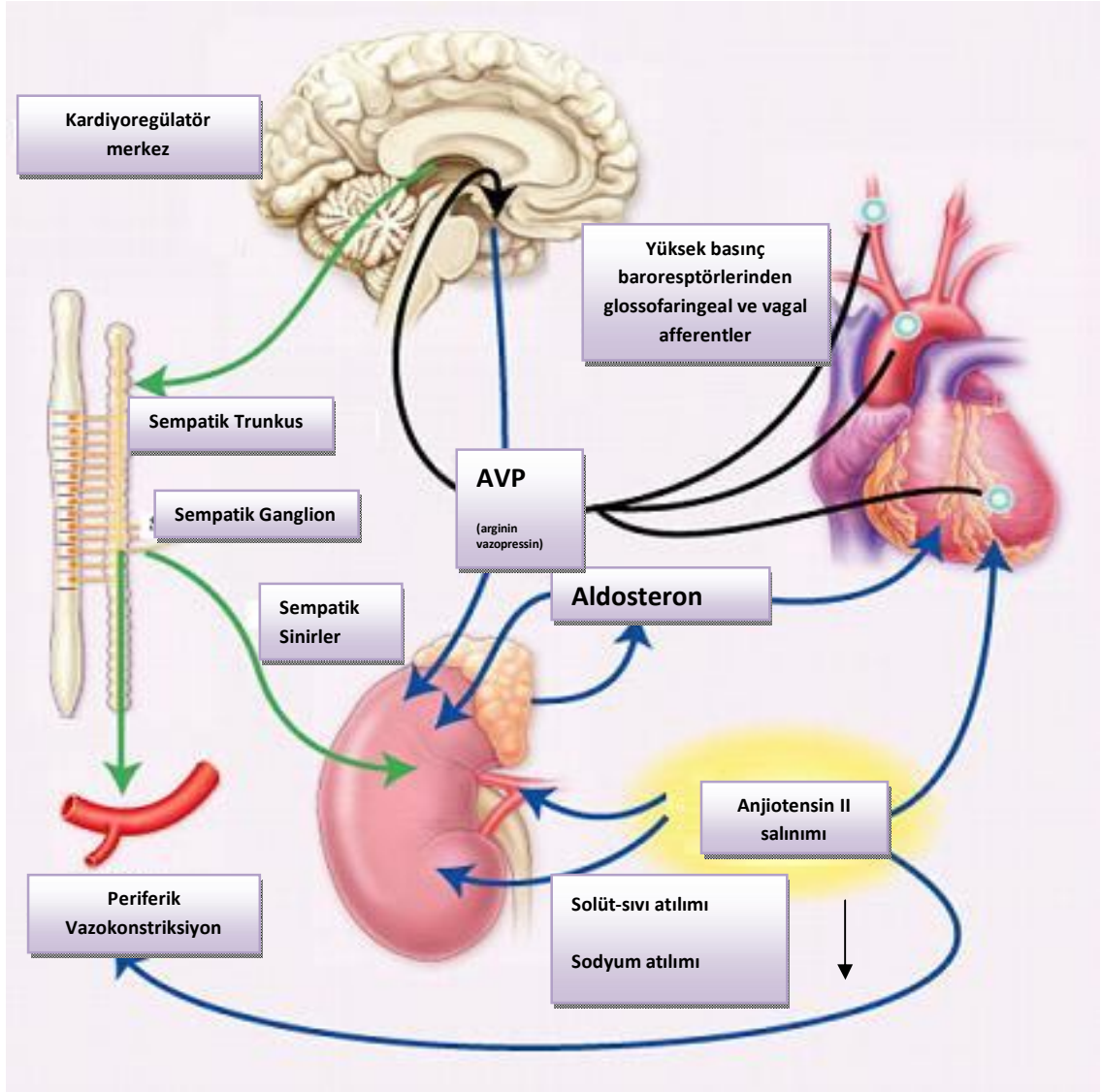
Şekil 5: Frank-Starling yasası

b) Ventrikül Hipertrofisi ve Dilatasyonu: Volüm ve basınç yükünün artışına kalbin yanıtı ventrikül dilatasyonu gelişimidir. Ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu başlangıçta atım volümünü arttırarak yararlı olurken, bir taraftan da miyokardın oksijen gereksinimini arttırarak kontraktilesini bozmakta ve kliniğin ağırlaşmasına neden olmaktadır.

c) Nörohormonal Mekanizmalar: Özellikle son 10 yıldaki deneysel ve klinik çalışmalar KY'nin nörohormonal aktivasyonda artış ile karakterize olduğunu göstermiştir. Nörohormonal aktivite artışı KY'nin semptomlarına ve progresyonuna katkıda bulunan patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (Şekil 6).

2.2.3. Kalp Yetmezliğinin Etyolojisi:

Çocuklarda KY etyolojisi ve patofizyolojisi erişkinlerden çok farklıdır. Erişkinlerde %60-70 oranında iskemik kalp hastalığına bağlı sistolik disfonksiyon en büyük grubu oluştururken, çocuklarda kalp yetmezliğinden daha çok konjenital kardiyak defektler sorumludur. Sistolik disfonksiyon küçük bir grubu oluşturur. Çocuklarda KY'nin nedenleri ile ilgili olarak çok çeşitli sınıflandırmalar ile karşılaşırız: Semptomların başlangıcına göre akut-kronik, kalp debisinin miktarına göre yüksek debili-düşük debili, önce bozulan ventriküler fonksiyona göre sistolik-diyastolik, tutulan ventriküle göre sol KY-sağ KY, altta yatan kalp hastalığının konjenital ya da edinsel olmasına ve değişik yaş gruplarına göre sınıflandırmalar yapılmıştır (90).



Şekil 6: Kalp yetmezliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler

KY'nin başlangıç yaşı yetmezliğin etyolojisi hakkında yol gösterici olabilir. Fetüste genellikle izole sağ KY görülür. Şiddetli KY fetal hidropsa neden olabilir. Soldan sağa şanta neden olan ventriküler septal defekt (VSD), atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent duktus arteriyozus (PDA), aorto pulmoner pencere gibi doğuştan hastalıklar süt çocukluğu döneminde KY'ye yol açar. Hipoplastik sol kalp sendromu, büyük arterlerin transpozisyonu, aort koarktasyonu, pulmoner venöz dönüş anomalileri ve trunkus arteriyozus süt çocukluğu döneminde KY'ye neden olan diğer konjenital kalp hastalıklarıdır.

Respiratuvar distres sendromu (RDS) olan prematüre bebeklerde PDA soldan sağı şanta yol açarak KY'ye neden olabilir. Yenidoğanın sistemik hastalıkları da kalp debisini doğrudan etkilemekte; hipoglisemi, hipokalsemi, elektrolit dengesizlikleri, sepsis ve asfiksi miyokard fonksiyonlarını bozarak KY'ye neden olmaktadır. Doğumdaki yüksek pulmoner vasküler direnç, sağ ventrikül basıncını yükselterek triküspit kapakta yetersizliğe ve KY'ye neden olabilmektedir. Polisitemi, yüksek vasküler direnç nedeniyle kardiyak debinin düşmesine neden olurken; anemi, yüksek debili KY oluşturmaktadır.

Kalp kası hastalıkları ventrikülde dilatasyon ve kalp kontraktilesinde azalma ile seyreder. Bu grupta idiyopatik, familyal, viral, toksik veya immün nedenli kardiyomiyopatiler, miyokarditler, koroner arterin konjenital anomalileri, uzun süreli sistemik hipertansiyon, hipertroidi, depo hastalıkları (özellikle pompe), fazla ve hızlı transfüzyon, kardiyak tümörler, vaskülitler sayılabilir. Kalp kası hastalıkları herhangi bir yaşta KY'ye neden olabilir. Tablo 8'de kardiyak debiyi etkileyen faktörlere göre kalp yetmezliği nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 8: Kardiyak debiyi etkileyen faktörlere göre kalp yetmezliği nedenleri

<p>A. Kardiyak debinin azaldığı durumlar</p> <p>1. Kalp kasının kasılmasına ilişkin bozukluklar İskemik kalp hastalığı Miyokard hastalıkları (miyokardit, kardiyomiyopati, bağ dokusu hastalıkları, metabolik hastalıklar)</p> <p>2. Ön yükün artması Sol-sağ şantlı doğumsal kalp hastalıkları Kapak yetersizlikleri Plasenta transfüzyonu Aşırı sıvı yüklenmesi ve böbrek yetmezliği</p> <p>3. Ard yükün artması Obstrüksiyon (aort stenozu, pulmoner stenoz, aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp, triküspit atrezisi, pulmoner venöz obstrüksiyon) Sistemik hipertansiyon</p> <p>4. Kalp atım hızında değişiklikler Taşikardi ve bradikardi</p> <p>B. Kardiyak debide azalma olmayan durumlar Anemi, hipoksi, hipertroidi</p>
--

Çocukluk çağı KY etyolojisinde en sık kullanılan sınıflandırma yaş grupları dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır. Fetüs, yenidoğan ve süt çocukluğunda başlıca KY nedeni doğumsal kalp hastalıkları iken daha büyük çocuklarda postoperatif kalp hastalıkları, edinsel kalp hastalıkları ve sistemik hastalıklar ilk sıralarda yer alır. Yaş gruplarına göre kalp yetmezliği nedenleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Yaş gruplarına göre kalp yetmezliği nedenleri

Fetal dönem

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

İlk 24 saat

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

İlk hafta

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

İlk iki ay

- 1. Yapısal anomaliler:** VSD, AVSD, PDA, trunkus arteriozus, aortopulmoner pencere, tek ventrikül, obstrüksiyonsuz total pulmoner venöz dönüş anomalisi (TPVDA), sol koroner arterin pulmoner arterden çıkması, sol taraf obstrüktif lezyonları

2. **Pulmoner anomali/kronik hipoksi:** Santral kaynaklı hipoventilasyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, bronkopulmoner displazi
3. **Kalp kası hastalıkları:** Kardiyomiyopati/endokardiyal fibroelastozis, miyokardit, pompe hastalığı
4. **Renal ve endokrin nedenler**

Geç süt çocukluğu dönemi

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

Çocukluk ve adölesan dönemi

Ameliyat edilmemiş doğumsal kalp hastalıkları

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

Ameliyat edilmiş doğumsal kalp hastalıkları

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

Kazanılmış kalp hastalıkları

İnfektif endokardit, romatizmal ateş, kollajen doku hastalıkları, sepsis, Kawasaki hastalığı, troid hastalıkları, böbrek yetmezliği, şiddetli hipertansiyon, nöromusküler hastalıklar

Konjenital sendromlar: Marfan, Noonan, Hurler sendromları

Pulmoner hipertansiyon: Kronik akciğer hastalığı ile birlikte ya da primer

2.2.4. Klinik Bulgular:

Çocuklarda KY semptomlarının nonspesifik olduğu bilinmektedir. Orta veya ileri KY'yi muayene ile saptamak nispeten kolaydır. Ancak hafif, asemptomatik KY'nin tanısını koymak zordur. KY'nin ilk bulgusu efor kapasitesinin kısıtlanması olup yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde; beslenirken yorulma, terleme, hırıltı, öksürük ve kilo alamama gibi nonspesifik şikayetlerle ortaya çıkar.

Kalp yetersizliğinin klinik bulguları; miyokard performans bozukluğu bulguları, pulmoner konjesyon bulguları ve sistemik venöz konjesyon bulguları olarak incelenir (Tablo 10).

1. Miyokard Performansında Bozulmaya Bağlı Bulgular:

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

b) Sinüzal Taşikardi: Taşikardi, sistemik perfüzyonun azalması halinde dokulara oksijen sağlamak, kalp debisini artırmak için artmış adrenerjik uyarı sonucu gelişen, adaptif bir mekanizmadır. Otonom sinir sisteminin uyarılması sonucu gelişir. Özellikle yenidoğanın artmış oksijen ihtiyacına yanıtı kalp hızını arttırmak şeklindedir. KY'de istirahatte kalp hızının süt çocuklarında 160/dk'nın, daha büyük çocuklarda 100/dk'nın üzerinde olması sıklıkla rastlanılan bir bulgudur.

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

d) Periferik Nabız ve Kan Basıncı Değişiklikleri: Sistemik vazokonstriksiyon sonucu sistemik kan akımının azalmasına bağlı olarak periferik nabızlar zayıf, ekstremiteler soğuk ve soluktur. Kan basıncı düşük olabilir. Kapiller dolum zamanının uzaması ve ekstremitelerde alacalı renk oluşması KY'nin diğer bulgularıdır.

e) Pulsus Paradoksus: Derin inspiriyum sırasında yükselmiş intrapulmoner basıncın ventrikül doluşu ve atım hacmini etkilemesi sonucu nabız basıncında azalma ile karakterizedir.

f) Pulsus Alternans: Periferik arterlerin değerlendirilmesinde bir kuvvetli bir zayıf nabız alınmasıdır. Ventrikül performans bozukluğu sonucu oluşur.

g) Büyüme Geriliği: Büyüme geriliği, sistemik kan akımının azalması sonucu bozulmuş doku perfüzyonu ve artmış oksijen ihtiyacından dolayı gelişir. KY'den dolayı solunum sıkıntısı oluşan hastanın beslenme bozukluğuna bağlı kalori alımı zorlaşır ve hastalarda artmış enerji tüketimi enerji ihtiyacını da artırır.

h) Terleme: Terleme, KY'li çocuklarda artmış adrenerjik aktivasyon sonucu görülür ve bütün vücudu ilgilendirmekle birlikte başta daha fazladır.

2. Pulmoner Konjesyon Bulguları:

a) Takipne: KY'nin artması sonucu alveol ve bronşiollede ödem meydana gelir. İntersitisyel pulmoner ödem sonucu akciğer esnekliğinin azalması ve refleks mekanizmaların uyarılmasına bağlı olarak hızlı ve yüzeysel solunum görülür. Bu durumda akciğerleri havalandırmak için artan negatif plevral basınç interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur.

b) Wheezing: Bronşial venlerdeki basınç artışı ile oluşan bronşial mukoza ödemi ve sekresyon artışı sonucu hışıltılı solunum oluşur. Bronşiolit, pnömoni ya da astım ile karışabilir.

c) Ral: İntersitisyel sıvının alveollere transüstasyonu ile gelişir. KY'de rallerin duyulması kliniğin ciddi olduğunu gösterir.

d) Siyanoz: Akciğer konjesyonunda oksijen akımının azalmasına bağlı santral siyanoz, uzamış dolaşım zamanı nedeniyle dokularda fazla oksijen tutulması sonucu periferik siyanoz meydana gelir.

e) Efor Dispnesi ve Paroksizmal Noktürnal Dispne: Süt çocukları ve yenidoğanlarda beslenme sırasında çabuk yorulma, büyük çocuklarda efor kapasitesinin kısıtlanması, sol ventrikül performansının iyi olmadığını gösterir.

f) Öksürük: Bronşial mukoza ödemeine bağlı olarak kronik kuru bir öksürük görülebilir. Fiziksel aktivite ve yatar pozisyonda öksürük daha da artar.

3. Sistemik Venöz Konjesyon Bulguları:

a) Hepatomegali: Sistemik venöz konjesyonun en sık bulgusudur. Karaciğerde konjesyon kan hacmi ve vazomotor tonustaki artma sonucunda görülür. Triküspit yetersizliğinde karaciğer üzerinde sistolik pulsasyon alınabilir. Süt çocuklarında uzun süren KY hepatik konjesyona neden olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sarılığa neden olabilir. Bu tabloya kardiyak siroz denilir.

b) Venöz Dolgunluk: Sistemik venöz basınçtaki artış sonucu gelişir. Boyunlarının kısa olması nedeniyle süt çocuklarında güçlkle fark edilir. Bu nedenle el sırtındaki venlere bakılmalıdır.

c) Periferik Ödem: Kapiller basıncın artışı ile oluşur. Süt çocuklarında seyrek rastlanılan bir bulgudur. Fasiyal ödem, periferik ödemden daha sık görülür. Asit ve anazarka hali nadirdir. Konstrüktif perikard hastalığı veya miyokard fonksiyonundaki aşırı bozulma ödeme yol açabilir. Aşırı sıvı birikiminde hidrotoraks ve/veya hidroperikardiyum görülebilir.

Tablo 10: Kalp yetmezliğinde görülen klinik bulgular

Miyokard performansında bozulmaya bağlı bulgular	Akciğer konjesyonuna bağlı bulgular	Sistemik venöz konjesyona bağlı bulgular
Kardiyomegali Sinüzal taşikardi S3 ve/veya S4 duyulması Periferik nabızların zayıf alınması Kapiller doluş uzaması Soğuk ve soluk ekstremiteler Pulsus paradoksus Pulsus alternans Büyüme geriliği Terleme	Takipne Hışıltı Ral Öksürük Siyanoz Efor dispnesi Paroksizmal noktürnal dispne	Hepatomegali Boyun venlerinde dolgunluk Periferik ödem Sarılık Asit

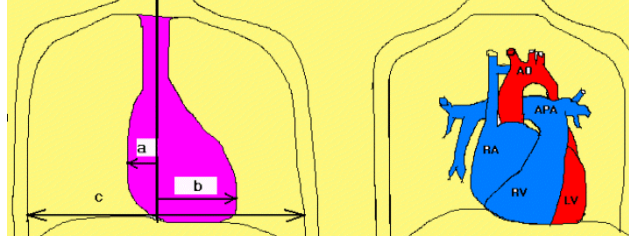
2.2.5. Kalp Yetmezliğinin Tanısı:

KY'nin tanısı dikkatli öykü, detaylı fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri ile konulur. Klinik bulgular hastanın yaşı, kalp hastalığının etyolojisi, etkilenen kalp boşluğu, kardiyak performanstaki bozukluğun gelişme hızı ve yaygınlığına bağlı olarak değişir.

Öyküde süt çocukluğunda takipne, beslenme güçlüğü, kilo alamama, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, huzursuzluk, aşırı terleme, zorlu solunum, öksürük vardır. Çocukluk ve adölesan dönemde erişkinlere benzer şekilde yorgunluk, egzersiz intoleransı, iştahsızlık, dispne ve öksürük gibi semptomlar görülür.

Laboratuvar Bulguları:

a) Telekardiyogafi: Telekardiyogafide kalp gölgesinin büyümesi kardiyomegali olarak tanımlanır. Kalp gölgesi büyüklüğü KTO hesaplanarak ölçülür. KTO'nun yenidoğan döneminde 0,60'tan büyük, süt çocukluğu döneminde 0,55'ten büyük, süt çocukluğu döneminden sonra 0,50'den büyük olması kardiyomegali olarak değerlendirilir (96). Şekil 7' de KTO hesaplaması gösterilmiştir.



Şekil 7: KTO hesaplaması

Telekardiyografi kalp büyüklüğüne ek olarak pulmoner konjesyon hakkında da bilgi verir. KY'de pulmoner venler dilatedir ve sınırları düzensizdir. Kerley A ve B çizgileri intersitisyel ödemi gösterir. Plevral effüzyon görülebilir. Ayrıca perikardiyal alanda sıvı birikmesine ait çadır kalp görünümü olabilir.

b) Elektrokardiyografi (EKG): KY için spesifik EKG bulgusu olmadığından EKG'nin tanıdaki yeri kısıtlıdır. KY'nin nedenini saptamada EKG'den yararlanılabilir. Neden disritmi ise tipini belirlemede yardımcı olur. Miyokardit eşlik ediyorsa EKG'de voltaj düşüklüğü ve ST-T değişiklikleri gözlenir (97).

c) Ekokardiyografi: EKO, kalbin anatomisi, kapak lezyonları ve miyokardın işlevsel yeteneği hakkında güvenilir bilgi veren, noninvaziv bir tekniktir. Doppler ekokardiyografik inceleme ile şantlar, kapaklardaki darlıklar ve yetersizlikler görüntülenebilmektedir. M mode ekokardiyografik inceleme ile ventrikülün fraksiyonel kısalma (FS), EF, sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi değerlendirilmektedir.

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

e) Diğer Laboratuvar İncelemeleri: Kan gazı incelemesinde, hafif KY'de takipne nedeniyle respiratuvar alkaloz görülürken, ağır KY'de ağır pulmoner konjesyona bağlı azalmış ventilasyon-perfüzyon oranı nedeni ile parsiyel oksijen basıncı düşer ve hafif asidemi görülebilir. Serum elektrolitleri genelde normaldir. KY'de sıvı retansiyonu nedeniyle dilüsyonel hiponatremi ve hipokloremi görülebilir. Respiratuvar asidozu kompanse etmek için böbreklerden bikarbonat üretimi artabilir. İdrar miktarı azalır ve dansitesi artar.

2.2.6. Evrelendirme:

KY'nin klinik bulguları şiddetine göre evrelendirilmekte, erişkinlerde NYHA klasifikasyonu kullanılmaktadır. Çocuklarda ise kardiyak fizyoloji ve fonksiyonel kapasiteleri ile KY'ye yanıtlarındaki farklılıklar nedeniyle NYHA klasifikasyonu kullanılmadığı için alternatif sınıflandırmalar geliştirilmiştir (98). Connolly ve arkadaşları kronik KY olan çocuklarda kullanılmak üzere 'New York University Pediatric Heart Failure Index' (NYUPHFI) sınıflamasını geliştirmişlerdir (99).

Çocuklarda KY'yi evrelendirmek için 2001 yılında Ross ve arkadaşları 'Ross skoru' olarak adlandırılan bir klasifikasyon önermişlerdir. Ross ve arkadaşları tarafından önerilen skor, Reithmann tarafından modifiye edilmiştir (98). Modifiye Ross skorlama sistemi Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından kabul edilmiştir (100). Adölesan çocuklarda kullanılacak NYHA klasifikasyonu Tablo 11'de, Ross skorlaması ise Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11: NYHA klasifikasyonu

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

Tablo 12: Ross kalp yetmezliği skorlaması

Skor	0	1	2
Öykü			
Terleme	Başta	Aktif iken baş ve vücutta	İstirahatte baş ve vücutta
Takipne	Nadir	Genellikle	Sık
Fizik muayene			
Solunum	Normal	Retraksiyon	Dispne
Sol. hızı/dk			
0-1 yaş	<50	50-60	>60
1-6 yaş	<35	35-45	>45
7-10 yaş	<25	25-35	>35
11-14 yaş	<18	18-28	>28
Kalp hızı/dk			
0-1 yaş	<160	160-170	>170
1-6 yaş	<105	105-115	>115
7-10 yaş	<90	90-100	>100
Karaciğer büyüklüğü	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

2.2.7. Kalp Yetmezliği Tedavisi:

Kalp yetmezliği tedavisi KY'yi oluşturan primer hastalığın tedavisi ve semptomatik tedavi olmak üzere iki grupta incelenir (97). KY tanısı alan hasta yoğun bakım ünitesine alınarak hemen tedaviye başlanmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

1. Primer Hastalığın Tedavisi:

KY'ye neden olan anemi, hipertroidi, böbrek yetmezliği, hipervolemi, enfeksiyon, hipertansiyon, perikardiyal efüzyon, akut romatizmal ateş (ARA) ve özellikle yenidoğanlarda hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi altta yatan hastalıkların veya kolaylaştırıcı faktörlerin tedavisi ile KY tablosunun düzelmesi hedeflenir. Tablo 13'te kalp yetmezliğini provoke eden durumlar özetlenmiştir.

Tablo 13: Kalp yetmezliğini provoke eden durumlar

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

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

a) İlaç Dışı Tedaviler: Hastaların aktiviteleri kısıtlanarak oksijen tüketimleri ve oksijen ihtiyaçları azaltılabilir. Böylece kalbin yükü azaltılmaya çalışılır. Ağır vakalarda baş ve göğsün yüksekte tutulması ile pulmoner konjesyon azaltılabilir. Büyük çocuklarda sistemik venöz konjesyon belirtileri varsa tuz ve su kısıtlaması yapılabilir. KY olan vakalarda arteriyel oksijen saturasyonu azalmış olduğundan oksijen verilmesi semptomatik iyileşmeyi sağlayabilir.

Özellikle süt çocukluğu döneminde beslenmede güçlük nedeniyle günlük kalori alımı azalacağından artmış metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde kalori desteğinin sağlanması gerekir. Akut dönemde artmış solunum eforu vardır ve beslenmeye aspirasyon riski nedeniyle ara verilmelidir.

b) Farmakolojik Tedavi: Çocuklarda KY tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu erişkinlerden elde edilen bilgilere dayanır. Çocuklarda altta yatan kalp hastalığı ve ilaçların farmakokinetiği erişkinlerden farklıdır. KY tedavisinde dijital glikozidleri, diüretikler, vazodilatör ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Beta reseptör blokerleri, beta bloker özellik yanında periferik dilatasyon etkisi olan ilaçlar, endotelin antagonistleri, arginin, vazopressin antagonistleri, nötral endopeptitaz inhibitörleri ve inotropik ilaçların KY tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.3. Natriüretik Peptitler:

Kalbin endokrin bir fonksiyona sahip olabileceği tezi, 1981 yılında De Bold'un sıçanların atriyal ekstrelerinin intravenöz uygulamalarının natriürece yol açmasının gösterilmesiyle doğmuştur (101). Elde edilen bu peptite ANP denilmiştir. Böylece kalp ile böbrek arasında olduğu düşünülen humoral bağlantı ile ilgili ilk kez somut bir delil elde edilmiştir. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği görüşüne ivme kazandırmıştır (102).

Natriüretik peptitler kan basıncının, elektrolit dengesinin ve sıvı volümünün regülasyonunda rol oynayan bir hormon ailesi olup, atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP), beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP), D tipi/dendroaspis natriüretik peptit (DNP) ve ürodilantin olmak üzere beş tip natriüretik peptit tanımlanmıştır (103).

a) Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP): 28 aminoasitli polipeptittir. Geni 1. kromozomda lokalizedir. Esas olarak atriyal dokuda üretilmektedir. Az miktarda da olsa ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerde salınmaktadır. ANP geninin aktivasyonu yavaştır. Atriyal kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halinde bulunur. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofi durumlarında ventrikülden sentezlenir (103). Damar içi volüm artışı sonucu atriyal duvar geriliminin artması ile ANP sentezi uyarılır (104,105). Uyarıdan sonra hızla dolaşıma verilir. Bununla beraber arjinin, vazopressin, katekolaminler gibi hormonlar da ANP salınımını direkt olarak uyarabilir.

b) Beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP): 32 aminosit içeren bir polipeptittir. BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun kısa kolunun distal kısmındadır (106). BNP kodlayan genin hemen hemen tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir. Ancak en yüksek kalp dokusunda bulunmaktadır. Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup başlıca KY'de artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Salınım için asıl uyarıcı volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışıdır (13-19).

c) C Tipi Natriüretik Peptit (CNP): SSS'de, hipofiz anterior lobunda, böbreklerde ve vasküler endotelial hücrelerde salgınır. CNP'nin kardiyak fonksiyonlara etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. KY'li hastalarda yükselmediği saptanmıştır. CNP vasküler dokular üzerine antiproliferatif ve vazodilatör etkiye sahip olan bir parakrin faktör olarak davranır (107).

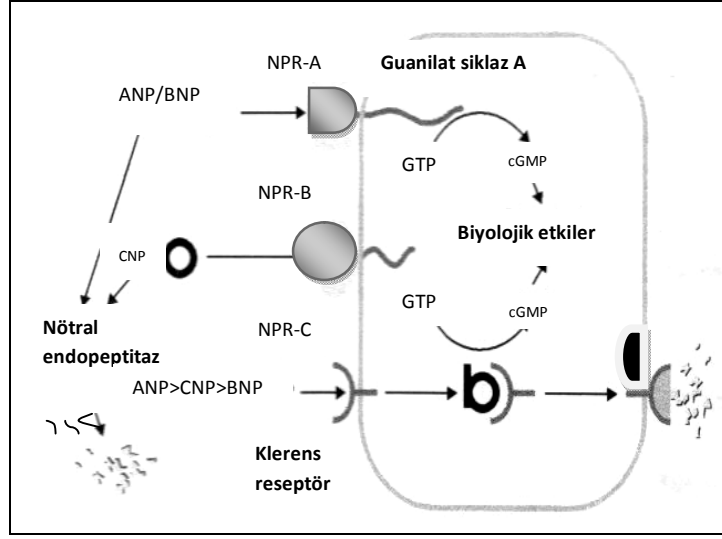
2.3.2. Fizyolojik Etkiler:

Natriüretik peptitler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyon yaparlar. Kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Ayrıca Renin anjiotensin aldesteron sistemini (RAAS) inhibe ettikleri, merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri olduğu ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azalttıkları da gösterilmiştir (106).

Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerüllerde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstrüksiyonu yaparak glomerüler filtrasyon hızını arttırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırlar. Aynı zamanda renin, anjiotensin II ve aldesteron düzeylerini baskırlar.

Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler olan natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B) üzerinden gösterirler. A ve B tipi reseptörler transmembranöz proteinlerdir. Guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede cGMP düzeyini arttırlar. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanarak etkisini göstermektedir. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir (13,106).

Natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C) ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz. NPR-C'nin natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinde görev almadığı düşünülür. Natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde 'natriüretik klerens reseptörü' olarak rol aldığı, böylece plazma natriüretik peptitlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. NPR-C lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptit yıkımında rol alır. ANP'nin NPR-C'ye afinitesi BNP'den daha yüksektir (13,14,106,107) (Şekil 9).



Şekil 9: Natriüretik peptitler ve reseptörleri (GTP: guanilat trifosfat)

Natriüretik peptitleri yıkan başka bir mekanizma ise nötral endopeptitazlardır. Nötral endopeptitazlar akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeylerde bulunur. Natriüretik peptitlerdeki yüzük yapısının disülfid bağını kırarak aktivitesini bozarlar (13,14,106,107). Bu enzime en yüksek afiniteyi CNP gösterir, onu ANP ve BNP izler. Nötral endopeptitaz aracılıklı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yoldur. Bu durum BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasını açıklar.

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

ANP 3 dk, BNP 20 dk, NT-proBNP 2 saat yarı ömre sahiptir. Natriüretik peptitlerin serum düzeylerinin ölçümü için standardize edilmiş bir ölçüm metodu bulunmadığından, sonuçlar tahlil metodu ve kontrol popülasyonun yapısına göre değişkenlik göstermekte, metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılıklar görülmektedir (13,14,15,106).

2.3.3. B Tipi/Beyin Natriüretik Peptit (BNP)

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için bu ismi almıştır (106). Oysa devam eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu, miyokarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (103). Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup; BNP KY'de artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Salınım için asıl uyaran volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışıdır (13-19). Ancak artmış duvar gerilimi pek çok hastalığın ortak paydasıdır. Bu nedenle diğer natriüretik peptitlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir (108). Ayrıca beyin ve amniyonda da sentezlenmektedir. ANP'nin aksine salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. BNP, kalpte öncü pro-BNP olarak ani salınımlar şeklinde üretilir. BNP regülasyonu gen ekspresyonu düzeyinde düzenlenir. Uygun uyaran ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve parakrin etki ile miyositlerden ardışık olarak salgılanır (13,14).

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne kadar katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Atriyum miyositindeki BNP düzeyinin ventrikül miyositindekinden daha fazla olduğu ancak ventriküllerin kitlesi daha fazla olduğu için ventriküllerden salgılanan miktarın toplamda daha fazla olduğu gösterilmiştir (13,106,109).

Miyositler içinde preproBNP olarak 134 aminoasitten oluşan prekürsör polipeptit olarak sentezlenir. Ventrikül duvar geriliminin artması ile preproBNP'nin N-terminal kısmından 26 aminoasit ayrılarak proBNP oluşur. ProANP'nin aksine ProBNP sekretuar granüller içinde paketlenmez ve az miktarda depolanır. Bu yüzden BNP'nin sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Peptit sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. BNP gen aktivasyonu ANP'den daha hızlıdır. Salgılanan proBNP membran bağımlı serin proteaz ile aktif hormon olan BNP (32 aminoasit) ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye (76 aminoasit) parçalanır (19,106) (Şekil 10).



Şekil 10: NT-proBNP ve BNP'nin sentezi ve salınımı

BNP yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile pulmoner kapiller basınçtaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. BNP'nin dolaşımdaki düzeyinin hızlı dalgalanmalar göstermediği ve sirkadiyen ritmin minimal olduğu bildirilmiştir (13,110). İnaktif form olan NT-proBNP'nin yarı ömrünün daha uzun olması, kararlı bir serum düzeyine sahip olması, gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi NT-proBNP düzeyinin ölçümünü BNP'nin ölçümünden kolay kılmaktadır (19,110,111). NT-proBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmaktadır. BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler Tablo 14'te verilmiştir (112).

BNP, pro-BNP ve NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay yöntemiyle ölçülebilirler. Farklı yöntemlerle BNP ve NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonları ölçülmeye çalışılmış ancak en iyi metod için bile ortak bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Tablo 14: BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri

Özellik	BNP	NT-proBNP
Moleküler ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Hacim	32 aa	76 aa
Aktivite	Biyoaktif	İnaktif
Plazma düzeyi (ort)	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5-50.3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Akut değişikliklere yanıt	<ANP	<BNP
Hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 sa	Yaklaşık 12 sa
Yaşla artış	+	++++
Kalp yetmezliği tanısı için onaylanan cutoff değeri (Erişkinler için)	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri:

Fizyolojik etkilerini diğer polipeptitlerle ortak olan ve 17 aminoasit içeren yüzük yapısı ile gösterir. BNP potent diüretik, natriüretik, vazorelaksan peptid olarak bilinir. Hipotansiyon yapar. BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir (106,113,114). Tablo 15'de BNP'nin fizyolojik etkileri özetlenmiştir (112-114).

Sağlıklı çocuklarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin çocukluk çağı boyunca sabit kaldığı bilinmektedir (15,20). Koch ve arkadaşları (115) yenidoğan döneminde BNP düzeyinin en yüksek seviyede olduğunu, ilk haftadan sonra dramatik olarak düştüğünü, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise kızlarda BNP düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yaştaki her 10 yıl artışın BNP konsantrasyonunda 1.4 kat artışla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Yaşla birlikte NT-proBNP düzeyinin artması azalmış renal klerense bağlanmıştır (115,116). Mir ve arkadaşlarının (20) yapmış oldukları bir çalışmada yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen sağlıklı çocuklarda NT-proBNP düzeyinin yaşa bağlı anlamlı değişiklik göstermediği saptanmıştır. Perinatal dönemde

oluşan çeşitli hemodinamik değişiklikler NT-proBNP düzeyini değiştirmektedir. Çalışmalarda serum NT-proBNP düzeyinin doğumla birlikte yükseldiği, birkaç gün sonra erişkin dönemdeki düzeyine indiği gösterilmiştir (111,115,117,118).

Erişkinlerde yapılan çalışmalar plazma NT-proBNP düzeyinin, sol ventrikülün kompliyansının azalmasına ve yaşla birlikte azalan renal klerense bağlı olarak arttığını göstermiştir (116,117,119-121). NT-proBNP'nin 2. dekattan sonra daha yüksek seyrettiği bilinmektedir. Kadınlarda 2. dekattan sonra artışa geçen seks steroidlerinin bu farkta etkili olduğu düşünülmektedir (115,117,119-121).

Tablo 15: BNP'nin fizyolojik etkileri

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

2.3.5. BNP ve NT-proBNP'nin Tanı Amaçlı Kullanımı:

BNP ve NT-proBNP sadece kardiyak nedenli hastalıklarda değil kardiyak fonksiyonları etkileyen kalp dışı nedenlere bağlı olarak da artar. Özellikle erişkin kardiyolojide daha yaygın olmak üzere BNP ve NT-proBNP düzeyi, KY yanısıra çeşitli hastalık durumlarında tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (18). Tablo 16'da BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar, Tablo 17'de ise NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları belirtilmiştir (18).

Tablo 16: BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar

Sıvı volümünün artması: Renal yetmezlik
Asitli hepatik siroz
Primer aldosteronizm
Peptitlerin azalmış renal klerensi: Renal yetmezlik
Peptit üretimini arttıran durumlar: Tümörden ektopik üretim
Tiroid hastalıkları
Hipoksi
Glukokortikoid fazlalığı

Tablo 17: NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları

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

2.3.6. Kalp Yetmezliğinde BNP ve NT-ProBNP

ANP'den farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu durum BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptitlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Randomize bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda RAAS aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptit düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik evrede ve KY gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptitin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir.

Erişkin KY'li hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin ventrikül disfonksiyonunun şiddetiyle doğru orantılı olduğu, serum düzeylerinin KY tedavisinin izleminde ve prognoz tahmininde iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (17,20,21,122-125). Erişkinlerde yapılmış bir çalışmada KY'li hastalarda iyi bir KY tedavisi ile yetmezlik stabil hale geldikten sonra sol ventrikül yükü ve duvar geriliminin azalmasına bağlı olarak yüksek olan BNP ve NT-proBNP düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (119). Kaan ve arkadaşlarının (126) çalışmasında ekokardiyografik inceleme yapılan ve eş zamanlı BNP düzeyine bakılan olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış olup, BNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek (328 pg/ml karşılık 30 pg/ml, $p<0.001$) bulunmuştur. KY tedavisinde NT-proBNP düzeyini tayin ederek düzeye göre verilecek tedavi seçeneğinin klasik tedavilerden daha üstün olduğu bildirilmiştir (124).

Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma düzeyleri paraleldir. Ancak kalp yetmezliğinde NT-proBNP'nin BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda arttığı, BNP'ye göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. (16,17,125,127). Seino ve arkadaşlarının (17) KY tanısı alan erişkin hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada, NT-proBNP düzeyindeki artışın BNP'ye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.

NYHA klasifikasyonuna göre sınıflandırılan erişkin hastaların BNP ve NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında evre arttıkça NT-proBNP düzeyindeki artışın BNP'ye göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (17). KY tanısı ile takip edilen erişkin hastalardan yatırılarak izlenen veya eksitus olan olguların NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiş, NT-proBNP düzeylerinin prognoz ve klinik izlemde iyi bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (125).

Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar; klinik olarak KY tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda da serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20,128). Çocuklarda yapılmış bir çalışmada Ross klasifikasyonu ile NT-proBNP düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (20). Nasser ve arkadaşları (128) miyokardit veya kardiyomiyopati çocuklarda persistan sol ventrikül disfonksiyonu tanısında NT-proBNP'nin güvenilir bir belirteç olduğunu, NT-proBNP düzeyinin EKO ve klinik skor ile uyumlu olduğunu rapor etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda KY nedeni ile sevk edilen hastaların ancak %25-50'sinde KY saptanmıştır (129). Bu durum hastaların %50'sinin KY'li olmamasına rağmen KY'li gibi tedavi edildiği anlamına gelmektedir. Özellikle erişkinlerde NT-proBNP'nin solunum sıkıntısının kardiyak kökenli nedenleri ile solunum sistemi kökenli nedenleri arasında ayırıcı tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir. Kalp hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olan çocuk hastalarda serum BNP ve NT-proBNP düzeylerinin akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Koulouri ve arkadaşları (130) dispne, takipne, nazal akıntı, retraksiyon gibi respiratuvar hastalığın objektif bulguları ile başvuran, pnömoni, bronşiolit, astım gibi tanılar alan 51 çocuk hastada serum BNP düzeylerinin KY'ye bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bulguları ortak olan ancak tedavileri farklı olan bu iki klinik tablonun hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan serum BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ölçümü ile ayırt edilebileceği öngörülmüştür.

BNP ve NT-proBNP düzeyleri KY olmayan kardiyak patolojilerin tanı ve izleminde de çalışılmıştır. Mir ve arkadaşları (131) belirgin soldan sağa şantı olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yükselmiş olduğunu, VSD, PDA gibi yüksek basınçlı şantı olan hastaların, ASD (Atriyal Septal Defekt) gibi düşük basınçlı şantı olan hastalardan daha yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir.

Kunii ve arkadaşları (132) da VSD'lilerde ASD'lilerden daha yüksek BNP düzeyleri saptamışlardır. Muta ve arkadaşları (133) ASD'li hastalarda yüksek buldukları ANP ve BNP düzeylerinin defektin transkateter kapatılmasından 3 ay sonra yavaş yavaş kontrol grubundaki çocukların değerlerine indiğini göstermişlerdir. Puddy ve arkadaşları (134) prematür bebeklerde BNP düzeylerini çalışarak BNP'nin PDA olanlar ile olmayanların ayırt edilmesinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, BNP ve NT-proBNP KY'nin erken tanısında, tedavisinde ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir nörohormonal belirteçtir. KY'nin erken evrelerde tanı ve tedavisinin, klinik KY'nin ortaya çıkmasını durdurabileceği ya da geciktirebileceği anlaşıldıkça, BNP ve NT-proBNP'nin tanısal açıdan önemi daha da ivme kazanacaktır.

2.3.7. Anemiye Sekonder Kalp Yetmezliği, BNP ve NT-proBNP

Aneminin kardiyovasküler sistemi ve hemodinamiyi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Anemide oluşan kardiyovasküler değişikliklerin temeli dokulara oksijen taşınmasını arttırmaya yönelik adaptasyon mekanizmalarıdır (135) (şekil 11). Tablo 18’de anemi varlığında oluşan kompensasyon mekanizmaları özetlenmiştir.

Hafif ve orta derecede aneminin normal kardiyovasküler sistem üzerine hissedilebilir etkisi yoktur. Daha şiddetli anemi ise yüksek debiye bağlı yapısal değişikliğe neden olur. Dokulara kan akımını arttırmaya yönelik debi artışı; ard yük azalması, ön yük, kontraktilite ve kalp hızında artış sonucu oluşur. Ard yükün azalmasından sorumlu mekanizma, kan viskozitesinin azalması ve vazodilatasyon nedeniyle periferik vasküler direncin düşmesidir (135). Vazodilatasyondan sorumlu mekanizma nitrik oksit artışıdır. Nitrik oksit artışı KY’de aneminin ödem patogenezinde de rol almasına neden olur (136). Hemoglobin düzeyinin düşük olması sonucu, nitrik oksit inhibisyonu azalır ve yaygın vazodilatasyon meydana gelir. Bu durumda kan basıncı düşer ve nörohormonal aktivasyon, sıvı ve tuz tutulumu artar. Böylece olayların oluşumu kısır döngü haline gelir.

Anemi, RAAS ve vazopressin düzeyinde artışa neden olarak su ve tuz tutulumuna yol açar ve ön yük artar. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hem kalp hızını hem de kontraktiliteyi arttırarak kardiyak debide artışa yol açar. Bu kompensatuvar mekanizmalar kardiyak iş yükü ve sol ventrikül hipertrofinde artışla sonuçlanır. Kalp debisinde artış, sistemik dirençte azalma, miyokard hipertrofisi ve fibrozis sıklıkla anemiye eşlik eder (135).

Kardiyak açıdan normal olan anemili bir hastada bile sadece eritroid kitle volümünün azalması ile ilişkili olarak KY gelişebilmektedir. Uzun süre devam edici nitelikte olan eritroid anormallikler kronik süreçte kardiyak hasara neden olabilmektedir. Anemide uzun dönemde hemodinamik değişimler kardiyomegali ve sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır. Ek kardiyak anomali yoksa anemi bağlantılı sol ventriküler hipertrofinin tedavisi ile geri dönebileceği kabul edilmektedir (137).

Altta yatan anatomik kardiyak problemi olan hastalarda anemi geliştiğinde kalp sorunu presipite olmakta ve kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalarak KY dekompanze hale gelebilmektedir.

Literatürde anemik çocuklarda serum NT-proBNP düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Erişkin anemili hastalarda NT-proBNP'nin serum düzeyi ile Hb konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (138). Aneminin KY'den bağımsız olarak tek başına yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri ile ilişkili bir faktör olduğu iddia edilmekte, BNP ve NT-proBNP düzeylerinin anemik olan hastalarda anemik olmayanlara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (138,139).

Tablo 18: Anemi varlığında oluşan kompanzasyon mekanizmaları

<p>1. Hemodinamik olmayan faktörler</p> <p>Eritropoetin üretimi artar</p> <p>Dokulara oksijen aktarımı artar</p> <p>Hb-oksijen disosiasyon eğrisi sağa kayar</p> <p>2. Hemodinamik faktörler</p> <p>Damar direnci ve viskozitesi azalır</p> <p>Hipoksiye bağlı vazodilatasyon</p> <p>Kardiyak debi ve kalp hızı artışı</p> <p>Nitrik oksit aktivite artışı</p> <p>Anjiogenez stimülasyonu</p>

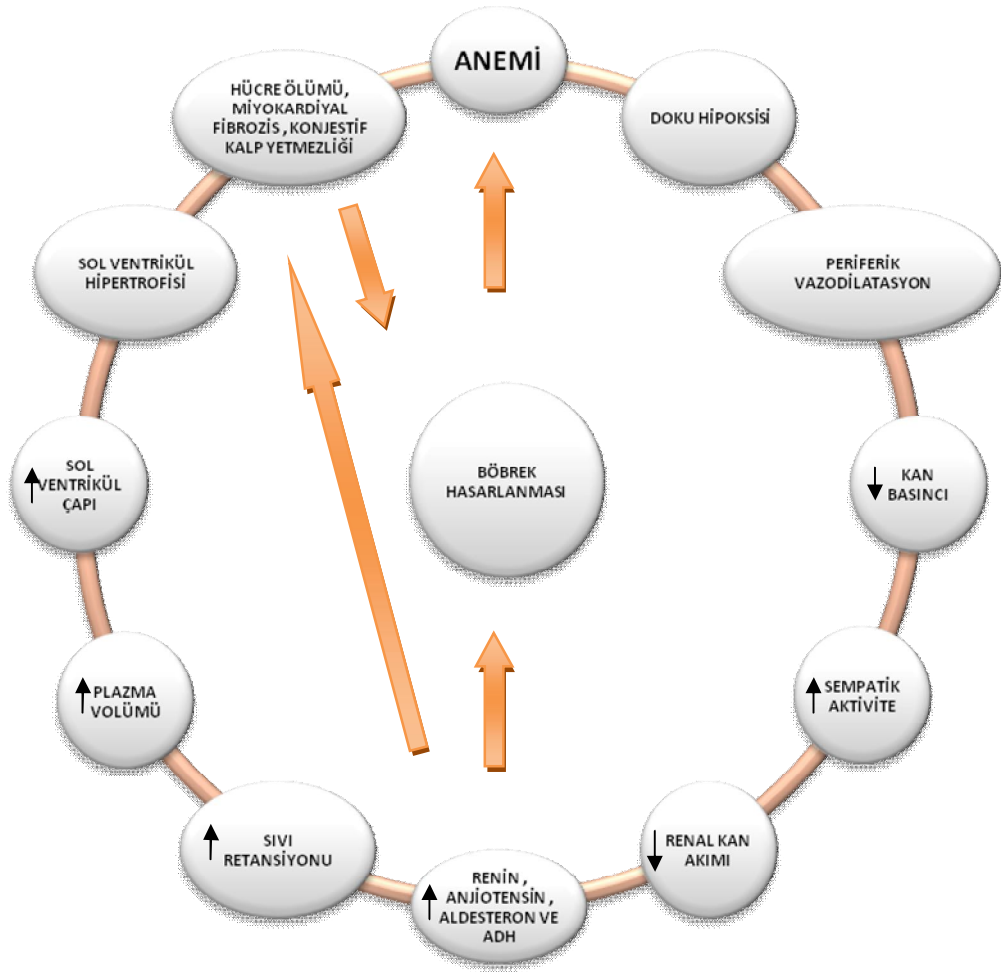
Anemili hastalarda azalmış oksijen taşıma kapasitesine eşlik eden doku hipoksisinin ve periferel vazodilatasyonun kardiyorenal kompanzatuvar mekanizmaları aktive etmek için yeterli olabileceği ve NT-proBNP'nin salınımında da artmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür (138). Hipoksiye sekonder olarak kardiyovasküler kompanzasyon mekanizmaları devreye girerek kardiyak atım hacminde artış, taşikardi, kardiyak hipertrofi, KY, derin anemide tüm kardiyak odaklarda duyulan üfürüm gibi bulgular ortaya çıkabilir.

Semptomlar aneminin gelişme hızına ve altta yatan kardiyolojik soruna göre değişir. Hemoglobin 7 g/dl'nin üzerindeyken kompanzasyon mekanizmaları etkili olduğundan semptomlar nadirdir. Hemoglobin düzeyi 5 g/dl'nin altına düştüğünde taşikardi, S3, S4 duyulabilir, kalp dilatasyonu ve sistolik üfürüm sıklıkla saptanır (140). Ağır anemilerde ya da altta yatan kalp hastalığı olanlarda dispne, galo ritmi bulunabilir. KY'ye bağlı hepatomegali gelişebilir. Telekardiyogafide kardiyomegali izlenir (3).

Anemiye taşikardinin eşlik etmesi artmış sempatik aktivite ve hipoksi ile ilişkili olarak uyarılan kemoreseptörler ile açıklanmaktadır.

Anemi, KY'de sık görülen bir durumdur ve semptomların kötüleşmesine neden olur. KY olan hastalarda saptanan düşük hematokrit değeri eritroid kitlede azalma (gerçek anemi) nedeniyle veya plazma volümü artışı (hemodilüsyon) nedeniyle olabilmektedir. Hemodilüsyona bağlı bile olsa anemisi olan yetmezlikli hastaların prognozunun daha kötü olduğu kabul edilmektedir (141). KY olan çocuk hastaların yaklaşık yarısında anemi saptanmaktadır. Aneminin şiddeti ile KY şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Anemi KY'de sıklıkla rastlanılan bir durum olsa bile bunun primer KY'den kaynaklanan bir durum mu yoksa KY'ye sıklıkla eşlik eden diğer sorunlardan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca aneminin kendisi de KY'ye neden olabilmektedir. KY olan hastalarda aneminin başlıca nedenleri yetersiz beslenme, sağ kalp yetmezliğinin neden olduğu pasif konjesyona bağlı oluşan malabsorbsiyon, eşlik eden renal yetmezlik ve buna bağlı düşük eritropoetin düzeyleri ve kemik iliği depresyonudur. KY sürecinde salınan TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler ve bunların neden olduğu inflamasyonla birlikte eritropoetin direnci ve hematopoezin süpresyonu, hemopoetik hücre proliferasyonunu bozan ACE inhibitörlerinin direkt etkisi, aspirin kullanımı ve artmış plazma volümü ile paralel hemodilüsyondur. Kardiyovasküler sistem hastalarının tedavisinde kullanılan antiartimik, antihipertansif, antiagregan, vazodilatör, antikoagülan, diüretik ilaçlar, hematolojik toksisite ile anemiye neden olabilmektedir (142-144).

Erişkinlerde anemisi olan KY'li hastaların anemisi olmayanlara göre daha kötü prognoza sahip oldukları ortaya konulmuştur. Aneminin KY'li hastalarda mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu tezi öne sürülmüştür (138).



Şekil 11: Aneminin kalp ve böbrek yetmezliğine yol açma mekanizması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mayıs 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2010/53 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların ve sağlıklı çocukların ailelerinden yazılı onam formu alındı.

1. Vaka seçimi:

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri polikliniğine başvuran ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda DEA tanısı alan, herhangi bir enfeksiyonu ve sistemik hastalığı bulunmayan, yaşları 10 ay ile 204 ay arasında değişen 96 çocuk hasta alındı (grup-1 ve grup-2). Sistemik bir hastalığı bulunmayan 42 sağlıklı çocuk (grup-3) kontrol grubu olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının hasta numaraları ve sosyodemografik özelliklerini içeren veriler EK-1'de verilmiştir.

DEA tanısı alan fakat, son 1 ay içinde enfeksiyon geçirenler, muayene sırasında akut enfeksiyonu ya da sistemik hastalığı tespit edilenler, kronik hastalık öyküsü olanlar, önceden ya da çalışmanın yapıldığı sırada demir tedavisi alanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

DEA tanısı; hastaların tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit, demir, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu değerlendirilerek konuldu.

Hastaların tam kan değerleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerlerle (Tablo 1) karşılaştırıldı ve bu değerlerin -2 SD altında olması hali DEA olarak kabul edildi. Hastaların demir düzeyi ve total demir bağlama kapasitesi ölçüldü ve demir değeri, total demir bağlama kapasitesine bölünüp 100 ile çarpılarak transferrin satürasyon yüzdesi hesaplandı. Transferrin satürasyonunun %16'nın altında olması DEA lehine yorumlandı.

2. Klinik değerlendirme:

Çalışmaya alınan tüm olguların detaylı anamnezleri alınıp sistemik ve kardiyak muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaş, boy, ağırlık, nabız, tansiyon, satürasyon, tam kan değerleri, demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyon oranı, NT-proBNP değerleri ve EKO verileri kaydedildi. Grup-1 ve grup-2 için hazırlanan değerlendirme formu EK 2'de, grup-3 için hazırlanan değerlendirme formu EK 3'de verilmiştir. Çocukların kilo, boy, nabız, tansiyon, satürasyon ölçümleri pediatri poliklinik hemşiresi tarafından yapıldı.

Oral demir tedavisi alan grup 1: 22 kız ve 27 erkek; eritrosit transfüzyonu yapılan grup 2: 11 kız ve 6 erkek hastadan oluşuyordu. Kontrol grubu yaş ve cinsiyetleri benzer özellik gösteren, kronik hastalığı bulunmayan, tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi normal olan 26 kız ve 16 erkek sağlıklı çocuktan oluşuyordu.

Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ross klasifikasyonu kullanılarak gruplandırıldı. Hastaların terleme, takipne, solunum sayısı, kalp hızı, solunum şekli ve hepatomegali varlığı değerlendirilerek hastalara 0, 1, 2 puan verildi. Herbir parametre için aldığı puan toplanarak Ross skoru elde edildi. Ross skoru 0-4 puan arasında olanlar grup 1, 5-8 puan arasında olanlar grup 2, 9-12 puan arasında olanlar ise grup 3 olarak adlandırıldı. Hastaların Ross klasifikasyonu yapılırken ekokardiyografik verileri ve NT-proBNP düzeyleri bilinmiyordu.

DEA tanısı alan hastalar fizik muayene bulguları baz alınarak KY açısından değerlendirildi. KY bulguları olmayan hastalara 6 mg/kg/gün 2 dozda olacak şekilde oral demir tedavisi başlandı. Aileler DEA hakkında bilgilendirildi. Diyetle alınan besinlerden etkilenmemesi için demir preparatlarının öğünlerden 2 saat önce ya da sonra, mümkünse meyve suları ile birlikte kullanılması önerildi. Hastalar 4-6 aylık oral demir tedavisi sonrasında tam kan sayımı, periferik yayma, demir, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu ile yeniden değerlendirildi. Oral demir tedavisi

sonrasında anemisi düzelmiş, yaşa ve cinsiyete göre laboratuvar değerleri normal değerlere ulaşmış olan hastalardan tedavi sonrası NT-proBNP için periferik kan örneği alındı. Hastaların tedavi sonrası ekokardiyografik incelemesi aynı pediatrik kardioloji uzmanı tarafından yapılarak kayıtları tutuldu. Oral demir tedavisi sonrasında anemisinde düzelme olmayan hastalar, tedaviye uyumsuzluk, kanama, malabsorbsiyon ve hemoglobinopatiler açısından tekrar değerlendirilmek üzere pediatrik hematoloji polikliniğine yönlendirildi ve gerekli önerilerde bulunularak çalışmadan çıkarıldı.

DEA tanısı alan hastalara eritrosit transfüzyonu tedavisine yaşa göre kalp hızı normal değerleri baz alınarak taşikardi mevcudiyetinde ve takipne, hepatomegali gibi diğer fizik muayene bulgularına dayanılarak karar verildi. Transfüzyon yapılması planlanan hastalara transfüzyon öncesi ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve NT-proBNP için periferik kan örneği alındı. Transfüzyon; 5-10 cc/kg eritrosit süspansiyonu intravenöz yol ile 4 saat infüzyon şeklinde, hastalar monitörize edilerek herhangi bir komplikasyon gelişmeden gerçekleştirildi. Transfüzyon yapılan hastalar 1 hafta sonra yeniden değerlendirilerek kan transfüzyonu sonrası tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi ölçüldü, ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve NT-proBNP için kan örneği alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 30 tanesinin oral demir tedavisi sonrasında kontrol tam kan sayımı, demir ve demir bağlama kapasitesinin normal değerlere ulaşmadığı tespit edildi. Bu hastaların ailesi ile görüşülüp detaylı bilgi alındı. Bu hastalardan 6 tanesinin adölesan dönemde olduğu ve kilo alımından korktukları için ilaçları kullanmadıkları öğrenildi. 5 tanesinin aileleri tarafından tedavilerinin önemsenmediği, 2 tanesinin ise hastanın ilacı içmekte zorlandığı için ilaçların düzenli kullanılmadığı ve tedavide başarısızlık olduğu öğrenildi. Bu hastalar oral demir tedavisine uyumsuz olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 17 tanesinin oral demir tedavisi sonrasında ilaçlarını düzenli kullanmasına rağmen kontrol tam kan sayımının, demir ve demir bağlama kapasitesinin yaşa ve cinsiyete göre normal değerlere ulaşmadığı tespit edildi. Hastalar ileri tetkik ve tedavi amaçlı pediatrik hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Bu hastaların 2 tanesinde çölyak hastalığı, 1 tanesinde talasemi taşıyıcılığı, 1 tanesinde VWF eksikliği tespit edildi. Bir adölesan hastada düzensiz adet kanaması olduğundan pediatrik endokrinoloji tarafından oral kontraseptif tedavisi başlandı. Oral kontraseptifler NT-proBNP düzeylerini etkilediğinden hasta çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar İnceleme:

Analiz Metodları:

NT-proBNP: Oral demir tedavisi başlanan ve eritrosit transfüzyonu yapılan hastalardan tedavi öncesi ve sonrası ile 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.

Tam kan sayımı: Oral demir tedavisi başlanan, eritrosit transfüzyonu yapılan hastalardan tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubu hastalardan en az 8 saat açlık sonrası sabah 8 ile 10 arasında tam kan sayımı için 2 cc EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alınarak aynı gün hastanemiz hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter marka LH 780 model cihaz ile çalışıldı.

Demir, total demir bağlama kapasitesi: Oral demir tedavisi başlanan, eritrosit transfüzyonu yapılan hastalardan tedavi öncesi ve sonrası ve kontrol grubu hastalardan en az 8 saat açlık sonrası sabah 8 ile 10 arasında 3 cc düz tüpe venöz kan örneği alınarak aynı gün hastanemiz biyokimya laboratuvarında Abbott marka Aeroset model cihaz ile çalışıldı.

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

Ekokardiyografik değerlendirme: Oral demir tedavisi başlanan, eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ve kontrol grubunun ekokardiyografik incelemeleri aynı pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından yapılarak kayıtları tutuldu. Vivid 7 Pro marka ekokardiyografi cihazı ile tüm hasta ve kontrol hastalarının standart 2 boyutlu, M-Mode, renkli ve Doppler ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Parasternal uzun eksende sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları, duvar kalınlıkları, sol atriyum ve aorta çapları M-Mode ekokardiyografi ile ölçülerek ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları hesaplandı. Mitral kapak diyastolik E ve A velositesi pulsed Doppler ile ölçülerek E/A oranı her hasta için hesaplandı. Ölçümler ardışık üç ölçümün ortalaması alınarak yapıldı.

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

4. BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Polikliniği'nde DEA tanısı alan, yaşları 10 ay ile 204 ay arasında değişen 96 hasta (grup 1 ve 2) alındı. Enfeksiyonu veya sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran, yaşları 24 ay ile 168 ay arasında değişen, enfeksiyonu ve sistemik hastalığı bulunmayan 42 sağlıklı çocuk (grup 3) kontrol grubu olarak belirlendi. 96 hastadan çalışma kriterlerini karşılamayan; demir tedavisine uyumsuz, düzenli ilaç kullanmasına rağmen tam kan değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal düzeylere ulaşmayan veya kontrole gelmeyen 30 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak hasta grubu 66 (grup 1: 49; grup 2: 17) kontrol grubu ise (grup 3) 42 hastadan oluşuyordu.

Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı:

Grup 1, 22 (%44,9) kız, 27 (%55,1) erkek; Grup 2, 11 (%64,7) kız, 6 (%35,3) erkek hastadan oluşuyordu. Grup 3 ise 26 (%61,9) kız, 16 (%38,1) erkek sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Çalışmaya alınan hasta gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,177$).

Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımı:

Hasta grubunun yaş ortalaması $74,9\pm 70,7$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $81,7\pm 37,7$ ay bulundu. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,570$) (Tablo 19). Grup 1 ve grup 2'nin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,01$) (Tablo 20).

Tablo 19: Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı

		Yaş (ay)	
Grup	n	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	p
Hasta	66	$74,9\pm 70,7$ 36 (10-204)	0,570
Kontrol	42	$81,7\pm 37,7$ 72 (24-168)	

Tablo 20: Grup 1 ve grup 2'nin yaş dağılımı

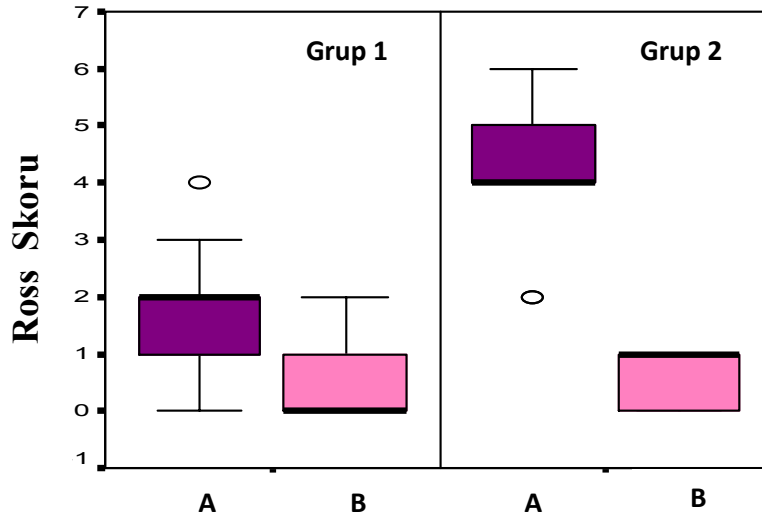
		Yaş (ay)	
Grup	n	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	p
1	49	$61,95\pm 67,25$ 32 (10-204)	0,01
2	17	$112,35\pm 16,78$ 132 (10-180)	

Hasta Gruplarının Ross Skorlaması:

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi Ross skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $1,67 \pm 1,02$ ve $4,35 \pm 1,2$; $p=0,0001$). Grup 1 ve 2'nin tedavi sonrası Ross skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $0,51 \pm 0,58$ ve $0,52 \pm 0,51$; $p=0,904$). Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ross skorları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 21). Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ross skoruna göre dağılımı şekil 12'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Hasta gruplarının Ross skorlaması

		Tedavi Öncesi Ross Skoru	Tedavi Sonrası Ross Skoru	
Grup	n	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	p
1	49	$1,67 \pm 1,02$ 2 (0-4)	$0,51 \pm 0,58$ 0 (0-2)	0,0001
2	17	$4,35 \pm 1,2$ 4 (2-6)	$0,52 \pm 0,51$ 1 (0-1)	0,0001
p		0,0001	0,904	



Şekil 12: Hasta gruplarının Ross skoruna göre dağılımı (A: Tedavi öncesi B: Tedavi sonrası)

Hasta Gruplarının Nabız Değerleri:

Hasta gruplarının tedavi öncesi nabız değerleri incelendiğinde grup 1'deki hastaların tedavi öncesi nabız ortalaması $109,26 \pm 14,70$ /dk; grup 2'deki hastaların nabız ortalaması $127,76 \pm 20,78$ /dk olarak bulundu. Tedavi sonrası ise sırası ile $102,59 \pm 10,35$ /dk ve $100,94 \pm 15,42$ /dk bulundu. Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 22). Tedavi öncesi grup 1 ve grup 2'nin nabız değerleri arasındaki fark, iki grubun yaşlarının farklı olması nedeniyle dikkate alınmadı. Tedavi sonrası ise gruplar arası farkın kaybolduğu görüldü (Şekil 13), (Tablo 22).

Tablo 22: Hasta gruplarının nabız değerleri

		Tedavi Öncesi Nabız Sayısı/Dk	Tedavi Sonrası Nabız Sayısı/Dk	
Grup	n	Ortalama\pmSD Ortanca (Min-Max)	Ortalama\pmSD Ortanca (Min-Max)	p
1	49	$109,26 \pm 14,70$ 112 (76-142)	$102,59 \pm 10,35$ 103 (80-119)	0,0001
2	17	$127,76 \pm 20,78$ 120 (100-166)	$100,94 \pm 15,42$ 95 (87-137)	0,0001
p		0,0001	0,622	

Grup 3'ün nabız ortalaması $96,52 \pm 12,24$ olarak hesaplandı. Grup 2 ve 3'ün tedavi öncesi nabız değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$). Tedavi sonrası ise istatistiksel farkın kaybolduğu görüldü ($p=0,250$) (Tablo 23).

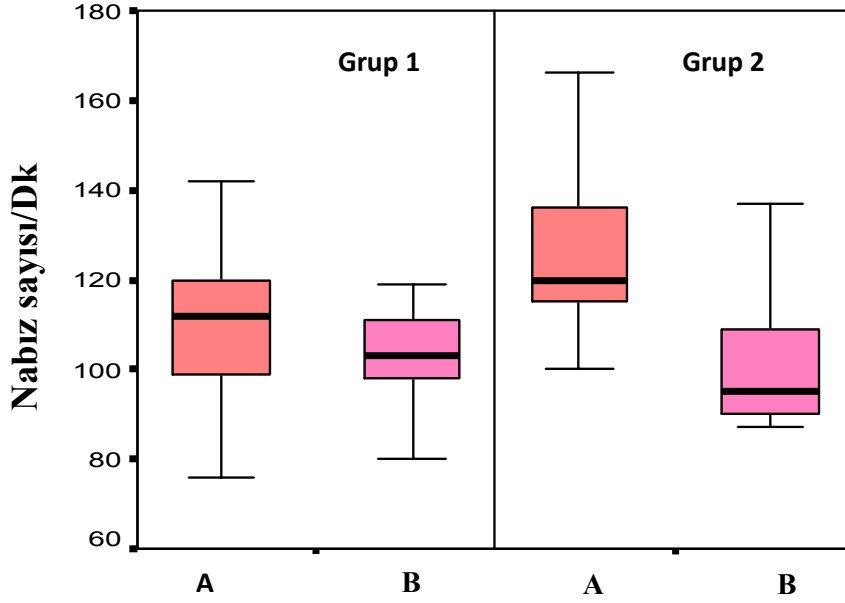
Tablo 23: Grup 2 ve 3'ün nabız değerleri

		Tedavi Öncesi Nabız Sayısı/Dk	Tedavi Sonrası Nabız Sayısı/Dk	
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
2	17	127,76±20,78 120 (100-166)	100,94±15,42 95 (87-137)	0,0001
3	42	96,52±12,24 95 (75-119)	96,52±12,24 95 (75-119)	
p		0,0001	0,250	

Grup 1 ve 3'ün tedavi öncesi nabız değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,0001$). Tedavi sonrası ise istatistiksel fark azalmakla beraber devam ediyordu ($p=0,012$) (Tablo 24).

Tablo 24: Grup 1 ve 3'ün nabız değerleri

		Tedavi Öncesi Nabız Sayısı/Dk	Tedavi Sonrası Nabız Sayısı/Dk	
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
1	49	109,26±14,70 112 (76-142)	102,59±10,35 103 (80-119)	0,0001
3	42	96,52±12,24 95 (75-119)	96,52±12,24 95 (75-119)	
p		0,0001	0,012	



Şekil 13: Hasta gruplarının nabız sayısı (A: Tedavi öncesi, B: Tedavi sonrası)

Hasta ve Kontrol Grubunun Hemoglobin Değerleri:

Hasta gruplarının tedavi öncesi Hb değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$) (Tablo 25). Her iki hasta grubunun tedavi sonrası Hb değerleri arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hb değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$) (Tablo 25).

Tablo 25: Hasta gruplarının Hb değerleri

		Tedavi Öncesi Hb (gr/dl)	Tedavi Sonrası Hb (gr/dl)	
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
1	49	9,94±1,13 10,1 (7,30-11,50)	12,84±1,04 12,90 (10,20-15,90)	0,0001
2	17	6,65±1,21 6,60 (5-9,9)	10,82±2,07 10,20 (8,60-15,4)	0,0001
p		0,0001	0,0001	

Tedavi öncesi grup 1'in Hb değerleri ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (p=0.0001) (Tablo 26). Tedavi sonrası ise iki grup arasında fark yoktu (p=0,977) (Tablo 26).

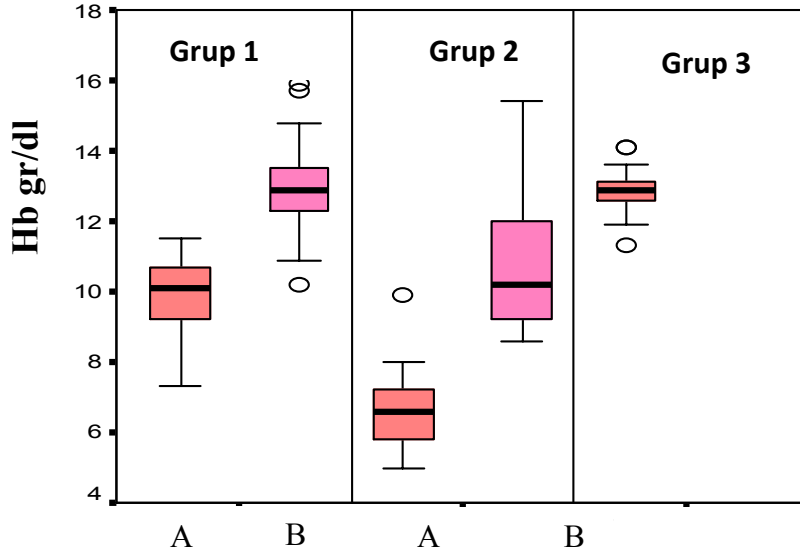
Tablo 26: Grup 1 ve grup 3'ün Hb değerleri

		Tedavi Öncesi Hb (gr/dl)	Tedavi Sonrası Hb (gr/dl)	
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
1	49	9,94±1,13 10,1 (7,30-11,50)	12,84±1,04 12,90 (10,20-15,90)	0,0001
3	42	12,8±0,57 12,90 (11,30-14,10)	12,8±0,57 12,90 (11,30-14,10)	
p		0,0001	0,977	

Tedavi öncesi grup 2'nin Hb değerleri ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (p=0.0001) (Tablo 27). Tedavi sonrası ise iki grup arasındaki fark devam ediyordu (p=0.0001) (Tablo 27). Şekil 14'te grupların tedavi öncesi ve sonrası Hb değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 27: Grup 2 ve grup 3'ün Hb değerleri

		Tedavi Öncesi Hb (gr/dl)	Tedavi Sonrası Hb (gr/dl)	
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
2	17	6,65±1,21 6,60 (5-9,9)	10,82±2,07 10,20 (8,60-15,4)	0,0001
3	42	12,8±0,57 12,90 (11,30-14,10)	12,8±0,57 12,90 (11,30-14,10)	-
p		0,0001	0.0001	



Şekil 14: Hasta ve kontrol gruplarının Hb değerlerinin karşılaştırılması (A: Tedavi öncesi, B: Tedavi sonrası)

Hasta ve Kontrol Grubunun Ejeksiyon Fraksiyonu Değerleri:

Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi EF değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,650$). Tedavi sonrası EF değerleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,646$). Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası EF değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,193$). Grup 2'in tedavi öncesi ve sonrası EF değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,166$). Grup 1'deki bir hastaya kontrol EF değeri bakılamadı (Tablo 28).

Tablo 28: Hasta gruplarının EF değerleri

Tedavi Öncesi EF (%)			Tedavi Sonrası EF (%)		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	69,48±5,57 69 (59-83)	48	68,00±4,88 67 (57-80)	0,193
2	17	70,17±5,87 71 (61-82)	17	67,35±5,46 68 (60-77)	0,166
p		0,650		0,646	

Grup 1 ile grup 3'ün tedavi öncesi EF değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,015$). Tedavi sonrası ise fark kaybolmuştu ($p=0,216$) (Tablo 29).

Tablo 29: Grup 1 ile grup 3'ün EF değerleri

Grup	Tedavi Öncesi EF		Tedavi Sonrası EF		p
	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
	1	49	69,48±5,57 69 (59-83)	48	
3	42	66,69±4,88 66 (57-80)	42	66,69±4,88 66 (57-80)	-
p		0.015		0.216	

Grup 2 ile grup 3'ün tedavi öncesi EF değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,026$). Tedavi sonrası fark kaybolmuştu ($p=0,644$) (Tablo 30).

Tablo 30: Grup 2 ile grup 3'ün EF değerleri

Grup	Tedavi Öncesi EF (%)		Tedavi Sonrası EF (%)		p
	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
	2	17	70,17±5,87 71 (61-82)	17	
3	42	66,69±4,88 66 (57-80)	42	66,69±4,88 66 (57-80)	
p		0.026		0.644	

Hasta ve Kontrol Grubunun Kısalma Fraksiyonu Değerleri:

Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi FS değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,432$). Tedavi sonrası FS değerleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,783$).

Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası FS değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,224$). Grup 2'in tedavi öncesi ve sonrası FS değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,153$). Grup 1'deki hastaların bir tanesine kontrol FS değeri bakılmadı (Tablo 31).

Tablo 31: Hasta gruplarının FS değerleri

Tedavi Öncesi FS			Tedavi Sonrası FS		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	38,16±4,56 37 (30-50)	48	37,06±3,80 37 (29-47)	0,224
2	17	39,11±4,71 38 (33-48)	17	36,76±3,92 37 (31-44)	0,153
p		0,432		0,783	

Grup 1 ile grup 3'ün tedavi öncesi FS değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,038$). Tedavi sonrası ise fark kaybolmuştu ($p=0,323$) (Tablo 32).

Tablo 32: Grup 1 ile grup 3'ün FS değerleri

Tedavi Öncesi FS (%)			Tedavi Sonrası FS (%)		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	38,16±4,56 37 (30-50)	48	37,06±3,80 37 (29-47)	0,224
3	42	36,26±3,78 35,50 (30-47)	42	36,26±3,78 35,50 (30-47)	-
p		0,038		0,323	

Grup 2 ile grup 3'ün tedavi öncesi FS değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,023$). Tedavi sonrası ise fark kaybolmuştu ($p=0,647$) (Tablo 33).

Tablo 33: Grup 2 ile grup 3'ün FS değerleri

Tedavi Öncesi FS			Tedavi Sonrası FS		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
2	17	39,11±4,71 38 (33-48)	17	36,76±3,92 37 (31-44)	0,153
3	42	36,26±3,78 35,50 (30-47)	42	36,26±3,78 35,50 (30-47)	-
p		0,023	0,647		

Hasta ve Kontrol Grubunun Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı Değerleri:

Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,125$; $p=0,568$) (Tablo 34).

Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 32). Grup 2'in tedavi öncesi ve sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,913$) (Tablo 34). Grup 1'deki hastaların bir tanesinin kontrol LVIDD değeri bakılmadı.

Tablo 34: Hasta gruplarının LVIDD değerleri

Tedavi Öncesi LVIDD			Tedavi Sonrası LVIDD		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	50,37±11,84 52,63 (29,09-72,72)	48	47,25±11,11 48,35 (26,03-68,75)	0,0001
2	17	45,65±14,92 36,50 (31,88-80,55)	17	45,47±17,05 38,46 (31,08-94,44)	0,913
p		0,125		0,568	

Grup 1 ile grup 3'ün tedavi öncesi LVIDD değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,006$). Tedavi sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,155$) (Tablo 35).

Tablo 35: Grup 1 ile grup 3'ün LVIDD değerleri

Tedavi Öncesi LVIDD			Tedavi Sonrası LVIDD		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	50,37±11,84 52,63 (29,09-72,72)	48	47,25±11,11 48,35 (26,03-68,75)	0,0001
3	42	43,92±7,17 43,43 (32,10-58,69)	42	43,92±7,17 43,43 (32,10-58,69)	-
p		0,006		0,155	

Grup 2 ile grup 3'ün tedavi öncesi ve sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,583$; $p=0,624$) (Tablo 36).

Tablo 36: Grup 2 ile grup 3'ün LVIDD değerleri

Tedavi Öncesi LVIDD			Tedavi Sonrası LVIDD		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
2	17	45,65±14,92 36,50 (31,88-80,55)	17	45,47±17,05 38,46 (31,08-94,44)	0,913
3	42	43,92±7,17 43,43 (32,10-58,69)	42	43,92±7,17 43,43 (32,10-58,69)	-
p		0,583		0,624	

Hasta ve Kontrol Grubunun E/A Oranları:

Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası E/A değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla p=0,878; p=0,868). Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası E/A değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,491). Grup 2'in tedavi öncesi ve sonrası E/A değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,781) (Tablo 37). Grup 1'de tedavi öncesi 12 hastanın, tedavi sonrası 10 hastanın; grup 2'de tedavi öncesi 4 hastanın, tedavi sonrası 1 hastanın; grup 3'de 5 hastanın E/A oranı ölçülemedi.

Tablo 37: Hasta gruplarının E/A değerleri

Tedavi Öncesi E/A			Tedavi Sonrası E/A		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	37	1,74±0,29 1,68 (1,29-2,52)	39	1,701±0,29 1,68 (1,26-2,48)	0,491
2	13	1,72±0,43 1,64 (1,27-3)	16	1,703±0,26 1,74 (1,21-2,17)	0,781
p		0,878		0,868	

Grup 1 ile grup 3'ün tedavi öncesi ve sonrası E/A değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla p=0,560; p=0,195) (Tablo 38).

Tablo 38: Grup 1 ile grup 3'ün E/A değerleri

Tedavi Öncesi E/A			Tedavi Sonrası E/A		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	37	1,74±0,29 1,68 (1,29-2,52)	39	1,70±0,29 1,68 (1,26-2,48)	0,491
3	37	1,79±0,33 1,70 (1,40-2,82)	37	1,79±0,33 1,70 (1,40-2,82)	-
p		0,560	0,195		

Grup 2 ile grup 3'ün tedavi öncesi ve sonrası E/A değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla p=0,567; p=0,406) (Tablo 39).

Tablo 39: Grup 2 ile grup 3'ün E/A değerleri

Tedavi Öncesi E/A			Tedavi Sonrası E/A		p
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
2	13	1,72±0,43 1,64 (1,27-3)	16	1,716±0,25 1,74 (1,21-2,17)	0,781
3	37	1,79±0,33 1,70 (1,40-2,82)	37	1,79±0,33 1,70 (1,40-2,82)-	-
p		0,567	0,406		

VERİLERİN NT-ProBNP DEĞERLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Gruplarının NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması:

Grup 1 ve grup 2'nin tedavi öncesi NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Tedavi sonrası NT-proBNP değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,176$) (Tablo 40).

Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 40). Şekil 15'te grupların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri gösterilmiştir.

Tablo 40: Hasta gruplarının NT-proBNP değerleri

Tedavi Öncesi NT-proBNP (pg/ml)		Tedavi Sonrası NT-proBNP (pg/ml)	p	
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	151,5±64,0 133 (21,60-373)	76,4±31,9 77,30 (26,80-190)	0,0001
2	17	247,2±158,4 220 (36,30-678)	89,28±25,03 90,40(39,50-135)	0,0001
p		0,0001	0,176	

Grup 1 ve grup 3'ün tedavi öncesi NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Tedavi sonrası NT-proBNP değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,273$) (Tablo 41).

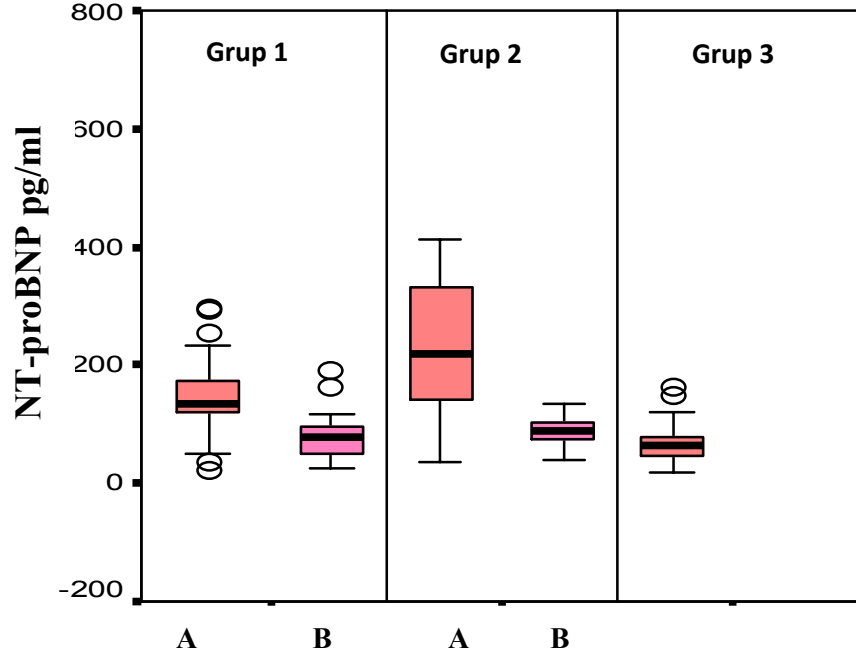
Tablo 41: Grup 1 ve grup 3'ün NT-proBNP değerleri

Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
NT-proBNP (pg/ml)		NT-proBNP (pg/ml)		
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
1	49	151,5±64,0 133 (21,60-373)	76,4±31,9 77,30 (26,80-190)	0,0001
3	42	68,68±37,78 63,05 (20-222)	68,68±37,78 63,05(20-222)	
p		0,0001	0,273	

Grup 2 ve grup 3'ün tedavi öncesi NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,0001). Tedavi sonrası NT-proBNP değerleri arasındaki fark azalmış olmakla birlikte devam ediyordu (p=0,035) (Tablo 42).

Tablo 42: Grup 2 ile grup 3'ün NT-proBNP değerleri

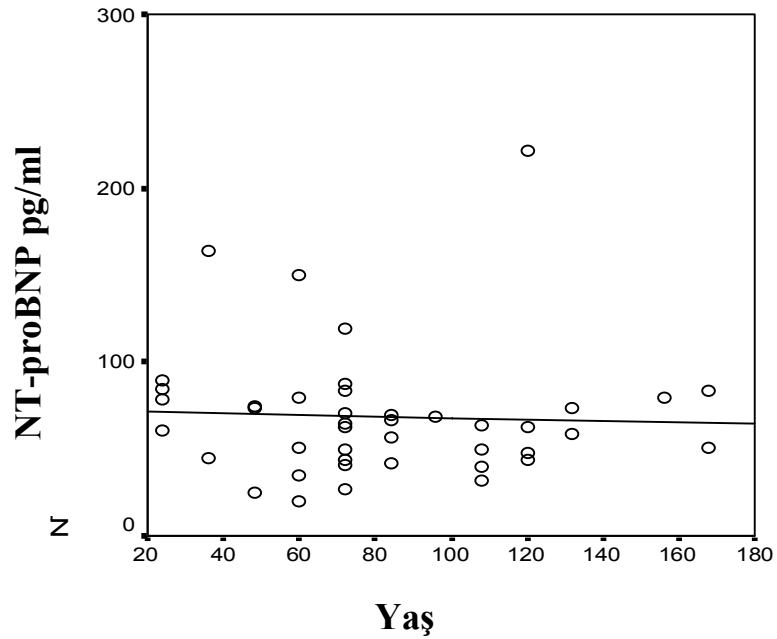
Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
NT-proBNP (pg/ml)		NT-proBNP (pg/ml)		
Grup	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	
2	17	247,2±158,4 220(36,30-678)	89,28±25,0 90,40(39,50-135)	0,0001
3	42	68,68±37,78 63,05 (20-222)	68,68±37,78 63,05 (20-222)	
p		0,0001	0,035	



**Şekil 15: Grupların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri
(A: Tedavi öncesi, B: Tedavi sonrası)**

Yaş ve NT-proBNP:

Kontrol grubunun yaş ve NT-proBNP değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,806$; $r=-0,39$), (Şekil 16).



Şekil 16: Kontrol grubunda yaş ve NT-proBNP ilişkisi

Cinsiyet ve NT-proBNP:

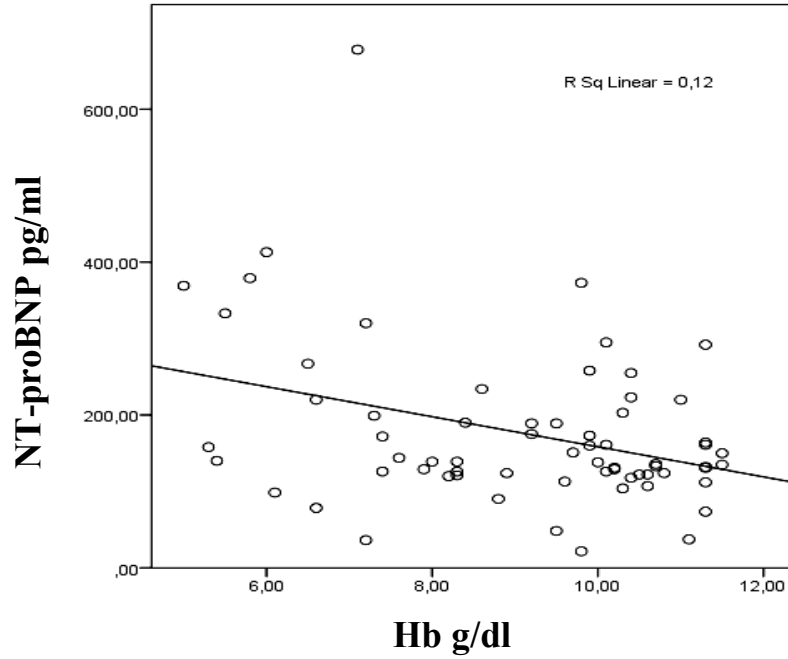
Kontrol grubunun cinsiyet ve NT-proBNP değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p= 0,386$) (Tablo 43).

Tablo 43: Kontrol grubunun cinsiyete göre NT-proBNP dağılımı

		NT-proBNP düzeyi (pg/ml)	
	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
Kız	26	63,39±29,12 59,15 (25,20-164)	0,386
Erkek	16	77,27±48,59 69,65 (20-222)	

NT-proBNP ve Hemoglobin:

Hasta gruplarının tedavi ncesi Hb ve NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r= -0,346$; $p=0,004$) (şekil 17).



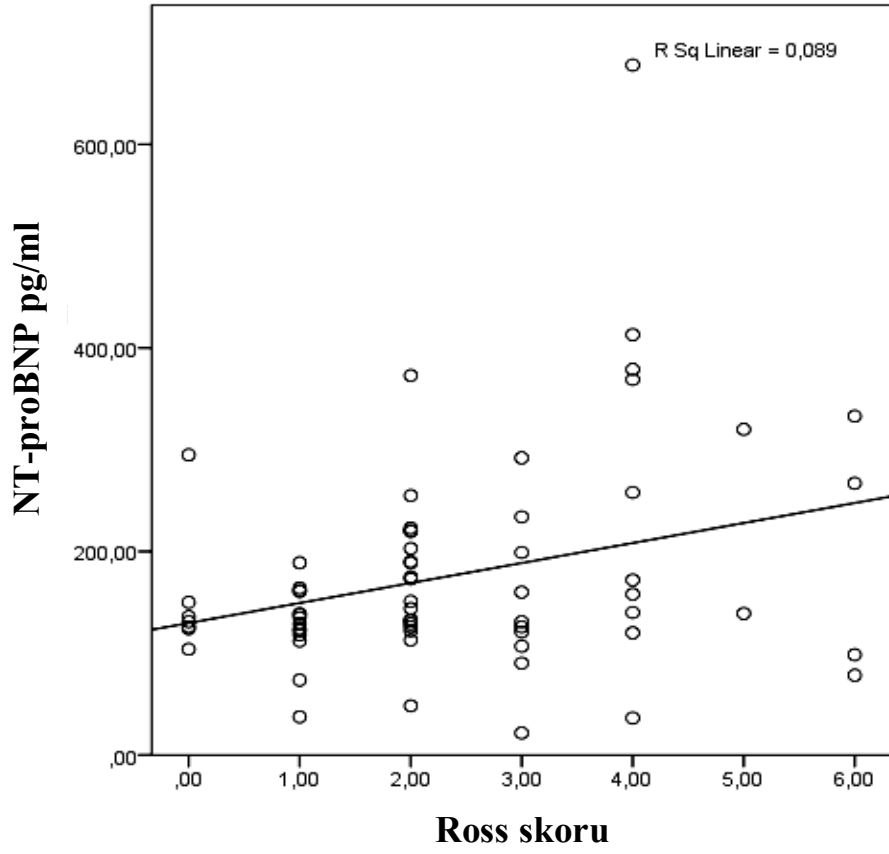
şekil 17: Hasta grubunun (Grup 1 ve 2) tedavi ncesi Hb ve NT-proBNP değerleri arasındaki ilişki

Ross skoru ve NT-proBNP:

Hasta gruplarının tedavi öncesi Ross skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı lineer korelasyon olduğu saptandı ($p=0,015$; $r=0,299$) (Şekil 18). Ross sınıflamasına göre 1. grupta (skor 0-4 puan) yer alan hasta sayısı 60, 2. grupta (skor 5-8) yer alan hasta sayısı 6 olarak bulundu. İki Ross grubu NT-proBNP değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,407$) (Tablo 44).

Tablo 44: Hastaların tedavi öncesi Ross gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri

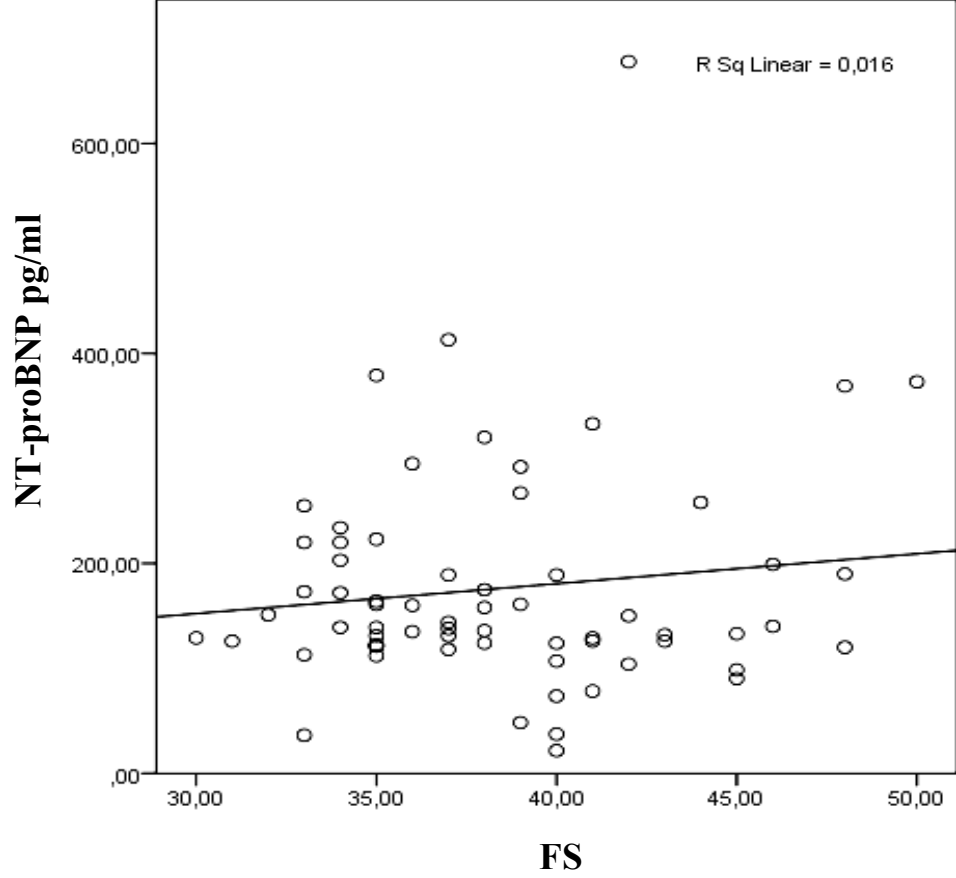
		Tedavi öncesi NT-proBNP düzeyi (pg/ml)	
Tedavi Öncesi Ross Grupları	n	Ortalama±SD Ortanca (Min-Max)	p
0-4 puan	60	173,22±104,39 139,5 (21,60-678)	0,407
5-8 puan	6	205,93± 114,17 203 (78,40-333)	
9-12 puan	-	-	



Şekil 18: Hasta grubunun tedavi öncesi Ross Skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

Kısalma Fraksiyonu ve NT-proBNP

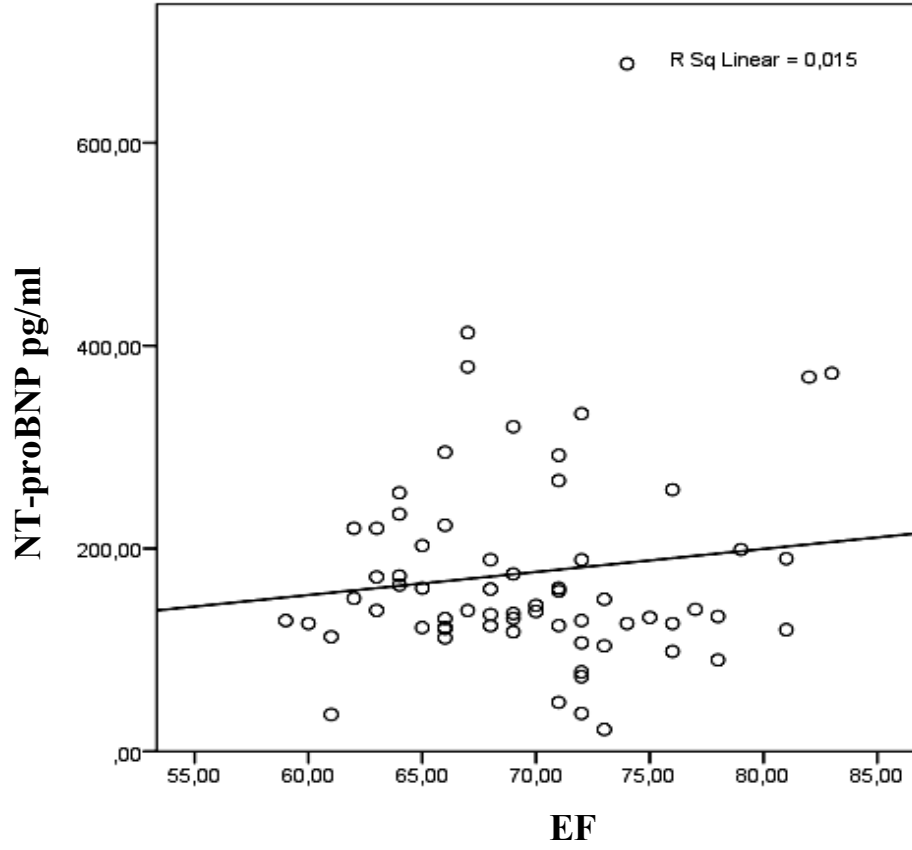
Hastaların tedavi öncesi FS değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (tedavi öncesi; $r=0,125$, $p=0,318$) (Şekil 19).



Şekil 19: Hastalarda tedavi öncesi FS ve NT-proBNP arasındaki ilişki

Ejeksiyon Fraksiyonu ve NT-proBNP:

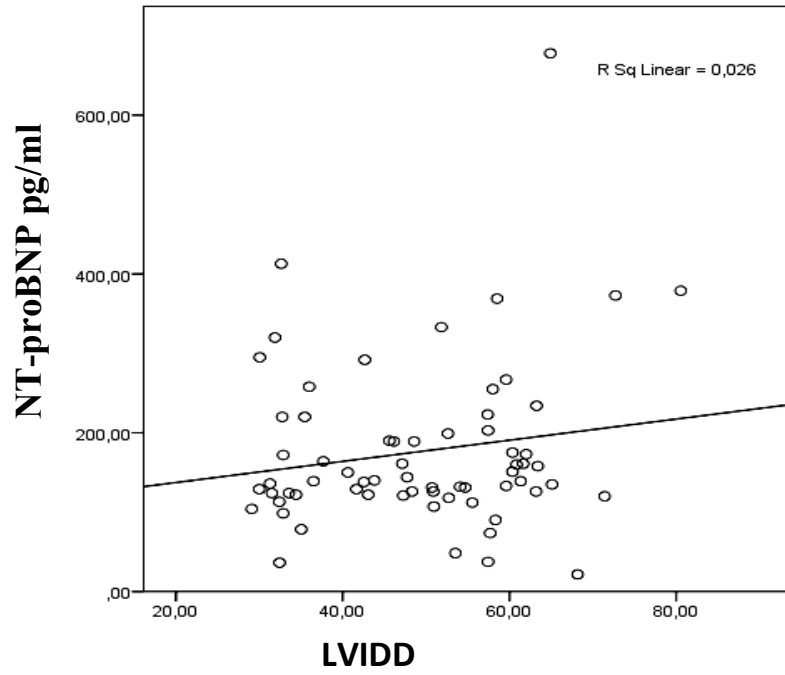
Hasta gruplarının tedavi öncesi EF değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0,122$, $p=0,330$), (Şekil 20).



Şekil 20: Hasta grubunun tedavi öncesi EF ve NT-proBNP arasındaki ilişki

LVIDD ve NT-proBNP:

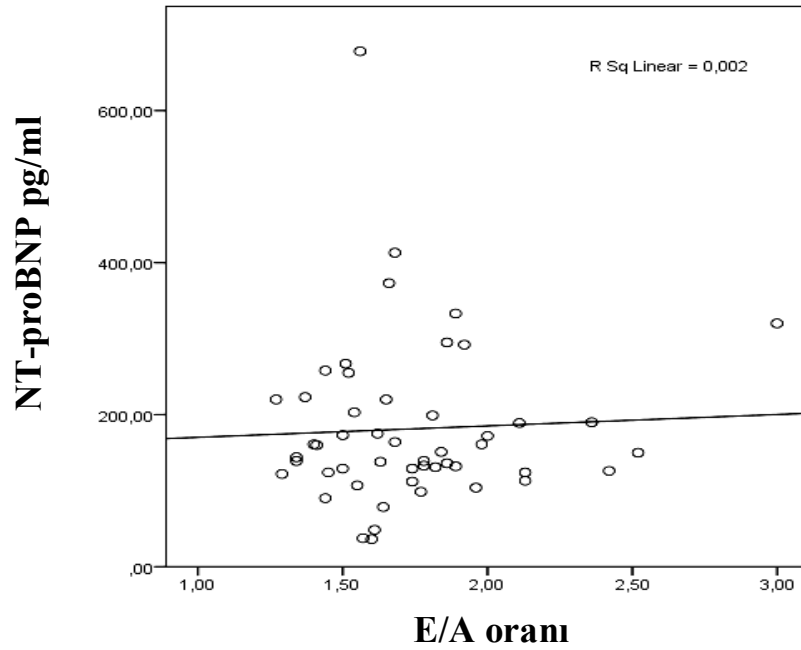
Hasta grubunun tedavi öncesi LVIDD değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0,162$; $p=0,193$) (Şekil 21).



Şekil 21: Hasta grubunda tedavi öncesi LVIDD ve NT-proBNP ilişkisi

E/A Oranı ve NT-proBNP:

Hasta grubunun tedavi öncesi E/A oranı ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0,047$ $p=0,746$) (Şekil 22)



Şekil 22: Hasta grubunda tedavi öncesi E/A ve NT-proBNP ilişkisi

5. TARTIŞMA

DEA, dünyada yaygın olarak görülen ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı yüksek, önemli bir halk sağlığı sorunudur. DEA'dan büyümekte olan çocuklar daha yoğun bir şekilde etkilenirler (1-5). Anemi, demir eksikliğinin geç bir bulgusudur. Anemi gelişmeden var olan demir eksikliği durumunda dahi birçok metabolik olay eksiklikten enzim düzeyinde etkilenmektedir.

DEA, sadece hematolojik sistemi etkileyen bir durum olmayıp, multisistemik bozukluklara yol açabilen bir klinik tablodur (9,10,11). Aneminin kardiyovasküler sistemi ve hemodinamiyi olumsuz yönde etkilediği ve uzun süre devam eden ağır aneminin konjestif kalp yetmezliğine yol açabileceği bilinmektedir (2). Anemide oluşan kardiyovasküler değişikliklerin temeli dokulara oksijen taşınmasını arttırmaya yönelik adaptasyon mekanizmalarına dayanır (135). Hipoksiye sekonder olarak kardiyovasküler kompanzasyon mekanizmaları devreye girerek kardiyak atım hacminde artış, taşikardi, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, derin anemide tüm odaklarda duyulabilen üfürüm, S3, S4, dispne, hepatomegali gibi bulgular ortaya çıkabilir (140).

Semptomlar aneminin gelişme hızına ve altta yatan kardiyolojik soruna göre değişebilir. Kronik anemisi olan hastalarda Hb düzeyinden çok hastanın semptomatik olması dikkate alınmalıdır (146). Anatomik olarak kardiyak sorunu olan hastalarda ise anemi geliştiğinde hemodinami bozulmakta ve kompanze kalp yetmezliği dekompanze hale gelebilmektedir (140).

Çocuklarda kalp yetmezliği semptomlarının nonspesifik olduğu bilinmektedir. Orta veya ileri kalp yetmezliğini muayene ile saptamak nispeten kolay iken hafif, asemptomatik kalp yetmezliğinin tanısını koymak zordur. Asemptomatik kalp yetmezliği olan hastaların tanısı ve tedavisi ile ilgili doğru kararlar almak, klinisyeni çıkmaza sürükleyen durumlardan biridir. Oysa kalp yetmezliği, hızlı bir şekilde tanı konulup, acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur (97). Kalp yetmezliği tedavisinin başarısı, kalp yetmezliğinin erken tanınmasına ve derecesinin doğru olarak belirlenmesine bağlıdır. Hastalar için yanlış tanı, hem morbidite hem de mortalite riskini arttırabilir. Bu anlamda; subjektif yönleri olan Ross klasifikasyonundan, tecrübeli personel gereksinimi gösteren, pahalı, her klinikte bulunmayan ve tarama yöntemi olmaktan uzak olan ekokardiyografiye bağımlılıktan kurtaran, özgül, duyarlı, kolay, ucuz ve çabuk sonuçlanan bir kardiyak belirtecin önemi açıktır.

Anemi ve NT-ProBNP

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

Natriüretik peptit ailesinden olan BNP'nin esas salınım yeri ventrikül miyokardıdır. Kalp yetmezliğinde artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak kardiyak miyositler tarafından BNP salınmaktadır. Salınım için asıl uyarıcı volüm yüklenmesi ve ventrikül duvar geriliminin artışıdır. NT-proBNP, BNP ile birlikte ventrikül duvar geriliminin artmasına ve ventrikül volüm genişlemesine yanıt olarak kalp yetmezliğinin erken dönemlerinde salınır. BNP'nin organizmadaki fizyolojik etkileri natriürez, diürez, hipotansiyon ve düz kas gevşemesidir (13,14,106,107). Fizyolojik etkilerinden diğer polipeptitlerle ortak olan 17 aminoasit içeren yüzük yapısı sorumludur. Vücutta sıvı artışına neden olan kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda serum düzeyinin yükseldiği bilinmektedir (18). Anemili hastalarda ise azalmış oksijen taşıma kapasitesine eşlik eden doku hipoksisinin ve periferik vazodilatasyonun kardiyorenal kompensatuvar mekanizmaları aktive ederek NT-proBNP'nin salınımında artmaya yol açabileceği ileri sürülmektedir (138).

Yukardaki mekanizmalar değerlendirildiğinde kalp yetmezliği tanısı için NT-proBNP ölçümünün hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test olarak hekime ve hastaya

zaman kazandıracağı açıktır. Özellikle konjestif kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlarında, BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yükselmeye başlaması asemptomatik hastaların erken tanınması ve tedavi görmesine imkan sağlayacaktır. Kalp yetersizliği tanısının erken konulması ve hastaların mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması açısından BNP ve NT-proBNP tıp dünyası tarafından büyük ilgi ile karşılanmıştır ve natriüretik peptitlerin klinik önemi giderek artmaktadır. Ancak literatürde NT-proBNP'nin çocukluk çağındaki klinikte kullanımı ile sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda DEA'lı çocuklarda kalp yetersizliğini asemptomatik dönemde tespit etmek için NT-proBNP düzeyleri ölçülerek NT-proBNP'nin klinik uygulamalardaki önemi saptanmaya çalışıldı. Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniği'nde DEA tanısı alan 66 hasta ve kontrol grubu olarak 42 sağlıklı çocukta NT-proBNP düzeyleri ölçüldü. Hb ile NT-proBNP düzeyleri arasında diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden, hepatik ve renal problemlerden bağımsız direkt bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi için çalışmamıza izole DEA'lı çocuklar alındı.

DEA'de eritrosit transfüzyonunun yeri oldukça sınırlıdır. Ancak ağır anemide (Hb<4-5 g/dl) kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkması veya ağır anemiye enfeksiyon eşlik etmesi durumlarında tedavide eritrosit transfüzyonu gerekir (147). Organizmanın iyi uyum sağladığı süregelen bir DEA'da hekimlerin anemiyi hızla düzeltme telaşı ile eritrosit transfüzyonu yapması yanlış bir uygulamadır (147,148). Eritrosit transfüzyonu kararı alırken kronik anemili hastalarda Hb düzeyinden çok hastanın semptomatik olmasına dikkat edilmelidir. Örneğin hastanın Hb değeri <5 g/dl dahi olsa, hasta semptomatik değilse sadece oral demir tedavisi ile tedavi edilebilmektedir (146).

Ağır anemide (Hb<4 g/dl) yüksek miktarda eritrosit transfüzyonuyla anemiyi hızlı düzeltme çabaları kalp yetersizliğine neden olabilir. Böyle durumlarda 2-3 ml/kg'ı geçmeyen miktarlarda, yavaş (4 saatte) transfüzyon yapılmalıdır. Transfüzyonun sonunda diüretik olarak furosemid uygulanmalıdır. Gerekirse 12-24 saat sonra transfüzyon tekrarlanmalıdır (147).

Çalışmamıza alınan 17 hastanın eritrosit transfüzyonu ile tedavi edilmesi kararı pediatri hematoloji kliniğinde hastanın semptomatik olmasına göre alındı. Hastaların

hiçbirinde akut kan kaybı öyküsü yoktu. Nabız sayıları yaşa göre yüksek ve/veya hepatomegalisi, takipnesi olan hastaların tedavisi eritrosit transfüzyonu ile yapıldı.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda aneminin konjestif kalp yetersizlikli hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (138). Baggish ve arkadaşları (149) akut kalp yetmezlikli 690 erişkin hastayı 60 gün boyunca takip ederek mortalite ile Hb ve NT-proBNP arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler; anemisi olan hastaların (%16,4) anemisi olmayanlara (%8,8) göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde anemili çocuklarda kalp yetmezliği belirteci olarak NT-proBNP ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Nybo ve arkadaşları (101) 6238 erişkin hastada, Monte ve arkadaşları (138) 209 kalp yetmezliği bulgusu olmayan erişkin hastada yaptıkları araştırmada anemisi olan hastaların NT-proBNP düzeylerinin anemisi olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmada kadın hastaların Hb konsantrasyonlarının erkeklerden daha düşük olmasına rağmen kadınlarda ölçülen NT-proBNP düzeylerinin erkek hastalar kadar yüksek olmadığına dikkat çekilmiştir. Arati ve arkadaşları (150) tarafından yapılmış bir çalışmada kalp yetmezliği olmayan 809 erişkin hastada hemoglobin düzeyi ile serum NT-proBNP düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Matsumoto ve arkadaşları (139) tarafından yapılan bir çalışmada ise 1036 sağlıklı erişkinde plazma BNP düzeyi ile Hb düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda erişkinlerde yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak hasta grubunun tedavi öncesi NT-proBNP değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,0001$). En yüksek NT-proBNP değerlerine ise grup 2 sahipti. Tedavi sonrası grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel fark kaybolmuştu. Grup 2 ve 3 arasındaki istatistiksel fark azalmakla beraber devam etmekteydi ($p=0,035$). Hasta grubunda tedavi öncesi NT-proBNP değerleri ve Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,004$, $r=-0,346$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonunda yükselen Hb değerlerine paralel olarak NT-proBNP'nin düşüş sergilediği görüldü ($p=0,0001$).

Yaş ve NT-proBNP:

Pediyatrik olgularda BNP ve NT-proBNP'nin normal değer aralıklarını gösteren değişik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar, doğumdan hemen sonra BNP ve NT-proBNP değerlerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin hayatın üç ve dördüncü gününe kadar plato yaparak devam ettiği, daha sonra düştüğünü göstermektedir. Prematüre bebeklerde postnatal yüksek değerlerin ilk iki ay devam ettiği, giderek azalarak sağlıklı erişkin ve çocuklarda belirtilen düzeye indiği saptanmıştır. Peptit düzeyindeki bu seyire postnatal böbreklerin matürasyonu, sistemik vasküler direnç artışı, pulmoner basınçta azalma yol açmaktadır. Doğum sonrası düşük plasental direncin ortadan kalkmasıyla sistemik vasküler direnç yükselerek ventrikül duvar gerilimini arttırmaktadır. Yine akciğer kanlanması artması ventriküler basınç ve hacim artışına neden olarak duvar geriliminin artmasına neden olmaktadır. Artmış ventrikül duvar geriliminin BNP sentezini uyardığı düşünülmektedir (17,111,115,117,118).

Mir ve arkadaşları (20) yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen sağlıklı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada yaşa bağlı olarak serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmiştir. Koch ve Singer (115), 195 sağlıklı çocuğu kapsayan (doğumdan 17,6 yaşına kadar) çalışmalarında BNP değerlerinin normal çocuklarda erişkinlerden düşük olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada prematürelerdeki patent duktus arteriozsdaki şantın BNP düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (115).

Schwachtgen ve arkadaşları (151) ise 62 sağlıklı term yenidoğan bebeğin kord kanında ve 222 olgunun (doğumdan 18 yaşına kadar) serumlarında NT-proBNP değerlerini ölçerek kord kanı örneklerinde NT-proBNP düzeylerini 281-2595 pg/ml (ortalama 818 pg/ml) olarak bulmuşlardır. Hayatın ilk birkaç günü bu düzeylerde artış olduğunu, ilk bir yıl içinde de giderek azaldığını göstermişlerdir. Cowley ve arkadaşlarının (118) yapmış oldukları çalışmada ise BNP düzeyinin ancak üçüncü ayda erişkin düzeyine indiğini tespit etmişlerdir.

Mir ve arkadaşları (152) 2009 yılında sağlıklı süt çocuğu ve çocuklardaki NT-proBNP düzeyini aynı yöntemle ölçen önemli dört çalışmayı bir araya getirmiş ve en geniş seriyi oluşturmuşlardır. Bu raporda nonkompetitif ECLIA yöntemini kullanan dört çalışmadaki veriler toplanmış ve doğumdan, 18 yaşına kadar dağılım gösteren 690

olgu incelenmiştir. Sonuçlara göre doğumdan sonra NT-proBNP düzeyleri çok yüksek olup ilk birkaç günde belirgin şekilde azalmakta, bir ay ile 18 yaş arasında ise aşamalı olarak düştüğü belirtilmektedir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise NT-proBNP düzeyinin yaşa bağlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu değişiklik miyokard kitlesinin artmasına ve yaşa bağlı olarak renal klerensin azalmasına bağlanmıştır (116,117,119).

Çalışmamıza alınan kontrol grubunun yaş ortalaması $81,7 \pm 37,7$ ay olarak saptandı. Kontrol grubunun yaş aralığı ise 24-168 ay arasında değişiyordu. Çalışmamıza prematüre ve yenidoğan bebekler dahil edilmedi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda yaş ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,806$). Hasta grubunda NT-proBNP değerlerinin, düşük Hb düzeylerinden etkilenebileceği düşünüldüğünden bu grupta NT-proBNP düzeyinin yaşla ilişkisi araştırılmadı.

Cinsiyet ve NT-proBNP:

Koch ve arkadaşlarının (115) yaptıkları bir çalışmada, on yaş altındaki çocuklarda cinsiyet ve BNP arasında bir ilişki olmadığı ancak yaşamın ikinci dekatından sonra kızlarda erkeklerden daha yüksek BNP seviyelerinin olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet hormonlarının bu farklılıkta etkili olabileceği düşünülmektedir. ‘Tanner evrelemesi’ arttıkça kızlarda BNP düzeyi artmaktadır. Androjen kontrolü altında olan endopeptitazların erkeklerde natriüretik peptitlerin klerensini hızlandırdığı ileri sürülmüştür (115).

Mir ve arkadaşları (152) ise yaşları 0 ile 19 yıl arasında değişen 332 sağlıklı olguda, plazma NT-proBNP düzeyleri açısından cinsiyetler arası fark bulamamışlardır. Yaşları 4 ay ile 15 yaş arasında olan 78 sağlıklı çocuk ve 55 kardiyak problemlili süt çocuğu ve çocuk üzerinde yapılan çalışmada cinsiyet ve NT-proBNP arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (131).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda erkek ve kız çocukları arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,386$).

Ross skoru ve NT-proBNP:

NYHA sınıflaması erişkinlerdeki kalp yetmezliğinin sınıflamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak çocuklar için uygulanabilirliği kısıtlıdır. Çocuklarda yaygın olarak kabul görmüş bir skorlama sistemi yoktur. Ross sınıflaması süt çocuklarında ve erken çocukluk döneminde hastaların klinik bulguları esas alınarak kalp yetmezliğini derecelendirmek için geliştirilmiştir. Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından çocuklardaki kalp yetmezliğini derecelendirmede ana yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat her iki sınıflama yönteminin de bazı eksiklikleri bulunmaktadır. Her iki sınıflamanın sonuçları uygulayan kişiye göre değişebileceğinden testleri objektif veri olmaktan uzaklaştırmaktadır.

Erişkinlerde kalp yetersizliğinde NYHA sınıflaması ile BNP ve NT-proBNP arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Maisel ve arkadaşları (153) 572 hastalık serilerinde BNP değerlerini NYHA sınıf I'de 152 ± 16 pg/ml, NYHA sınıf II'de 332 ± 25 pg/ml, NYHA sınıf III'te 590 ± 31 pg/ml, NYHA sınıf IV'te 960 ± 34 pg/ml olarak saptamışlardır.

Erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeyinin sol ventrikül disfonksiyonunda yükseldiği, klinik tablonun şiddeti ile artışın paralel olduğu belirtilmiştir (17,20,122,123).

Bayes-Genis ve arkadaşlarının (154) yapmış olduğu bir çalışmada kalp yetersizliği ile başvuran hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası yedinci gün NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında en belirgin düşüşün klinik olarak tam düzelme olan grupta olduğu (%56), kısmi düzelme olan grupta %37, düzelmenin olmadığı grupta ise %21 düşme olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada hastaların klinik durumunun düzelmesinin göstergesi olan NYHA sınıfında azalmanın BNP düzeylerindeki azalmayla birlikte olduğu gösterilmiştir (155). Cohen ve arkadaşları (156) çalışmalarında kalp yetersizliği olan 17 hastadan 13'ünden tedavi sonrası tekrar NT-proBNP çalışmışlar ve hastaların NT-proBNP değerlerinde belirgin düşüş olduğunu göstermişlerdir ($p=0.005$).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada NYHA klasifikasyonu kullanılarak yapılan evrelemede evre yükseldikçe NT-proBNP düzeyinin arttığı görülmüştür (17). Mir ve

arkadaşlarının (20) çocuklarda yaptığı bir çalışmada yaşları 1 ay ile 14 yıl arasında değişen 31 çocuk hasta Ross skoru ile evrelendirilmiş ve evre yükseldikçe NT-proBNP düzeyinin arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda, tedavi öncesi hastaların klinik bulguları Ross klasifikasyonu parametrelerine göre evrelendirildi. Grup 1'deki hastaların tamamı 0-4 puan arasındaydı ve Ross skoru ortalaması $1,67 \pm 1,02$ bulundu. Grup 2'deki hastaların 11 tanesi 0-4 puan, 6 tanesi ise 5-8 puan arasında dağılım göstermekteydi ve Ross skoru ortalaması $4,35 \pm 1,2$ bulundu. 9-12 puan grubunda olan hasta yoktu. Tedavi sonrası hastalar Ross klasifikasyonu parametrelerine göre tekrar evrelendirildi. Grup 1'in Ross skoru ortalaması $0,51 \pm 0,58$; grup 2'nin Ross skoru ortalaması ise $0,52 \pm 0,51$ olarak tespit edildi. Tedavi sonrası hastaların klinik bulgularının gerilediği görüldü.

Çalışmamızın sonuçlarına göre hasta grubunun tedavi öncesi Ross skoru ile NT-proBNP arasında pozitif yönde anlamlı doğrusal korelasyon olduğu saptandı ($p:0,015$; $r:0,299$). Hasta grubunun tümü alındığında Ross skoru 0-4 puan arasında olanlarla 5-8 puan olanların NT-proBNP değerleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p:0,407$). 0-4 puan olan grubun NT-proBNP ortalaması $173,22 \pm 104,39$ pg/ml; 5-8 puan olan grubun NT-proBNP ortalaması $205 \pm 114,17$ pg/ml olarak tespit edildi.

Tedavi öncesi grup 2'nin Ross skoru ortalamasının grup 1'e göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p:0,0001$). Tedavi sonrası ise bu istatistiksel farkın kaybolduğu görüldü ($p=0,904$). Tedavi öncesi iki grup arasındaki farkın daha çok nabız, solunum sayısı ve hepatomegali varlığı ile ortaya çıktığı görüldü.

Hasta gruplarının tedavi öncesi nabız sayısı incelendiğinde grup 2'nin nabız ortalamasının grup 1'e göre daha yüksek olduğu görüldü (grup 2: $127,76 \pm 20$; grup 1: $109,26 \pm 14,70$). Grup 2'deki hastaların eritrosit transfüzyonu sonrası nabız değerlerinin yaşa göre normal aralıklarda olduğu tespit edildi.

Ross skorlaması yapılırken klinik uygulamada yaşanan sıkıntılar; ailelerin terleme ve takipne ile ilgili sorularımızı bilinçli bir şekilde cevaplayamaması ve Ross skorlamasının adölesan yaş grubunun klinik değerlendirmesini yaparken kısıtlılık göstermesidir. Bu durumlar Ross skorlamasının objektivitesini azaltmaktadır.

Ekokardiyografik Veriler ve NT-proBNP:

Kalp yetersizliğinde sol ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemi ekokardiyografidir. Ancak pahalı olması, taşınmasının zor olması, tecrübeli elemana ihtiyaç duyulması kullanım alanlarını sınırlandırmaktadır.

Erişkinler ve çocuklarda yapılan çalışmalarda klinik olarak kalp yetmezliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş hastalarda NT-proBNP düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17,20). Doust ve arkadaşları (157), Remme (158) ve arkadaşları erişkin semptomatik kalp yetmezlikli hastalardan oluşan çalışmalarında NT-proBNP'nin kalp yetmezliği tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Sol ventrikül yüklenmesi birçok hastalığın ortak paydası olup anemide de kalbin iş yükünün artmasına bağlı olarak BNP ve NT-proBNP düzeyinin artması beklenen bir durumdur.

Yine erişkinlerde yapılan bir çalışmada artmış NT-proBNP düzeyleri; azalmış EF, artmış diyastol sonu basıncı ve volümüyle ilişkili bulunmuş, hastaların artan NYHA sınıfı ile sistolik disfonksiyon arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (159). Wu ve arkadaşlarının (160) yapmış olduğu bir çalışmada VSD ve kalp yetersizliği olan hastalarda NT-proBNP ile EF, FS arasında korelasyon gösterememişler, ancak NTproBNP ile sol ventrikül sistol sonu duvar stresi ve sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır.

Groenning ve arkadaşları (122) kalp yetmezliği tanısı almış erişkin hastalarda serum NT-proBNP ölçümünün sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede bilinen klasik ekokardiyografik parametrelerden daha güçlü bir belirteç olduğunu saptamışlardır. Bay ve arkadaşları (119) da EF normal ve düşük olan erişkin hastalarda NT-proBNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve düşük EF bulunan hastaların tümünde yüksek NT-proBNP düzeylerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada NT-proBNP'nin negatif prediktif değerinin %98'e varan oranlarda olduğu, NT-proBNP'nin normal olması halinde sol ventrikül disfonksiyonunun dışlanabileceği bildirilmiştir.

Mir ve arkadaşları (20) KY tanısı almış 31 çocuğun NT-proBNP düzeyini 133 sağlıklı çocuğun serum örnekleri ile karşılaştırmışlar ve EF düşük kalp yetmezlikli hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda ise tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun EF ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek EF ortalamasına sahip olduğu tespit edildi. Hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise grup 2'nin EF ortalamasının grup 1'e göre daha yüksek olmasıyla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun düşük Hb düzeylerinde periferik oksijenizasyonu sağlamak için kardiyak kompanzasyon mekanizması sonucu olduğu düşünüldü. Hasta grubunun tedavi öncesi EF ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı (r: 0,122; p:0,330).

Uzun dönemde gelişen anemide dokulara oksijen taşınmasını arttırmaya yönelik bir dizi hemodinamik değişimler olmaktadır. Dokulara kan akımını arttırmak için debi artışı, ard yük azalması, ön yük, kontraktilite ve kalp hızında artış meydana gelir. Yüksek debi, kardiyak iş yükünü artırarak kardiyomegali ve sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal değişikliklere neden olur. Başka bir kardiyak anomali yoksa anemi bağlantılı sol ventrikül hipertrofisinin tedavi ile geri dönebileceği kabul edilmektedir (161).

İltümür ve arkadaşlarının (162) yapmış olduğu bir çalışmada ilk defa hipertansiyon tanısı almış ve daha önce herhangi bir kardiyak problemi olmayan 51 hipertansif erişkin hasta ve 31 sağlıklı birey değerlendirilerek sol ventrikül kitle indeksinin hipertansif grupta artmış olduğu ve sol ventrikül kitle indeksi ile NT-proBNP arasında pozitif bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Hipertansiyonda olduğu gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olan aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati de BNP'nin arttığı ve bu artışın sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163,164,165).

Remodeling sürecinde nörohormonal uyarıya miyokard dokusunun verdiği yanıt sonucu hücresel ve moleküler düzeyde değişiklikler oluşmaktadır. Remodeling sürecinde doku düzeyinde ya da dolaşımda artmış olan norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokinler miyokard hücrelerinin yapısını fetal fenotipe doğru kaydırarak miyokardın yeniden şekillenmesine ve miyosit hipertrofisine neden olmaktadır. Fetal proteinler içeren hipertrofik miyositler, kasılma ve gevşeme kusurları gösterir. Kasılma ve gevşeme kusurları kompanzasyon mekanizmalarının devam etmesine neden olur (93). Sol ventriküldeki yeni yapılanma ile duvar gerilimi ve oksijen

ihtiyacı artar, endokard dokusunun perfüzyonu bozulur. Remodeling sürecindeki hücresele düzeydeki değışiklikler kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkmadan aylar hatta yıllar önce başlar ve semptomlar ortaya çıktıktan sonrada devam eder (91). LVIDD ise ekokardiyografik olarak ölçülen, cihaz ve operatör bağımlı bir veridir. Hücresele düzeydeki yansımaları göstermekten uzaktır. Oysa endomiyokardiyal biyopsi ile histolojik incelemesi yapılan miyokarda ait miyosit hipertrofisi ve fibrozis varlığında daha fazla BNP'nin salındığı gösterilmiştir (166). Bu durum kalp yetmezliğinin, klinik bulgularının ortaya çıkmasından ve ekokardiyografik olarak tespit edilmesinden çok önce biyokimyasal olarak tespit edilebileceği fikrini güçlendirmektedir.

Koulouri ve arkadaşlarının (130) konjestif kalp yetmezliği olan çocuklarda yaptıkları bir çalışmada NT-proBNP ile sol ventrikül diyastol sonu çapı arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda tedavi öncesi grup 1'deki hastaların LVIDD ortalaması $50,37 \pm 11,84$ mm, tedavi sonrası ise $47,25 \pm 11,11$ mm bulundu ($p:0,001$). Grup 2'de ise tedavi öncesi LVIDD ortalaması $45,65 \pm 14,92$ mm, tedavi sonrası $45,47 \pm 17,05$ mm bulundu. Bu grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,913$). Bu durum grup 2'nin eritrosit transfüzyonu sonrası kontrol ekokardiyografilerinin 1 hafta sonra yapılmasına, bu kısa süreçte sol ventrikülün küçülme için zaman bulamamasına bağlandı. Bir diğer neden de grup 2'nin transfüzyon gerektirmesi, büyük olasılıkla Hb değerlerinin hızlı düşmüş ve sol ventrikülün dilatasyona zaman bulamaması ile de açıklanabilir.

İltümür ve arkadaşları (162) erişkinlerde yapmış oldukları bir çalışmada sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmemiş, ilk defa hipertansiyon tanısı almış hastalarda NT-proBNP ile diyastolik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. İzole diyastolik fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası E/A oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değışiklik saptanmadı ($p=0,491$). Tedavi öncesi E/A oranı ile NT-proBNP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,746$).

Çalışmamızın sonuçlarına göre Hb değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki olduğu görüldü. Değerlendirmede subjektif yönleri olmakla birlikte Ross skoru arttıkça NT-proBNP düzeyinde artış olduğu tespit edildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren EF, FS, LVIDD ölçümleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi. Diyastolik disfonksiyon açısından E/A oranı ve NT-proBNP düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü. Ancak hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek serum NT-proBNP düzeylerine sahip olmasının, ekokardiyografik olarak ve klinik olarak tespit edemediğimiz histolojik düzeydeki değişikliklerin biyokimyasal yansıması olduğu düşünüldü. NT-proBNP ölçümü ile ekokardiyografik parametrelerin etkilenmediği erken dönemdeki kalp yetmezliklerini tespit edebileceğimiz sonucu çıkarıldı.

Klinikte anemisi olan hastaların eritrosit transfüzyonu ile tedavi kararı, hastanın kalp yetmezliği semptomları (taşikardi, hepatomegali, solunum sıkıntısı vs.) olup olmamasına göre verilmektedir. NT-proBNP KY'nin erken dönemlerinde salınan bir peptittir. Oral demir preparatları ile tedavi edilen semptomatik olmayan, grup 1 deki hastaların NT-proBNP ortalamasının kontrol grubundan yüksek, transfüze edilen hastalarinkinden düşük olması bu hastaların tedavi edilmezse zaman içerisinde dekompanse olup semptomatik hale gelebileceği şeklinde yorumlandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre oral demir tedavisi ile Hb düzeylerinde hızlı yükselme sağlandığı görüldü. Oral demir tedavisi ile de NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu, ekokardiyografik bulgulardan LVIDD, EF ve FS değerlerinde tedavi sonrası düzelme olduğu, subjektif yönleri olmakla beraber Ross skorlarında gerileme olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalara asemptomatik dönemde eritrosit transfüzyonu yapmanın sağlayacağı yararın, oluşturabileceği potansiyel risklerden daha az olacağı düşünüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgulara göre demir eksikliği anemisi olan çocuklarda NT-proBNP, kalp yetmezliği belirtilerinin kliniğe yansıması ve bu değişikliklerin ekokardiyografik olarak saptanmasından daha erken dönemlerde yükselmeye başlamaktadır. NT-proBNP ölçümü, demir eksikliği anemili hastalarda kalp yetmezliğinin erken tanısına ve tedavisinin doğru şekillendirilmesine olanak sağlayan, çabuk sonuçlanan serolojik bir belirteç olarak klinikte kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,177$).
2. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,570$).
3. Kontrol grubunda yaş ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,806$).
4. Kontrol grubunda erkek ve kız çocukları arasında NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,386$).
5. Hasta gruplarının tedavi öncesi NT-proBNP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,0001$).
6. Hasta gruplarının tedavi sonrası NT-proBNP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p=0,0001$).
7. Grup 2’de bulunan hastaların tedavi öncesi NT-proBNP düzeyi grup 1’e göre daha yüksekti. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$).
8. Hasta grubunun tedavi öncesi Ross skoru ile NT-proBNP değerleri arasında pozitif yönde anlamlı doğrusal korelasyon olduğu saptandı ($p=0,015$).
9. Hasta grubunun Hb değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($p=0,004$).
10. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında yükselen Hb değerlerine paralel olarak NT-proBNP’nin düşüş sergilediği görüldü ($p=0,0001$).

11. Hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek EF değerlerine sahip olduğu tespit edildi.
12. Hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında grup 2'nin EF ortalamasının grup 1 ve 3'e göre daha yüksek olduğu belirlendi.
13. Hasta grubunun tedavi öncesi EF ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,330$).
14. Hasta grubunun tedavi öncesi FS değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,318$).
15. Hasta grubunun tedavi öncesi LVIDD değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,193$).
16. Grup 1'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası LVIDD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p=0,0001$).
17. Grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası LVIDD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0,913$).
18. Hasta grubunun tedavi öncesi E/A oranı ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,746$).

7. ÖZET

AMAÇ

DEA'lı çocuklarda KY'yi asemptomatik dönemde tanımak için, NT-proBNP'nin biyokimyasal belirteç olarak klinik öneminin belirlenmesi ve KY'yi değerlendirmede kullanılan Ross skoru ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Mayıs 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Pediatri polikliniğine başvuran ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda DEA tanısı alan, yaşları 10 ay ile 204 ay arasında değişen 96 DEA'lı çocuk hasta grubu (grup-1 ve grup-2) ve pediatri polikliniğine kontrol amaçlı başvuran 42 sağlıklı çocuk (grup-3) kontrol grubu olarak belirlenerek prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların 30 tanesi izlemde çalışma kriterlerini sağlamadıkları için çalışmadan çıkarıldı. KY bulgusu olmayan 49 hasta (Grup 1) oral demir preparatları ile tedavi edildi. Fizik muayene bulgularına göre KY bulguları olan 17 hasta ise (grup 2) eritrosit transfüzyonu ile tedavi edildi. Oral tedavi edilen hasta grubu (grup 1) tedavinin 4.-5. ayında, eritrosit transfüzyonu yapılan grup (grup 2) ise transfüzyon yapıldıktan 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP çalışıldı. Yine tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik verileri ve Ross klasifikasyonuna göre evreleri kaydedildi.

BULGULAR

Grup 1; 22 (% 44,9) kız, 27 (%55,1) erkek; Grup 2; 11 (%64,7) kız, 6 (%35,3) erkek hastadan oluşuyordu. Grup 3 ise 26 (%61,9) kız, 16 (%38,1) erkek sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Grup I'de bulunan hastaların yaş ortalaması $61,9 \pm 67,2$ ay, grup II'de bulunan hastaların yaş ortalaması $112,3 \pm 69,2$ ay, grup III'de bulunan hastaların yaş ortalaması ise $81,7 \pm 37,7$ ay bulundu. Kontrol grubunda yaşa ve cinsiyete göre NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görürülmedi. Hasta grubunda tedavi öncesi NT-proBNP değerleri ve Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ters bir ilişki bulundu ($p:0,004$ $r:-0,346$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında yükselen Hb değerlerine paralel olarak NT-proBNP'nin düşüş sergilediği görüldü. Tedavi sonrası NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile farksız olduğu tespit edildi ($p:0,405$). Hasta grubunun tedavi öncesi Ross skoru ile NT-proBNP değerleri arasında pozitif yönde anlamlı doğrusal korelasyon olduğu saptandı ($p:0,015$; $r:0,299$). Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun EF değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek EF değerlerine sahip olduğu tespit edildi. Hasta grubunun tedavi öncesi EF, LVİDD ve E/A oranları ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı.

SONUÇ

Çalışmamızdaki bulgulara göre demir eksikliği anemisi olan çocuklarda NT-proBNP, kalp yetmezliği belirtilerinin kliniğe yansması ve bu değişikliklerin ekokardiyografik olarak saptanmasından daha erken dönemlerde yükselmeye başlamaktadır. NT-proBNP ölçümü, demir eksikliği anemili hastalarda kalp yetmezliğinin erken tanısına ve tedavisinin doğru şekillendirilmesine olanak sağlayan, çabuk sonuçlanan serolojik bir belirteç olarak klinikte kullanılabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalara asemptomatik dönemde eritrosit transfüzyonu yapmanın sağlayacağı yararın, oluşturabileceği potansiyel risklerden daha az olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, Kalp yetmezliği, NT-proBNP, Çocuk.

8. SUMMARY

OBJECTIVES

We planned this research for identification of cardiac failure in children with iron deficiency anemia during the asymptomatic period, identifying the clinical importance of NT-proBNP as a biochemical marker and investigating whether there exists any significant association between Ross scoring for cardiac failure evaluation and NT-proBNP.

MATERIAL AND METHODS

The study was held in Malatya İnönü University Pediatrics Department between may 2009 and july 2010. 96 pediatric age group patients who applied to the pediatrics polyclinics and diagnosed as iron deficiency anemia, aging between 10 months and 204 months were included in the study groups (group-1 and group-2). 42 healthy children applied to the pediatrics polyclinics for control purposes were included in the control group (group-3). The study was held in prospective manner. 30 members of the study group were excluded from the group due to inability to fulfill the study criteria. 49 patients having no cardiac failure findings (group-1) were treated with oral iron supplements.

17 patients manifesting cardiac failure based on the physical examinations (group 2) were treated with erythrocyte transfusions. Orally treated patient group (group-1) were called for control after 4-5. months from the beginning of the oral treatment. The patient group which erythrocyte transfusion were given (group-2) were called for control one week after the transfusion. NT-proBNP levels were examined

before and after the treatment. Echocardiographic evaluations and Ross classification were done before and after the treatment.

FINDINGS

Study groups consisted; Group 1: 22 (% 44,9) female, 27 (%55,1) male, Group 2: 11 (%64,7) female, 6 (%35,3) male patients. Group 3 consisted 26 (%61,9) female, 16 (%38,1) male healthy children. The mean age and standart deviations of the groups were; group 1: 61,9±67,2 months, group 2: 112,3±69,2 months, group 3: 81,7±37,7 months, Among the control group, NT-proBNP values were examined and no statistical significance based on the age and sex differences were found. The pre-treatment patient group NT-proBNP values and Hb levels showed statistically significant and inverse relation (p:0,004 r:-0,346). The patient group NT-proBNP levels before and after the treatment were evaluated; NT-proBNP level decrease in paralel with rise of Hb levels were noted. After treatment NT-proBNP levels were found to be similar with the control group (p:0,405). The patient group pre-treatment Ross scores and NT-proBNP levels showed significant positive linear correlation (p:0,015; r:0,299). Compared to the controls the pre-treatment patient group EF values were significantly higher. Pre-treatment EF, LVIDD and E/A ratios of the patient group and NT-proBNP levels were compared and no statistical significance were found.

CONCLUSION

Based on our findings, in children with iron deficiency anemia, levels of NT-proBNP begin to rise earlier than the appearance of clinical findings and echocardiographic definiton of cardiac failure. NT-proBNP measurement, a fast serological marker, may be used clinically for early definition and proper treatment of the cardiac failure in cases with iron deficiency anemia. Based on our findings, the benefits of the erythrocyte transfusion supplementation of the patients during the asytmatic period are lower than the potential hazards.

Key words: iron deficiency anemia, cardiac failure, NT-proBNP, child.

9. KAYNAKLAR

1. De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. World Health Stat Q 1985; 38:302-16.
2. Celkan T, Apak H, Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M, Yüksel L, Yıldız I. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk pediatri arşivi* 2000; 35(4): 226-231.
3. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. Editör: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2,3.B.* İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 1051-1054.
4. Florentino RF, Guirrie RM. Prevalence of nutritional anemia in infancy and childhood with emphasis on developing countries. Iron nutrition in infancy and childhood. Edited by Stekel A, Vevey-Raven press New York. 1984.
5. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001; 23-32
6. Soylu H, Özgen Ü, Baballıoğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. *Turkish Journal of Hematology* 2001; 18(1): 19-25
7. Cin Ş, Çavdar A, Arcasoy A. Değişik ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde iz elementlerin incelenmesi (çinko, demir, bakır, ve magnezyum). Ankara: Nuray matbası, 1978
8. World Health Organization. Worldwidw prevalence of Anemia 1993-2005. WHO Global Database on Anemia, Geneva, 2008

9. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations, *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 225-283
10. Gmrk F, Altay . Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. zalp İ(ed.) *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 3(16): 265-87.
11. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131(2): 568-80.
12. Nişli G.: *Pediatric Demir Gereksinimi. Gvenilir Demir Tedavisi*, İzmir Sempozyumu, İstanbul, Abdi İbrahim İla Sanayi 1991, 47-53.
13. Ruskoaha H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341-56.
14. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-28.
15. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-proBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005; 11: 76-80.
16. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-735.
17. Senio Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300.
18. Cowie M, Mendrez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-321.
19. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
20. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110: 76.

21. Maisel AS. The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 327-34.
22. Dallman P.R., Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA(eds). *Hematology of Infancy and Chidhood*. (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 430-76
23. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look A.T. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.2003; 6: 456-97
24. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*, 4.th. Philadelphia: WB Saunders. 1993:352
25. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1999 Kasım;8(11).
26. Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Third edition. Academic Pres. New York. 2000:33-49
27. Lane A.L, Nuss, R, Ambruso D.R.İron deficiency anemia. Nutritional anemias. *Hematologic disorders. Current pediatric diagnosis and treatment* 18th edition USA, Appleton and Lange, 2003; 843-844.
28. Tiker F, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir eksikliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; 48:14-9.
29. Adamson JW. Çev. Nevruz O, Güvenç B. Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL,Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harison iç hastalıkları prensipleri*, çev. ed. Sağlıkker Y. Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004: 660-66.
30. Viteri F. Iron deficiency in children. New possibilities for its control. *Pediatrics*. 1994; 53: 49-60.
31. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003; 25(3); 327-345.

32. Dallman P.R., Yip R, Oski F.A.: Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias. In: Hematology of Infancy and Childhood, 4th edition, (Eds) Nathan D.G., Oski F.A., Philadelphia, WB Saunders Co. 1993, 413-450.
33. Schwartz E. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman NM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th edition, WB Saunders Company Philadelphia USA, 2000; 1469-1471.
34. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. Mazza JJ, editor: Manual of Clinical Hematology 2nd edition, 1995; 17-38
35. Guyton AC, Hall JE. Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi. In: Textbook of Medical Physiology. 10. ed. Philadelphia: WB Saunders Türkçe 1. baskı. 2001: 382-91.
36. Breuer W, Ermers M.J.J, Pootrakul P. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assesing chelation therapy. *Blood* 2001; 97: 792-798.
37. Cin Ş. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Çocuk Hastalıkları*. Antıp A.Ş. Ankara 1997:301-316.
38. Frazer DM, Anderson GJ. İntestinal iron transport and its regulation. *Hematology* 2001; 6(3): 193-203
39. Vatandaş ve ark. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 12-15.
40. Simovich M, Hainsworth LN, Fields PA, Umbreit JN, Conrod ME. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT1 in the duodenum: the surprising role of mucin. *Am J hematology* 2003; 74:32-45
41. Virgil F. Iron metabolism in. Ernest B, Barrys C, Marshalla L, Thomas J editors. *Williams hematology* 6th edition. McGraw-Hill Medical publication division, New York. 2001; (24): 295-302.
42. Guyton A. Tıbbi fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Cilt 1. 3. B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1989: 59-71.

43. Ehrenkraz RA.: Iron requirements of preterm infants. *Nutrition* 1994; 10:77-8
44. Iwai Y, Takanashi T, et al.: Iron status in low birth weight infants on breast and formula feeding. *Eur.J.Pediatr* 1986; 145: 63-5.
45. Dallman PD. Iron deficiency. Nutritional anemia. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, eds. *Rudolph's Pediatrics* 20th edition,1996; 1176-1180.
46. Formon SJ, Ziegler EE. Cow Milk Feeding In Infancy: Gastrointestinal Blood Loss And Iron Nutritional Status. *J Pediatr* 1991; 98: 540-552.
47. Ian J.,Griffin MB., Steven A., Abrams MD. Iron And Breastfeeding. *Pediatric Clinics of North America* W.B. Saunders Company Part 2: *The Management of Breast feeding*, 2001; 48-58.
48. Lee GR, Foerster J, Lukens J. Iron deficiency and iron deficiency anemia in Wintrobe's *Clinics Hematology* 10th edition. Mess Publications Pennsylvania, 1999; 979-1011.
49. Finch C.A, Huebers A.H. Iron methabolism. *Clin Physio Biochem* 1986; 4: 5-10.
50. Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of clinical hematology. Iron deficiency anemia. *BMJ* 1997; 314-60.
51. Booth IW, Aukett MA. Iron Deficiency Anemia In Infancy and Early Childhood. *Arch Dis Child* 1997 June;76: 549-554
52. Gorten MK.,Cross ER. Iron Metbolism In Premature Infants. II. Prevention of Iron Deficiency. *J Pediatr* 1994; 64: 509-515.
53. Turker G, Sarper N., Gokalp AS, Usluer H. The effect of early recombinant erythropoietin and enteral iron supplementation on blood transfusion in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2005; 22 (8):449-55.
54. Soekarjo DD, Pee S, Bloem MW, Tjong R. Socio-economic status and puberty are the main factors determining anemia in adolescent girls and boys in East Java, Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(11): 932-939.

55. Halberg L, Hulthen L. Perspectives on iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29(3): 562-73.
56. Kürekçi AE, Yeşilkaya E, Atay AA, Özcan O. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi ve helikobakter pilori ilişkisi. *Turkish Journal of Hematology* 2002; 19 Suppl 3.
57. Demiroğlu H, Dündar S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyöz anemili hastalarda demir eksikliği araştırması. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1991; 1(2): 114-6.
58. Artan R, Yeşilipek A, Küpesiz A. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi nedeni olarak çölyak hastalığı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1997; 22(1): 44-7.
59. Sullivan PB. Cow's milk induced intestinal bleeding in infancy. *Arch Dis Child* 1993; 68: 240-5.
60. Recht M, Pearson HA. Nutritional anemias. *Diseases of the blood*. In Mc Millan JA, DeAngelis CD, editors. *Oski's Pediatrics Principles and Practice* 3rd edition, 1999; 1447-1448.
61. Berkow R, Fletcher AJ, editors. *The merck manual tanı-tedavi el kitabı*, çev. ed. Keklikoğlu M, Tuzcu M. Cilt 1. 16.B İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1995: 1147-52.
62. Koç A, Eral Ö, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K. Pikalı çocuklarda demir eksikliği anemisi ve paraziter infeksiyonu. *Türkiye Klinikleri Medical Research* 1999; 17(2): 65-69.
63. Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson essentials of pediatrics*, çev. Tuzcu S. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001: 545-56.
64. Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF: Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron deficiency anemia. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1976; 50(6): 479-485.
65. Sarici SU, Serdar MA, Dundaroz MR, Unay B, Akin R, Deda G, Gokcay E. Brainstem auditory-evoked potentials in iron-deficiency anemia. *Pediatr neurol.* 2001 Mar;24: 205-8.

66. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S ve ark. demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2000; 10(4):194-8.
67. Karabaş Z, Ünüvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2001; 1:159-163.
68. Tamura T, Goldenbery LR, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children on five years age. *J Pediatr* 2002; 140: 165-170.
69. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. *Ege Pediatri Bült.* 2003; 10(2): 61-5.
70. Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are costeffective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr.* 2004;134:2678-84.
71. Glader B. Iron deficiency anemia. In: Behrman, Kliegman, Jenson editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, WB Saunders, 2004; 1614-1616
72. Lee GR.: Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. In: *Hematology*, 9th Edition, (Eds) Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, Philadelphia, Lea and Febiger 1993, 808-839
73. Salvoli GP, Faldella G, Schettini F, Rigillo N, Massellis G.: Multicenter study of serum ferritin assay for the surveillance of subject at risk of iron deficiency. *Minerva Pediatr.* 1991; 43 (7-8): 449-503
74. Malhotra RK, Saraya AK, Kumar R, Choudhry VP, Ghai OP.: Platelet aggregation in iron deficiency anemia. *Indian Pediatr.* 1985; 52: 139-145.
75. Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. *Iron deficiency anemia. Adv pediatr* 2001; 48: 385-408.
76. Yeh KY, Yeh M, Watkins JA, Rodriguez-Paris J, Glass J. Dietary iron induces rapid changes in rat intestinal divalent metal transporter expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: 1070-1079.

77. Comitte on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Iron Fortified Infant formulas. *Pediatrics*. 1989; 84: 1114-5.
78. Glader B. Iron deficiency anemia. In: Behrman, Kliegman, Jenson editors. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition, WB Saunders, 2004; 1614-1616.
79. Stockman JA. Anemia of iron deficiency. İn: Burg FD, Ingelfinger JR, Wold ER, editors. Current pediatric therapy 14th edition. Philadelphia: WB Saunders 1993; 238-240.
80. Tichelli A, Grotwohl A, Speck B. Iron Deficiency Anemia: Diagnosis and Therapy *Schwerz Med. Wochenschr.* 122 (13): 461-465.1992.
81. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Sevgican U, Gültepe M, Mete Z. Çocuklardaki demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik ilacın karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2002; 11(1): 1-5.
82. Çetinkaya B, Kavaklı K, Yılmaz D, Balkan C, Aydınok Y, Sözmen E ve ark. çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde farklı demir preparatlarının etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. *Turkish Journal of Hematology* 2002; 19
83. Camitta BM: Iron Deficiency Anemia. In: Textbook of Pediatrics, 15th Edition, (Eds) Nelson WE, Behrman RE, kliegman RM, arvin AM. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996, 1387-1389.
84. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assesment of the iron status. *Am Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
85. Zlotkin S. The role of nurition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescent. *CMAJ* 2003; 168(1):59-63.
86. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. İn: Nathan G, Orkin SH, eds. Hematology of İnfancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84.
87. Ourtom HA, al Saleh QA Lubani MM, et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anemia in children. *Eur j pediatr* 1989; 148: 745-8.

88. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 329(3): 190-3
89. Dreyer W, Fisher D. Clinical recognition and management of chronic congestive cardiac failure. In: Garson A, Bricker G, Neish F, Fisher D (eds). *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd edi., Baltimore: Williams and Wilkins. 1997; 2309-2325.
90. Büyüköztürk K, Kalyon N. *Kalp yetmezliği*. birinci baskı. İstanbul: Üniform: 2003
91. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999; 100:999-1008.
92. Guyton A. *Textbook of Medical Physiology*. 7th ed. Saunders, Oxford 1986; 437-53.
93. Kepez A, Kabakcı G. Kalp yetmezliği tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 69-81
94. Dibbs Z, Thomby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patient with heart failure: Implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1935-42.
95. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. *T Klin J Ped Sp Iss* 2003; 1: 197-202.
96. Ergün Çil. Çocukluk çağı telekardiyografik inceleme, *Güncel pediatri* 2003; 1: 42-9
97. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. *Katkı dergisi* 1996; 17: 722-743
98. Ross RD. Grading the graders of congestive heart failure in children. *J Pediatr* 2001; 138: 618-20.
99. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: A new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr* 2001; 138: 644-8
100. Semizel E, Bostan M, Çil E. Konjestif kalp yetmezliği, *Güncel Pediatri*.2006; 3: 140-45.

101. De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94
102. Feld RD. The value of B-natriuretic peptide in congestive heart failure. *Currents Summer* 2002 ; 3: 1-4.
103. Clerico A, Emdin M. Natriuretic peptides the hormones of the heart. 1nd ed. Springer, Italy 2006.
104. Natriuretic peptides and receptors. *herkules*. Oulu.fi/isbn9514252721/html/c368.html.
105. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 730-735.
106. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, et al. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006; 39: 600-5.
107. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assesment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-42.
108. Yasue H Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
109. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 71-5.
110. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, et al. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healty individuals. *Clin Chem* 2003; 49: 1554-1555
111. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healty neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003; 112: 896-9.
112. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci* 2005; 108: 23-36.

113. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosis congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 10-17.
114. Lainchbury JG, Burnett JC, Meyer D, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 33-40.
115. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875-8.
116. Raymond I, Groenning BA, Hilderant PR, et al. The influence of age, sex, and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
117. Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J et al. Radioimmunoassay for N-terminal pro brain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest* 2001; 61: 33-42.
118. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 336-340.
119. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C et al. NT-proBNP: A new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89: 150-154.
120. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G et al. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 365-368.
121. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of a full-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin chem lab med* 2004; 42: 37-44.

122. Groenning BA, Nilson JC, Sondergaard L, et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am heart J* 2002; 143: 923-9.
123. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosis left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 193-7
124. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
125. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003; 89: 879-81.
126. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Coll Cardiol* 2000; 135:419A.
127. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-735.
128. Nasser N, Perles Z, Rein Aj, Nir A. NT-proBNP as marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 87-90.
129. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patient with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
130. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 341-6.

131. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro- B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta paediatr* 2004; 93: 603-7.
132. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 191-7.
133. Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta paediatr* 2002; 91: 649-52.
134. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 79-80.
135. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: Pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005. p. 539-56.
136. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.
137. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 14-8.
138. Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin chim acta* 2005; 358: 175-81.
139. Mika M, Takeshi T, Yoshiro N, Masaaki LK et al. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J* 2008; 49: 577-586.

140. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Pediatr Suppl* 2002; 91(438): 124-9.
141. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-229.
142. Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000;53(1 Suppl):S18-22.
143. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:309-16.
144. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-66.
145. Katz AM: The cardiomyopathy of overload. *Annals of Internal Medicine* 1994;121(5):363-371.
146. Uçar C. Pediatride kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005; 1(3): 115-122.
147. Glader B. Anemias of İnadequate Production. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 2006-18.
148. Sarper N. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(1):6-14.
149. Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, et al. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: Independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure results from the international collaborative of NT-proBNP (ICON) study. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 145-50.
150. Arati. S.D., Kirsten, B.D., Michael, G. Association Between Anaemia And N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide (NT-proBNP): Findings from the Heart and Soul Study. *European Journal of Heart Failure* 9 (2007) 886–891.
151. Schwachten L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005;94: 399-404.

152. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3-8.
153. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail.* 2001;7:183-193.
154. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dysnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-308.
155. Bettencourt P. NT-proBNP ve BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:359-363
156. Cohen S, Springer C, Avital A. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: Heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics.* 2005;115:1347-1350.
157. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004; 164:1978-84
158. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60
159. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NTproBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:289-293.
160. Wu YR, Chen SB, Huang MR, Zhang YQ, Sun K, Chen S. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005;43:161-164.
161. Metivier F, Marshhasis SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anemia : focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 14-8.
162. İltümür K, Karabulut A, Toprak N. İzole diyastolik disfonksiyonda NT-proBNP. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32:165-171
163. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J,* 1997;133:307-14.

164. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*, 1996;28:22–30.
165. Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K et al. Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1234–42.
166. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease *Clinical Science* 1998;95: 519–29).

10. EKLER

Ek 1: Hasta gruplarının ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Hasta No	Hasta Grubu	Yaş (Ay)	Cinsiyet	Hasta No	Hasta Grubu	Yaş (Ay)	Cinsiyet
1	1	192.0	Kız	21	1	204.0	Kız
2	1	10.0	Kız	22	1	36.0	Erkek
3	1	18.0	Kız	23	1	204.0	Kız
4	1	12.0	Erkek	24	1	144.0	Erkek
5	1	12.0	Erkek	25	1	60.0	Erkek
6	1	24.0	Kız	26	1	12.0	Kız
7	1	67.0	Kız	27	1	12.0	Kız
8	1	32.0	Erkek	28	1	180.0	Kız
9	1	190.0	Kız	29	1	24.0	Erkek
10	1	18.0	Kız	30	1	36.0	Erkek
11	1	12.0	Erkek	31	1	24.0	Erkek
12	1	30.0	Erkek	32	1	12.0	Erkek
13	1	24.0	Kız	33	1	192.0	Kız
14	1	19.0	Erkek	34	1	12.0	Kız
15	1	36.0	Erkek	35	1	24.0	Erkek
16	1	72.0	Erkek	36	1	12.0	Erkek
17	1	48.0	Erkek	37	1	24.0	Erkek
18	1	48.0	Erkek	38	1	36.0	Erkek
19	1	24.0	Erkek	39	1	24.0	Erkek
20	1	96.0	Erkek	40	1	204.0	Kız

Hasta No	Hasta Grubu	Yaş (Ay)	Cinsiyet	Hasta No	Hasta Grubu	Yaş (Ay)	Cinsiyet
41	1	12.0	Erkek	64	2	10.0	Kız
42	1	180.0	Kız	65	2	152.0	Kız
43	1	36.0	Kız	66	2	168.0	Kız
44	1	36.0	Kız	67	3	72.0	Erkek
45	1	192.0	Kız	68	3	72.0	Kız
46	1	36.0	Erkek	69	3	24.0	Kız
47	1	24.0	Erkek	70	3	84.0	Erkek
48	1	12.0	Kız	71	3	72.0	Kız
49	1	48.0	Erkek	72	3	120.0	Kız
50	2	180.0	Erkek	73	3	84.0	Erkek
51	2	180.0	Kız	74	3	84.0	Kız
52	2	180.0	Kız	75	3	48.0	Kız
53	2	108.0	Erkek	76	3	168.0	Kız
54	2	168.0	Kız	77	3	36.0	Kız
55	2	108.0	Kız	78	3	84.0	Kız
56	2	132.0	Kız	79	3	72.0	Kız
57	2	24.0	Erkek	80	3	24.0	Erkek
58	2	10.0	Erkek	81	3	96.0	Erkek
59	2	108.0	Erkek	82	3	24.0	Kız
60	2	168.0	Kız	83	3	72.0	Kız
61	2	180.0	Kız	84	3	132.0	Kız
62	2	24.0	Erkek	85	3	108.0	Kız
63	2	10.0	Kız	86	3	72.0	Kız

Hasta No	Hasta Grubu	Yaş (Ay)	Cinsiyet	Hasta No	Hasta Grubu	Yaş (Ay)	Cinsiyet
87	3	72.0	Erkek	107	3	60.0	Kız
88	3	48.0	Erkek	108	3	48.0	Kız
89	3	168.0	Kız				
90	3	120.0	Kız				
91	3	36.0	Kız				
92	3	60.0	Erkek				
93	3	60.0	Erkek				
94	3	156.0	Kız				
95	3	132.0	Kız				
96	3	120.0	Erkek				
97	3	108.0	Erkek				
98	3	72.0	Erkek				
99	3	24.0	Erkek				
100	3	108.0	Kız				
101	3	60.0	Kız				
102	3	120.0	Erkek				
103	3	72.0	Kız				
104	3	72.0	Kız				
105	3	108.0	Erkek				
106	3	60.0	Erkek				

Ek 2: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası NT-proBNP,Hb düzeyleri ile kontrol grubunun NT-proBNP, Hb düzeyleri

Hasta No	Grup	Tedavi öncesi NT-proBNP (pg/ml)	Tedavi sonrası NT-proBNP (pg/ml)	Tedavi öncesi Hb(gr/dl)	Tedavi sonrası Hb(gr/dl)
1	1	122.0	29.5	10.5	15.7
2	1	139.0	96.9	8.3	12.2
3	1	37.4	50.1	11.1	13.5
4	1	173.0	104.0	9.9	12.5
5	1	131.0	95.0	10.2	11.9
6	1	223.0	79.9	10.4	11.9
7	1	112.0	48.5	11.3	12.9
8	1	133.0	78.1	10.7	13.0
9	1	113.0	26.8	9.6	13.1
10	1	21.6	43.6	9.8	11.7
11	1	151.0	72.5	9.7	12.4
12	1	132.0	59.7	11.3	13.0
13	1	135.0	85.3	11.5	14.0
14	1	120.0	90.6	8.2	10.2
15	1	199.0	71.5	7.3	11.4
16	1	161.0	164.0	11.3	12.5
17	1	189.0	35.7	9.2	12.3
18	1	48.4	51.6	9.5	12.2
19	1	126.0	64.2	10.1	12.0
20	1	220.0	42.2	11.0	13.1

21	1	295.0	41.0	10.1	13.1
22	1	292.0	105.0	11.3	13.7
23	1	164.0	95.8	11.3	14.8
24	1	150.0	79.3	11.5	13.6
25	1	131.0	97.7	11.3	13.1
26	1	203.0	108.0	10.3	12.8
27	1	373.0	87.1	9.8	13.5
28	1	136.0	60.5	10.7	12.5
29	1	107.0	51.6	10.6	12.3
30	1	189.0	62.2	9.5	13.2
31	1	190.0	118.0	8.4	12.4
32	1	126.0	190.0	7.4	10.9
33	1	124.0	32.7	8.9	15.9
34	1	122.0	99.5	10.6	13.1
35	1	121.0	85.6	8.3	13.7
36	1	160.0	80.8	9.9	13.5
37	1	234.0	102.0	8.6	12.5
38	1	161.0	69.2	10.1	12.9
39	1	118.0	65.0	10.4	11.8
40	1	124.0	93.4	10.8	13.5
41	1	90.2	109.0	8.8	12.0
42	1	129.0	77.3	7.9	12.5
43	1	126.0	65.6	8.3	11.5
44	1	129.0	91.2	10.2	12.5
45	1	104.0	28.2	10.3	14.4

46	1	175.0	74.5	9.2	13.0
47	1	255.0	80.7	10.4	12.6
48	1	138.0	47.1	10.0	13.1
49	1	73.6	57.8	11.3	13.5
50	2	139.0	92.5	8.0	9.4
51	2	413.0	111.0	6.0	9.8
52	2	98.5	113.0	6.1	8.7
53	2	78.4	102.0	6.6	9.0
54	2	320.0	94.6	7.2	8.6
55	2	258.0	62.8	9.9	12.9
56	2	379.0	135.0	5.8	8.6
57	2	267.0	75.9	6.5	11.9
58	2	144.0	89.7	7.6	12.0
59	2	333.0	90.4	5.5	14.5
60	2	220.0	71.2	6.6	15.4
61	2	172.0	53.5	7.4	11.4
62	2	678.0	129.0	7.1	12.3
63	2	158.0	92.6	5.3	10.3
64	2	369.0	88.0	5.0	9.9
65	2	140.0	77.1	5.4	10.2
66	2	36.3	39.5	7.2	9.2
67	3	70.9		13.1	
68	3	40.6		13.0	
69	3	84.7		13.6	
70	3	56.2		12.5	

71	3	62.7		12.8	
72	3	43.3		14.1	
73	3	66.1		12.9	
74	3	69.2		11.9	
75	3	73.2		12.6	
76	3	50.2		13.3	
77	3	44.8		12.6	
78	3	41.9		13.0	
79	3	64.6		12.8	
80	3	89.6		12.9	
81	3	68.4		13.2	
82	3	60.1		12.2	
83	3	49.3		12.9	
84	3	73.2		13.6	
85	3	50.0		12.4	
86	3	87.1		13.4	
87	3	27.1		13.5	
88	3	74.3		12.6	
89	3	83.0		12.9	
90	3	62.4		13.1	
91	3	164.0		12.6	
92	3	20.0		12.4	
93	3	150.0		12.9	
94	3	79.5		12.8	
95	3	58.2		13.3	

96	3	222.0		13.1	
97	3	39.4		12.8	
98	3	83.0		11.9	
99	3	78.9		11.3	
100	3	31.7		14.1	
101	3	51.0		12.0	
102	3	47.8		12.8	
103	3	119.0		11.9	
104	3	44.2		13.1	
105	3	63.4		13.5	
106	3	79.3		12.3	
107	3	35.2		12.9	
108	3	25.2		12.6	

Ek 3: Hasta gruplarının ekokardiyografik verileri:

Hasta no	Hasta grubu	Tedavi öncesi E/A	Tedavi sonrası E/A	Tedavi öncesi LA	Tedavi sonrası LA	Tedavi öncesi EF	Tedavi sonrasıEF	Tedavi öncesi FS	Tedavi sonrası FS	Tedavi öncesi LVIDD	Tedavi sonrası LVIDD
1	1		1.26	25.6	23.43	65.0	67.0	35.0	37.0	34.4	32.03
2	1	1.34		36.36	43.47	67.0	67.0	35.0	35.0	61.36	56.52
3	1	1.57	1.56	40.42	40.81	72.0	71.0	40.0	39.0	57.44	59.18
4	1	1.5		44.0	33.89	64.0	67.0	33.0	36.0	62.0	50.84
5	1			28.3	22.8	69.0	75.0	37.0	42.0	54.7	42.1
6	1	1.37	1.86	40.74	34.48	66.0	74.0	35.0	41.0	57.4	48.27
7	1	1.74	1.92		40.62	66.0	74.0	35.0	42.0	55.55	53.12
8	1	1.78		36.53	33.33	78.0	66.0	45.0	35.0	59.61	57.89
9	1	2.13	1.68	18.54	18.06	61.0	67.0	33.0	37.0	32.4	30.32
10	1			56.81	42.55	73.0	69.0	40.0	37.0	68.18	61.7
11	1	1.84	1.43	37.73	30.76	62.0	72.0	32.0	40.0	60.37	52.3
12	1	1.89	2.14	37.7	46.87	75.0	65.0	43.0	35.0	54.09	68.75
13	1			53.48	42.22	68.0	57.0	36.0	29.0	65.11	62.22
14	1		1.46	61.9	41.66	81.0	72.0	48.0	40.0	71.42	58.33
15	1	1.81	1.49	0.0	36.5	79.0	64.0	46.0	34.0	52.63	47.61
16	1	1.4	1.33	38.33	29.68	65.0	68.0	35.0	37.0	61.66	48.43
17	1		1.84	32.3	34.28	72.0	71.0	40.0	38.0	46.15	38.57
18	1	1.61	1.46	33.8	35.89	71.0	61.0	39.0	32.0	53.52	47.43
19	1	2.42	1.89	38.59	38.33	74.0		41.0		50.87	
20	1	1.65	1.56	24.13	23.8	63.0	70.0	34.0	38.0	32.75	29.36

21	1	1.86	2.0	17.79	18.56	66.0	74.0	36.0	43.0	30.06	31.13
22	1	1.92	2.35	34.66	27.16	71.0	61.0	39.0	32.0	42.66	41.97
23	1	1.68	1.79	21.53	20.74	64.0	73.0	35.0	42.0	37.69	34.07
24	1	2.52		31.25	26.47	73.0	62.0	42.0	33.0	40.62	40.19
25	1	1.82	1.69	31.88		66.0	68.0	35.0	38.0	50.72	45.56
26	1	1.54	1.92	46.8	37.5	65.0	73.0	34.0	41.0	57.44	51.78
27	1	1.66	1.38	36.36	42.85	83.0	69.0	50.0	38.0	72.72	61.22
28	1	1.86		19.04	20.28	69.0	66.0	38.0	36.0	31.29	31.15
29	1	1.55		39.62	35.0	72.0	67.0	40.0	36.0	50.94	50.0
30	1	2.11	1.73	38.57	31.5	68.0	76.0	37.0	43.0	48.57	39.72
31	1	2.36	2.48	47.36	37.09	81.0	77.0	48.0	44.0	45.61	45.16
32	1		1.57	40.81	33.33	60.0	65.0	31.0	34.0	63.2	51.85
33	1	1.45	1.29	23.77	19.86	71.0	64.0	40.0	35.0	33.56	29.45
34	1	1.29	1.9	27.69	30.3	66.0	72.0	35.0	40.0	43.07	45.45
35	1		2.18	32.72	33.33	66.0	69.0	35.0	37.0	47.27	54.38
36	1	1.41	1.33		39.58	68.0	68.0	36.0	37.0	60.86	62.5
37	1		1.69	42.85	39.62	64.0	66.0	34.0	35.0	63.26	60.37
38	1	1.98	1.47	31.42	26.76	71.0	66.0	39.0	36.0	47.14	46.47
39	1		1.58	36.36	36.06	69.0	80.0	37.0	47.0	52.72	50.81
40	1	2.13	1.81	18.18	19.41	68.0	67.0	38.0	38.0	31.51	29.41
41	1	1.44	1.45	41.66	35.84	78.0	72.0	45.0	40.0	58.33	52.83
42	1	1.74		19.33	17.83	72.0	65.0	41.0	35.0	30.0	29.93
43	1		1.53	31.66	36.92	76.0	71.0	43.0	39.0	48.33	44.61
44	1	1.5	1.8	36.11	32.91	59.0	61.0	30.0	31.0	41.66	39.24
45	1	1.96	1.51	13.93	15.38	73.0	61.0	42.0	32.0	29.09	26.03

46	1	1.62	1.7	47.16	37.93	69.0	65.0	38.0	34.0	60.37	56.89
47	1	1.52	1.57	44.0	38.0	64.0	65.0	33.0	35.0	58.0	60.0
48	1	1.63	1.64	36.17	48.93	70.0	61.0	37.0	31.0	42.55	55.31
49	1		2.11	40.38	38.46	72.0	63.0	40.0	33.0	57.69	55.76
50	2	1.78	1.52	21.42	19.84	63.0	69.0	34.0	38.0	36.5	36.5
51	2	1.68	2.17	20.13	20.83	67.0	60.0	37.0	32.0	32.63	33.33
52	2	1.77	2.03	22.6	24.65	76.0	61.0	45.0	33.0	32.87	34.93
53	2	1.64	1.81	26.49	27.35	72.0	68.0	41.0	38.0	35.04	38.46
54	2	3.0	1.83	18.84	24.63	69.0	61.0	38.0	32.0	31.88	34.05
55	2	1.44	1.52	26.0	31.0	76.0	74.0	44.0	42.0	36.0	36.0
56	2		2.0	55.55	63.88	67.0	72.0	35.0	40.0	80.55	94.44
57	2	1.51	1.85	42.3	32.69	71.0	60.0	39.0	31.0	59.61	51.92
58	2	1.34	1.21	45.45	43.18	70.0	69.0	37.0	37.0	47.72	50.0
59	2	1.89	1.67	41.97	32.09	72.0	66.0	41.0	36.0	51.85	40.74
60	2	1.27	1.84	26.36	17.27	62.0	77.0	33.0	44.0	35.45	32.72
61	2	2.0	1.43	18.49	19.86	63.0	69.0	34.0	39.0	32.87	32.19
62	2	1.56		42.1	35.08	74.0	75.0	42.0	42.0	64.91	52.63
63	2		1.56	36.58	46.34	71.0	70.0	38.0	38.0	63.41	68.29
64	2		1.56	36.58	36.58	82.0	67.0	48.0	35.0	58.53	65.85
65	2		1.9	21.9	29.52	77.0	67.0	46.0	36.0	43.8	40.0
66	2	1.6	1.56	26.35	27.02	61.0	60.0	33.0	32.0	32.43	31.08
67	3	2.03		32.1		71.0		40.0		48.1	
68	3	2.82		35.5		63.0		33.0		42.1	
69	3	1.69		36.8		72.0		40.0		47.3	
70	3	2.17		26.6		67.0		37.0		39.4	

71	3	1.82		34.2		65.0		34.0		43.4	
72	3	2.38		30.7		66.0		36.0		45.0	
73	3	1.89		33.3		71.0		39.0		48.61	
74	3	2.56		30.6		65.0		35.0		48.0	
75	3	1.46		43.7		61.0		32.0		56.2	
76	3	1.87		19.8		69.0		39.0		32.1	
77	3	1.76		28.5		69.0		37.0		47.1	
78	3			28.2		63.0		33.0		43.47	
79	3	1.73		30.68		64.0		34.0		46.59	
80	3			36.66		80.0		47.0		46.66	
81	3	1.53		26.21		62.0		33.0		39.8	
82	3	1.4		45.65		67.0		35.0		58.69	
83	3	1.61		29.87		68.0		37.0		42.85	
84	3	2.18		24.21		66.0		36.0		34.37	
85	3	1.9		30.37		63.0		33.0		40.5	
86	3			25.58		75.0		43.0		37.2	
87	3	1.57				63.0		34.0		42.0	
88	3	1.5		40.9		69.0		38.0		51.51	
89	3	1.47		20.13		66.0		37.0		34.02	
90	3	1.59		25.26		65.0		35.0		37.89	
91	3	1.58		32.81		73.0		41.0		50.0	
92	3	1.78		38.09		69.0		38.0		57.14	
93	3	1.62		38.09		72.0		40.0		55.55	
94	3	1.56		18.75		60.0		32.0		33.59	
95	3	2.26		26.82		64.0		35.0		34.95	

96	3	1.59		23.8		66.0		36.0		39.04	
97	3	1.43		19.44		57.0		30.0		36.11	
98	3	1.61		28.75		66.0		35.0		38.75	
99	3	1.44				78.0		46.0		57.37	
100	3	1.57		23.59		60.0		31.0		39.32	
101	3	1.98		26.43		64.0		34.0		43.67	
102	3	2.12		24.24		72.0		40.0		35.35	
103	3	1.53		25.84		70.0		38.0		41.57	
104	3	1.73		31.25		65.0		34.0		43.75	
105	3	1.87		30.2		69.0		38.0		45.83	
106	3			32.83		62.0		33.0		49.25	
107	3	1.7		36.87		60.0		31.0		54.38	
108	3			36.02		64.0		34.0		36.43	

Ek 4: Hasta gruplarının değerlendirme formu

Hasta No:	Hastane Protokol No:
Tarih: Adı, Soyad: Doğum Tarihi/Yaş:	Telefon: Adres:
Şikâyet: Anamnez: Özgeçmiş: Soygeçmiş:	
Transfüzyon /Demir Tedavisi Öncesi Fizik Muayene: Boy: (p) Kilo: (p) TA: Nabız: Solunum Sayısı: Solunum şekli: Satürasyon: Üfürüm: Galop Ritmi: Hepatomegali: Ödem / Asit: Ral: Dispne: Ortopne: Öksürük : Senkop: Terleme: Siyanoz: Fiziksel aktivitede kısıtlılık: Çarpıntı:	Transfüzyon /Demir Tedavisi Sonrası Fizik Muayene: Boy: (p) Kilo: (p) TA: Nabız: Solunum Sayısı: Solunum şekli: Satürasyon: Üfürüm: Galop Ritmi: Hepatomegali: Ödem / Asit: Ral: Dispne: Ortopne: Öksürük : Senkop: Terleme: Siyanoz: Fiziksel aktivitede kısıtlılık: Çarpıntı:

Transfüzyon / Demir Tedavisi Öncesi Laboratuvar : Bk: Hb Htc: Plt: Mcv: Mch: Rdw: Glu: Bun: Cre: AST: ALT: Na: K: Fe: FeBK: Transferrin satürasyonu: Periferik yayma: Retikülosit:	Transfüzyon / Demir Tedavisi Sonrası Laboratuvar : Bk: Hb Htc: Plt: Mcv: Mch: Rdw: Glu: Bun: Cre: AST: ALT: Na: K: Fe: FeBK: Transferrin satürasyonu: Periferik yayma: Retikülosit:
Transfüzyon /Demir Tedavisi Öncesi NT-proBNP:	Transfüzyon /Demir Tedavisi Sonrası NT- proBNP:
Transfüzyon /Demir Tedavisi Öncesi EKO:	Transfüzyon /Demir Tedavisi Sonrası EKO:

Ek 5: Kontrol grubunun değerlendirme formu

Kontrol Hasta no:	Hastane Protokol No:
Tarih: Ad Soyad: Doğum Tarihi/Yaş:	Telefon: Adres:
Şikayet: Anamnez: Özgeçmiş: Soygeçmiş: Fizik Muayene: Nabız: TA: Solunum Sayısı: Satürasyon: Sistem muayenesinde patolojik bulgu:	
Laboratuvar: Bk: Hb: Htc: Plt: Mcv: Mch: Rdw: Glu: Periferik yayma: Retikülosit:	Bun: Cre: AST: ALT: Na: K: Ca: Fe : Febk: Transferin satürasyonu:
NT-proBNP:	Ekokardiyografi: