

**T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI KONJENİTAL KALP
HASTALIKLI BEBEKLERDE/ÇOCUKLARDA
GİRİŞİMSEL TEDAVİNİN BNP, EPO DÜZEYİ VE
MCV,MCH,MCHC,RDW PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Candegör AVŞAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen NARİN

İZMİR

MART - 2020

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI KONJENİTAL KALP
HASTALIKLI BEBEKLERDE/ÇOCUKLARDA
GİRİŞİMSEL TEDAVİNİN BNP, EPO DÜZEYİ VE MCV,
MCH, MCHC, RDW PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Candeğer AVŞAR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen NARİN**

**İZMİR
MART - 2020**

TEŞEKKÜR

İyi bir hekim, iyi bir biyokimya uzmanı olmak için çıktığım bu yolda, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, tez çalışmam sırasındaki sabrı, özverisi ve titizliği ile yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Figen NARİN'e,

Engin bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, tez çalışmam sırasında beni en doğru şekilde yönlendiren, sayın hocam Prof. Dr. Nazmi NARİN'e

Bilgili, tecrübeli, iyi ve uzmanlık alanında donanımlı bir hekim olarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, bundan sonra da, bana kattıkları ile her zaman yanımda olacaklarını bildiğim çok değerli; Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlileri Dr. Öğr. Üyesi Saliha AKSUN, Dr. Öğr. Üyesi Leyla DEMİR, klinik eğitim görevlileri Prof. Dr. Mehmet Hicri KÖSEOĞLU, Uzm. Dr. Ayşenur ATAY, Doç. Dr. Serap ÇUHADAR, Uzm. Ecz. Tayfur ONUR'a,

Uzmanlık eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tıbbi biyokimya kliniği uzman doktorlarına,

Tez sürecinde birlikte çalıştığımız, Doç. Dr. Fatma Demet ARSLAN, Doç. Dr. Ayfer ÇOLAK, Doç. Dr. Ferhan ELMALI, Uzm. Dr. Anıl BAYSOY, Uzm. Dr. Tülay DEMİRCAN ŞİRİNOĞLU, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği Asistan Doktorlarına,

İhtisas süresi boyunca beraber çalıştığım, çalışmaktan çok keyif aldığım kıdemlilerim Huriye ERBAK YILMAZ, Alperen Halil İHTİYAR, Gül SARAÇ ve artık aramızda olmayan merhum Hasan Orhan ÇETİN'e, asistanlık maceramdaki neşe kaynağı yol arkadaşlarım, çocuklarım Hayat ÖZKANAY YÖRÜK, Tuğba ÖNCEL, Mert ÜĞE ve Çağatay HASİP'e

Tüm teknisyen arkadaşlarım ve personellerimize,

Bugünlerimin mimarı, en çok emek sahibi, hayattaki en büyük şansım canım annem, babam ve kardeşlerime,

Tıp mesleğindeki en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık ve tez aşaması boyunca her zaman yanımda, her zaman destek olan, canım yol arkadaşım Uzm. Dr. Mehmet KARABEY'e sonsuz şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. Konjenital Kalp Hastalıkları.....	4
2.1.1. Konjenital Kalp Hastalıkları Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırılması.....	4
2.2. Asiyantik Konjenital Kalp Hastalıkları.....	6
2.2.1. Atriyal Septal Defekt.....	6
2.2.1.1. Tanım.....	6
2.2.1.2. Anatomi ve Embriyoloji.....	6
2.2.1.3. Defekt Tipleri.....	8
2.2.1.4. Patofizyoloji.....	9
2.2.1.5. Klinik	9
2.2.1.6. Tanı	10
2.2.1.7. Doğal seyir	10
2.2.1.8. Tedavi	11
2.2.2. Ventriküler Septal Defekt.....	13
2.2.2.1. Tanım	13
2.2.2.2. Embriyoloji	13
2.2.2.3. Ventriküler Septal Anatomi.....	14
2.2.2.4. Ventriküler Septal Defektin Sınıflandırılması	15
2.2.2.5. Patofizyoloji.....	16
2.2.2.6. Klinik Semptomlar Ve Bulgular.....	17
2.2.2.7. Tanı.....	18
2.2.2.8. Klinik Seyir Ve Komplikasyonlar.....	19
2.2.2.9. Tedavi.....	19
2.2.3. Patent Duktus Arteriozus.....	21

2.2.3.1. Embriyoloji.....	21
2.2.3.2. Normal Fizyoloji.....	21
2.2.3.3. Patofizyoloji.....	24
2.2.3.4. Prognoz ve Komplikasyonlar	25
2.2.3.5. Tedavi.....	25
2.3. BNP (BrainNatriüretikPeptid).....	26
2.3.1. NatriüretikPeptid Sistemi ve Yapılar	26
2.3.2. BNP'nin Moleküler Yapısı.....	28
2.3.3. BNP Sekresyonu.....	28
2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri.....	29
2.3.5. BNP'nin Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri.....	33
2.3.6. BNP ile Kardiyak Patolojiler Arasındaki İlişki	35
2.4. EPO (Eritropoietin).....	36
2.4.1. Biyokimya Ve Hücre Biyolojisi.....	38
2.4.2. Epo 3'ün Hematopoetik Olmayan Etkileri.....	39
2.4.3. Epo Üretiminin Klinik Hastalıklar Üzerindeki Etkisi.....	44
2.5. MCV, MCH, MHCH ve RDW.....	47
2.5.1. MCV (MeanCorpuscular Volume-Ortalama Eritrosit Hacmi).....	47
2.5.2. MCH (MeanCorpuscular Hemoglobin- Ortalama Eritrosit Hemoglobini).....	47
2.5.3. MCHC (MeanCorpuscular Hemoglobin Concentration-Ortalama Eritrosit..... Hemoglobin Konsantrasyonu).....	47
2.5.4. RDW (Red Cell Distribution Width -Eritrosit Dağılım Genişliği).....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Gereç	49
3.2. Gruplar.....	49
3.3. Yöntem	51
3.3.1. Rutin Analizler.....	51
3.3.2. Biyokimyasal Çalışma.....	51
3.3.2.1. BNP Düzeylerinin Ölçümü.....	51

3.3.2.2. EPO Düzeylerinin Ölçümü.....	52
3.3.2.3. Mcv,Mch, Mchc ve Rdw Ölçümü.....	52
3.3.2.4. Performans Özellikleri.....	55
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	58
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ.....	80
7. ÖZET.....	81
8. ABSTRACT.....	83
9. KAYNAKLAR.....	85

KISALTMALAR

AA:	Araşidonik Asit
AKS:	Akut Koroner Sendrom
ANP:	Atrial Natriüretik Peptid
ASD:	Atrial Septal Defekt
AV:	Atriyoventrikülerseptum
AY:	Aort Yetmezliği
BNP:	Brain natriüretik peptid
BPD:	Bronkopulmoner Displazi
cGMP:	siklik 3',5'-guanozin monofosfat
CK:	KreatinKinaz
CK-MB:	Kreatin Kinaz MB fraksiyonu
COX:	Siklooksijenaz
CPB:	Kardiyopulmoner Bypass
CVP:	Santral Venöz Basınç
DA:	Duktus Arteriosus
DNP:	Dendroaspis Natriüretik Peptid
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
EPO:	Eritropoietin
ET 1:	Endotelin
GTP:	Guanozintrifosfat
HIF	Hipoxia Inducible Factor
HT:	Hipertansiyon
IVH:	İntraventriküler Hemoraji
IVS:	İnterventriküler septum
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKH:	Konjenital kalp hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KPB:	Kardiyopulmoner Basınç
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LA:	Left Atrium
LCA:	Sol Karotis Arter
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LSCA:	Sol Subklavian Arter
LV:	LeftVentrikul
LVDSB:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu basınç
LVDSÇ:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap

LVDSV:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm
LVSP:	Sol ventrikül sistolik basıncı
LVSSÇ:	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
MCH:	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC:	Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV:	MeanCorpuscular Volüm
MI:	Myokard Infarktüsü
NE:	Norepinefrin
NEC:	Nekrotizan Enterokolit
NT- proBNP:	N-Terminal proBNP
NYHA:	New York Heart Association
PA:	Pulmoner arter
PAH:	Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon
PDA:	Patent Duktus Arteriyozus
PKUB:	Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PO2:	Parsiyel Oksijen
PVR:	PulmonerVasküler Rezistans
Qp:	Pulmoner Kan Akımı
Qs:	Sistemik Kan Akımı
RA:	Sağ atrium
RCA:	Sağ Karotis Arter
RDW:	Red Cell Distribution Width
RLU:	Bağlı Işık Birimi
RSCA:	Sağ Subklavian Arter
RV:	Sağ ventrikül
RVDSV:	Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Volüm
RVOT:	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
RVSP:	Sağ ventrikül sistolik basıncı;
SVR:	Sistemik Vasküler Rezistans
TOF:	Fallot Tetralojisi
TV:	Triküspit Valv
VCI:	Vena kava inferior
VCS:	Vena kava süperior
VSD:	Ventriküler Septal Defekt

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** İnteratriyalseptumun embriyolojik gelişim süreci.
- Şekil 2.** ASD şematik görünümü
- Şekil 3.** Atriyaldefekt tipleri;1: Sekundum tip, 2: Primum tip, 3:Koroner sinüs tip, 4: Sinüs venozus tip. (VCS: Vena kava süperior, VCI: Vena kava inferior, RV: Sağ ventrikül, PA: Pulmoner arter)
- Şekil 4.** Perkütan yolla kapatılmış atrial septal defekt. (A: Skopi görüntüsü, B: Transözefageal ekokardiyografi görüntüsü)
- Şekil 5.** VSD Şematik Görünümü
- Şekil 6.** Geniş VSD'si olan bir hastada soldan sağa şanta bağlı olarak gelişmiş kardiyomegali ve artmış pulmoner vaskülarite bulgularını gösteren akciğer grafisi [48].
- Şekil 7.** Embriyonik Aortik Ark Sistemi (İçe Kıvrılmış Bölümler Kesikli Çizgilerle Gösterilmiştir). RCA: Sağ Karotis Arter, LCA: Sol Karotis Arter, RSCA: Sağ Subklavian Arter, LSCA: Sol Subklavian Arter)
- Şekil 8.** Fetal Hayat ve Doğum Sonrası PDA'da Kan Akım Yönleri
- Şekil 9.** İnsan DA'sının Fonksiyonel ve Anatomik Kapanma Süreçleri
- Şekil 10.** Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı. 17 aa'lık kısım her üç peptidde ortaktır.
- Şekil 11.** BNP'nin kalp kası hücrelerinden salınımı [66].
- Şekil 12.** Natriüretik peptid reseptör A'nın yapısı. Normalde reseptörün kinaz homolog domain kısmı guanilat siklazı inhibe ederek cGMP oluşumunu baskılar. Natriüretik peptid reseptörüne bağlandığında kinaz homolog domain baskılanır ve guanilat siklaz aktive olur. Bunun sonucunda cGMP oluşarak hücre içindeki etkilerini gösterir. cGMP: siklik guanozin mono fosfat GTP: guanozin trifosfat [69, 71]
- Şekil 13.** BNP'nin fizyolojik etkileri ("de Denus S. et al."den çevrilerek) [70].
- Şekil 14.** Kırmızı hücre üretiminin Epo tarafından düzenlenmesi. (A) Böbrekte

uzmanlaşmış hücelere oksijen iletiminin azalması, plazmada dolaşan ve kemik iliği progenitörlerini uyaran Epo ekspresyonunun ve salgılanmasının artmasına ve böylece kırmızı hücre üretiminin artmasına neden olur. Kırmızı hücre kütleindeki artış hipoksik sinyali hafifletirse, Epo ekspresyonu aşağı regüle edilir. (B) Farklı anemi tipleri ve dereceleri olan hastalarda ve primer eritrositoz ve sekonder eritrositozlu hastalarda Plazma Epo seviyeleri (militan / mL). HIF, hipoksi ile indüklenebilir faktör; PCV, polisitemi vera.

Şekil 15. Eritropoietin ile eritroid öncü hücrelerin çoğalması ve farklılaşması

Şekil 16. Epo bağımlı sinyalleşme. Epo, eritroid progenitör hücreleri üzerindeki dimerik reseptörüne (EpoR) bağlandığında, iki reseptör monomeri, sinyal transdüksiyon kaskadını başlatan JAK2 kinazın fosforilasyonuna izin verecek şekilde birlikte çekilir.

Şekil 17. Hipoksiye bağımlı transkripsiyon faktörünün düşük hücre içi oksijen gerginliği ile yukarı regüle edildiği yol. Normal oksijenli hücrelerde, a alt birimi (HIF-a), biri burada gösterilen iki prolin tortusunun hidroksilasyonuna tabi tutulur. Demir (Fe) ve a-ketoglutarat varlığında, oksijene bağımlı posttranslasyonel modifikasyon, HIF-a'ya özgü prolin hidroksilaz (PH) ile katalize edilir. Von Hippel-Lindau proteini (pVHL) hidroksillenmiş HIF-a'ya bağlanır. Daha sonra bir ubiquitin ligazının (UL) kenetlenmesi, HIF-a'nın poliubikuitine edilmesini sağlar.

Şekil 18. Elektriksel empedans yöntemi

Şekil 19. Hidrodinamik focusing

Şekil 20. RDW (Red cell distribution width)

Şekil 21. RDW-CV Grafiği

Şekil 22. ADVIA Centaur BNP testi için ROC analizi

Şekil 23. ADVIA Centaur BNP testi için Total CV

Şekil 24. Çalışma Gruplarında BNP'nin Dağılımı

Şekil 25. Çalışma Gruplarında Ortalama BNP Değerleri

Şekil 26. Çalışma Gruplarında EPO'nun Dağılımı

Şekil 27. Çalışma Gruplarında Ortalama EPO Değerleri



TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Konjenital Kalp Defektlerinin Sınıflandırılması
- Tablo 2.** Atrial septal defekt tedavisi için Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuz önerileri (2010).
- Tablo 3.** VSD'lerin morfolojik sınıflandırılması.
- Tablo 4.** BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler
- Tablo 5.** ADVIA Centaur BNP testinin klinik duyarlılık ve özgüllüğü
- Tablo 6.** Advia Centaur BNP testi için interferans nedenleri
- Tablo 7.** BNP için istatistiksel veriler
- Tablo 8.** EPO için istatistiksel veriler
- Tablo 9.** MCV,MCH,MCHC,RDW parametreleri için ortalama,standart sapma, standart hata ortalaması
- Tablo 10.** MCV için istatistiksel veriler
- Tablo 11.** MCH için istatistiksel veriler
- Tablo 12.** MCHC için istatistiksel veriler
- Tablo 13.** RDW için istatistiksel veriler
- Tablo 14.** Tüm grup için korelasyon verileri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalığı terimi kardiyovasküler sistemdeki doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir[1, 2]. Konjenital kalp hastalıkları en sık görülen major konjenital anomalilerden biri olmakla birlikte, nedenleri hakkında en az bilgi sahibi olduğumuz hastalık grubudur. Konjenital kalp hastalığı (KKH) sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık % 0,5–0,8 olarak bilinmektedir[3, 4]. Bu oran ölü doğumlarda % 3–4, abortuslarda % 10–25 ve prematürelde (patent duktus arteriyozus dışında) % 2 ile daha yüksektir. Konjenital kalp hastalıkları semptomları itibariyle geniş bir spektruma sahiptir. 1000 yenidoğanın 2- 3'ünde yaşamın ilk bir yılı içerisinde kalp hastalığı semptomları ortaya çıkar. Konjenital kalp hastalıkları ile doğan bebeklerin ise ilk hafta % 40–50' sine, birinci ayda % 50–60' ına tanı konabilmektedir[5, 6].

En sık saptanan asiyanotik konjenital kalp hastalığı atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) iken, siyanotik hastalıklar arasında en sık büyük arter transpozisyonu ve Fallot tetralojisi bulunmaktadır. Doğumsal kalp hastalıklarının etyolojisi iyi bilinmemekle beraber % 90' ının oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle , multifaktöryel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır[7].

Ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Prevalansı 1000 canlı doğumda 2,5'tur. Defekt sağ ve sol ventrikül arasında septumda bulunan bir deliktir. Bu soldan sağa şanta ve pulmoner kan akımında artışa neden olur ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Hastaların klinik semptomları birincil olarak defektin çapına, pulmoner vasküler rezistans derecesine ve her iki parametrenin yaş ile değişimine bağlıdır (13,14). Küçük defektlerin büyük bölümü 18 ay civarında kendiliğinden kapanır[8]. Komplikasyon gelişen (konjestif kalp yetmezliği en sık komplikasyonudur.), büyüme gelişme geriliği olan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda perkütan tedavi ve cerrahi endikasyonu vardır.

Atriyal septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyum arasındaki septumun tam olarak kapanmaması ile karakterize, sık görülen bir doğumsal kalp hastalığıdır. Sekundum ASD, primum ASD, sinüs venozus tipi ASD, patent foramen ovale, koroner sinüs tipi

ASD şeklinde olabilir[9]. ASD'li infantların çoğu asemptomatiktir ve fark edilmezler. Doğal seyrinde %14-55 hastada yaşamın ilk 4 yılında sekondum ASD'lerin %40'ı kendiliğinden kapanır. Ancak pulmoner hipertansiyon gelişen vakalarda pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı oranı 1.5-2 olduğunda kateterizasyon işlemi uygulanmalıdır.

Patent duktus arteriozus (PDA), proksimal inen torasik aortu içeren konjenital bir anomalidir ve preterm bebeklerde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir[10]. Doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde, duktus arteriosusun kapanması genellikle duktusun düz kas hücrelerini daraltan artmış arteriyel oksijen gerilimi nedeniyle oluşur. Duktus arteriosus, doğumdan sonraki ilk dört gün boyunca tam doğumlu bebeklerin % 90 ila % 95'i ve 30-37. haftalarda doğmuş prematüre bebeklerin% 80 ila% 90'ında kendiliğinden kapanır[11]. Prematüreler hariç PDA'da spontan kapanma nadirdir. Destek tedavisi (sıvı kısıtlaması, ventilatörde oksijen desteği), ilaç tedavisi (Duktusu kapatmak için prostaglandin inhibitörleri, yetmezlik için diüretik, digoksin) yanıt alınamayan hastalarda da coil uygulaması, duktus ligasyonu ve cerrahi işlem uygulanmaktadır.

Brain natriüretik peptid (BNP) miyositlerde preprohormon şeklinde sentezlenir. BNP'nin sentezi gen ekspresyonu ile düzenlenir ve sentezlenmesi için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükü ile oluşan miyosit gerilimidir[12]. 134 aminoasitten oluşan preproBNP 'den 26 aminoasit içeren sinyal peptidinin ayrılmasıyla 108 amino asitten oluşan proBNP meydana gelir. Kardiyak miyositte sentezlenen proBNP'nin, transmembran serin proteazı korin ile parçalandığı düşünülmektedir. Ancak bu işlemin miyosit içinde mi yoksa plazmada mı olduğu kesinlik kazanmamıştır[13]. ProBNP 'nin parçalanması sonucu biyolojik aktif form BNP (C-terminal, 32 aminoasit) ile inaktif form N-terminal proBNP (NT-proBNP, 76 aminoasit) oluşur. BNP, biyolojik fonksiyonlarının büyük bir bölümünü natriüretik peptid reseptör-A üzerinden siklik 3',5'-guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı sinyal kaskadını aktifleyerek gerçekleştirir. BNP, nötral peptidazlar ile reseptör aracılıklı endositoz yolu ile dolaşımdan uzaklaştırılırken, NT-ProBNP 'nin dolaşımdan uzaklaşması renal yolla gerçekleşir. BNP'nin yarılanma ömrü 22 dk. sürerken, NT-ProBNP'nin yarılanma ömrü 120 dk.dır.

BNP, diüretik ve natriüretik etki göstermektedir[14]. BNP'nin vasküler düz kas üzerine gevşeme etkisi arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bu sayede kardiyak ön ve ard yük azalır[15]. Ayrıca renin ve aldosteron salınımını önleyerek sıvı ve elektrolit dengesini düzenler[16]. Miyokardiyal dokuda fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vasküler düz kas hücrelerinde antimitojenik etkisi ile proliferasyona engel olarak vasküler patoloji gelişmesini azaltır[17]. Konjestif kalp yetmezliği soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıklarının sık görülen bir komplikasyonudur. Kalp yetmezliği için biyobelirteç olan BNP'nin tedavi sonrası seyri ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Eritropoietin (EPO), doğal olarak böbreğin peritübüler hücreleri tarafından üretilen ve kırmızı kan hücresi üretimini uyaran bir glikoprotein hormonudur. Renal korteks peritübüler hücreler insan vücudunda çoğu EPO üretir, ancak bir fetüste, karaciğer, üretimin birincil bölgesidir[18]. EPO ayrıca dalakta, karaciğerde, kemik iliğinde, akciğerde ve beyinde küçük miktarlarda üretilir. PO₂, EPO üretimini doğrudan düzenler. pO₂ ne kadar düşük olursa, EPO üretimi o kadar büyük olur. Dolaylı olarak, düşük hemoglobin seviyeleri EPO üretimini uyarır. Artan EPO gen transkripsiyonunun birincil fizyolojik uyarıcısı, dolaşımdaki serum EPO protein seviyelerinde 1000 kat artışa neden olan doku hipoksisidir[19]. Primer olarak hipoksi ile indüklenen ve eritropoezin temel uyarıcısı olan EPO'nun soldan sağa şantın olduğu ve akciğer kan akımlarının ve pulmoner basıncın arttığı konjenital kalp hastalıklarındaki düzeyi ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır.

Mean Corpuscular Volüm (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyon (MCHC) ve Red Cell Distribution Width (RDW) Eritrosit indeksleri olarak da adlandırılır. Eritrosit hacmi, eritrosit içindeki Hb miktarı ve konsantrasyonu, eritrosit dağılım genişliği hakkında bilgi verirler. Esas olarak anemi ayırıcı tanısında kullanılan parametreler olup , özellikle RDW anizositozun en önemli belirteci olarak klinikte yerini almıştır. Soldan sağa şanta bağlı artan akciğer kan akımının eritrositler üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıklı bebeklerde/çocuklarda girişimsel tedavinin Brain natriüretik peptid(BNP), Eritropoetin(EPO) ve Eritrosit parametreleri (MCV,MCH,MCHC,RDW) üzerine etkisi araştırıldı. Araştırma sonunda hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 30. Günde BNP, EPO düzeyleri ve eritrosit parametrelerindeki değişim değerlendirildi. Kontrol grubu ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. BNP, EPO ve Eritrosit parametrelerinin nasıl etkilendiğini ve bunların takipteki yerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalığı, kardiyovasküler sistemdeki doğumda veya sonrasında tanılabilen, doğuştan gelen yapısal veya fonksiyonel anomalilerdir.[1].

2.1.1. Konjenital Kalp Hastalıkları Epidemiyolojisi

Konjenital kalp hastalığı (KKH) tüm canlı doğumlarda yaklaşık % 0,5-0,8 sıklıkta görülür, ancak bu oran ölü doğumlarda %3-4, abortuslarda %10-25 ve prematürelde (patent duktus arteriozus dışında) %2 ile daha yüksek değerlere ulaşır[4]. Konjenital kalp anomalileri, semptomlarından dolayı geniş bir spektruma sahip olup 1000 yenidoğanın 2- 3'ünde yaşamın ilk bir yılı içerisinde ortaya çıkar. En sık saptanan asiyantik konjenital kalp hastalığı atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) iken, siyanotik hastalıklar arasında en sık büyük arter transpozisyonu ve Fallot tetralojisi yer almaktadır.

Ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada, KKH prevalansı 7,77/1000 olarak bildirilmiş ve literatürdeki diğer prevalans çalışmaları ile benzer olarak izole ventriküler septal defekt (VSD) %32,6 iken, patent duktus arteriozus (PDA) %15,9 ve atriyal septal defekt (ASD) %13,1 olarak tespit edilmiştir[20].

2.1.2. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Doğumsal kalp hastalıkları siyanoz bulgusunun olup olmamasına göre asiyanotik ve siyanotik konjenital kalp hastalıkları olmak üzere iki büyük kategoride sınıflandırılır [21].

Asiyanotik doğumsal kalp hastalıkları sistemik arteriyel doygunluğunun normal olduğu durumlardır. Bu lezyonlar da volüm yüküne sebep olan sol-sağ şanlı lezyonlar (ventrikül septum defekti, atriyal septum defekti, patent duktus arteriyozus) ve sağda ya da solda basınç yüküne neden olan obstrüktif lezyonlar (aort stenozu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz) olmak üzere ikiye ayrılır.

Siyanozlu doğumsal kalp hastalıklarında ise sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ- sol şant mevcut olup, bu durumun klinik sonucu siyanoz oluşumudur. Bu grup hastalıklar da pulmoner kan akımının azalması (fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu) veya artmasına (büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül, total pulmoner venöz dönüş anomalisi) göre ikiye ayrılır[7].

Tablo 1.Konjenital Kalp Defektlerinin Sınıflandırılması

Asiyanotik konjenital kalp hastalıkları	Siyanotik konjenital kalp hastalıkları
<p>Sol-sağ şanlı</p> <p>Ventriküler septal defekt Atriyal septal defekt Patent duktus arteriyozus</p>	<p>Pulmoner kan akımı azalmış</p> <p>Fallot tetralojisi Pulmoner atrezi Triküspit atrezisi Büyük arter transpozisyonu (pulmoner stenoz ve ventrikül septum defektli)</p>
<p>Obstrüktif lezyonlar</p> <p>Aort stenozu Aort koarktasyonu Pulmoner stenoz</p>	<p>Pulmoner kan akımı artmış</p> <p>Büyük arter transpozisyonu Trunkus arteriyozus Tek ventrikül Total pulmoner venöz dönüş anomalisi</p>

2.2. Asiyantik Konjenital Kalp Hastalıkları

Asiyantik konjenital kalp hastalıkları sınıflandırılırken kalpte baskın oldukları hacim veya basınç yüküne bakılır. Konjenital kalp hastalıklarında hacim yükü oluşturanlar en sık görülenidir ve bunlar arasında soldan sağa şant lezyonları en bilinenidir. ASD, VSD ve PDA en sık karşılaşılan sol-sağ şant lezyonlarından. Basınç yükü oluşturanlar ise ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonuna (aort veya pulmoner kapak stenozu) ya da büyük damarların birinde daralmaya (aort koarktasyonu gibi) sekonder olarak ortaya çıkarlar.

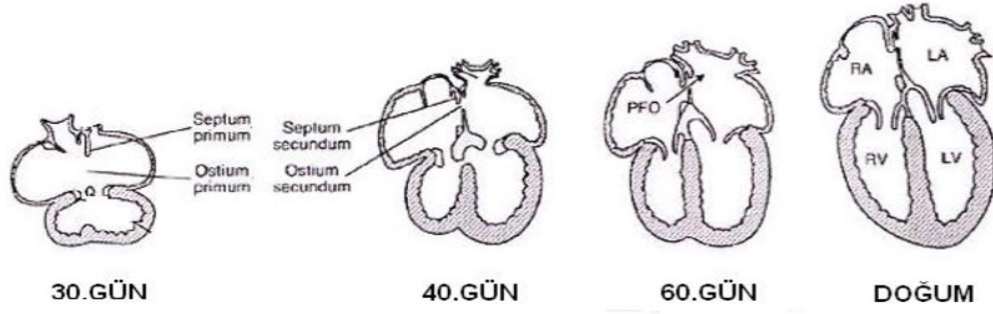
2.2.1. Atriyal Septal Defekt

2.2.1.1. Tanım

Atriyal septal defekt sağ ve sol atrium arasında kalıcı bir geçişin olması şeklinde tanımlanır. Çocukluk dönemindeki konjenital kalp anomalilerinin %5-10'luk kısmını oluşturur. Erişkinler de ise konjenital kalp hastalıklarının %30'u ASD'dir. Ayrıca erişkinlerdeki en sık asiyantik şantlı defektir [22, 23].

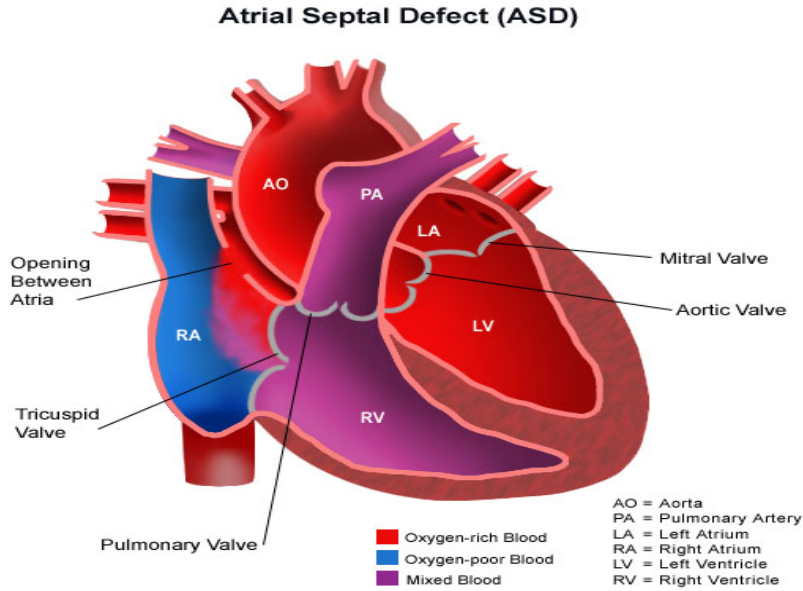
2.2.1.2. Anatomi ve Embriyoloji

Primitif olan tek odacıklı fetüs atriumu, dördüncü haftadan itibaren sağ ve sol atriuma septum primum denilen ince ve hilal şeklindeki bir zar ile ayrılır. Bu zar primitif atriumun çatısından endokardiyal yastıkçıklara doğru uzanır. Biatrilyal ilişki bu dönemde septum primum ve endokardiyal yastıkçıkların arasında kalan foramen primum ile persiste eder. Zamanla septum primum endokardiyal yastıkçıklarla kaynaşarak foramen primumu kapatır, bu esnada septum primum üzerinde foramen sekundumu oluşturacak fenestrasyonlar şekillenmeye başlar. Daha sonra septum primumun sağından septum sekundum denilen zar, primitif atriumun çatısından endokardiyal yastıkçıklara doğru foramen sekundumu da kapatacak şekilde uzanır. (Şekil-1).



Şekil 1. İnteratriyal septumun embriyolojik gelişim süreci.

Doğumdan önce foramen ovale, vena kava inferior'dan sağ atriuma gelen oksijenize kanın büyük kısmının sol atriuma geçmesine izin verir ve kanın ters yöne akımını önler çünkü septum primum daha sert olan septum sekundumu kapatır. Doğumdan sonra foramen ovale normal olarak kapanır ve foramen ovale'nin kapağı septum primum ile birleşir. Septum primumun endokardiyal yastıkçıkla tam kaynaşamayıp foramen primumu kapatamaması durumunda primum tip ASD meydana gelir. Sekundum septumun ise primum septum üzerindeki foramen sekundum isimindeki fenestrasyonları tam kapatamamasına sekundum tip ASD denir.[24].

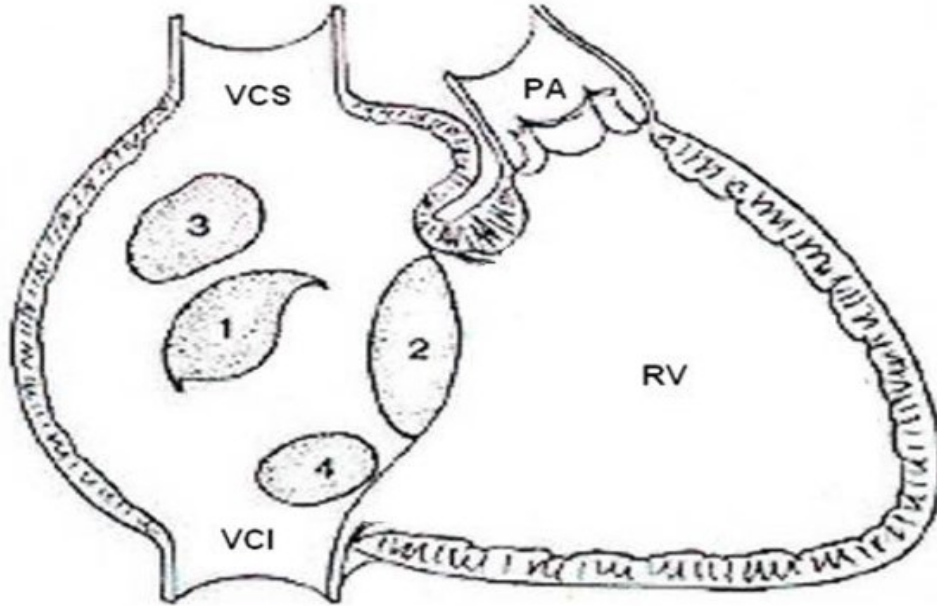


Şekil 2. ASD şematik görünümü

2.2.1.3. Defekt Tipleri

Sınıflandırma anatomik yerleşimine göre yapılı ve sıklık sırasına göre ostium sekundum, ostium primum, sinüs venozus ve koroner sinüs olmak üzere dört tip ASD mevcuttur (Şekil-3).

Patent Foramen Ovale: İntrauterin dönemde hayatın devamlılığını sağlayan foramen ovale doğumdan hemen sonra sol atrium basıncının sağ atrium basıncına göre artmasıyla fonksiyonel olarak kapanır. Fetal hayatta sağ atriumdan sol atriuma doğru kan akışına izin veren fossa ovalisin kapağı, sol atriumda basıncın yükselmesi ile limbusa yaslanır ve fonksiyonel bir kapanma sağlar. Yaşamın ilk yılı boyunca limbus ile kapak arasında fibröz bir adezyon oluşur ve kalıcı anatomik kapanma oluşur. Bu aşamadan sonra atrial septum artık intakttır. Atrial septumun intakt hale gelemediği kişilerin oranı %25 olup anatomik kapanmanın oluşmadığı bu durum patent foramen ovale olarak adlandırılır [24],[25].



Şekil 3. Atriyal septal defekt tipleri;

1: Sekundum tip, 2: Primum tip, 3: Koroner sinüs tip, 4: Sinüs venozus tip. (VCS: Vena kava süperior, VCI: Vena kava inferior, RV: Sağ ventrikül, PA: Pulmoner arter)

2.2.1.4. Patofizyoloji

ASD'ler, sol atriumdan sağ atriuma doğru olan kan akımı nedeniyle sağ kalp boşlukları ve pulmoner vasküler yatakta volüm artışı ve basınç yüklenmesine sebep olur. Bu geçiş sağ ventrikül ve sağ atrium kompliyansının sol kalp boşluklarına göre daha fazla olması nedeniyle olur. Hastalığın şiddeti direkt olarak şantın miktarına ve yönüne bağlıdır. Miyokard iskemisi, sistemik arteriyal hipertansiyon, aort kapak hastalıkları ve mitral kapak darlığı gibi patolojiler varlığında soldan sağa şant miktarı artar. Pulmoner arteriyal hipertansiyon, pulmoner kapak darlığı ve triküspid kapak darlığı gibi durumlarda ise soldan sağa şant miktarı azalır ya da sağdan sola olan şant miktarı artar.

Erken yaşlarda bu durum iyi tolere edilebilir ancak yıllar geçtikçe oluşan şantın etkileri ortaya çıkar. Zamanla sağ kalp yetersizliği, triküspid kapak yetersizliği (anulüs genişlemesine sekonder), pulmoner arter genişlemesi, atrial aritmiler (hasta sinüs sendromu, atrial fibrilasyon veya atrial flutter), pulmoner arteriyal hipertansiyon ve şantın ters dönmesiyle (sağdan sola) karakterize Eisenmenger sendromu gelişebilir.

2.2.1.5. Klinik

Çocukluk çağında hastalar genellikle asemptomatiktir ve sinsi seyir karakteristiktir. Bu dönemlerde ASD'ler sıklıkla başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında insidental olarak saptanır. Örneğin muayene esnasında üfürüm duyulması veya akciğer grafisinde anomali saptanması ile şüphelenilir.

Fizik muayenede inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyonda kıymetli bilgiler elde edilebilir.

İnspeksiyon: Artmış juguler venöz basınca bağlı juguler venöz dolgunluk ve basınç eğrisinde a ve v dalgalarında belirginleşme görülür.

Palpasyon: Hiperdinamik kalp atımı sık görülür.

Oskültasyon: Genişlemiş, sert vasıfta ve sabit çiftleşmiş (solunumla değişmez) ikinci kalp sesi ve buna eşlik eden parasternal sol ikinci interkostal aralıkta yumuşak vasıfta sistolik pulmoner ejeksiyon üfürümü (rölatif pulmoner kapak darlığına sekonder) duyulabilir [26].

2.2.1.6. Tanı

Ekokardiyografi: Tanıda en önemli araç ekokardiyografidir. Çocuklarda konvansiyonel transtorasik ekokardiyografi ile ASD'lerin; çapı, kan akım paterni, sayısı, yerleşim yeri ve nadirde olsa pulmoner venlerin lokalizasyonu ile ilgili yeterli bilgiler elde edilebilir.

Konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri dışında miyokard fonksiyonlarını daha detaylı, objektif ve kantitatif olarak değerlendirebilen Doppler ekokardiyografi yöntemleri de (pulsed wave ve color) tedavi edilen hastaların takibinde kullanılabilir. Yakın zamanda kullanıma giren doku Doppler ekokardiyografi, üç boyutlu ekokardiyografi ve intrakardiyak ekokardiyografi ise daha detaylı inceleme yapılmak ve özellikle perkütan tedavi esnasında yardım almak için kullanılmaktadır.

Kateterizasyon: Kardiyak kateterizasyon sadece tanıda şüphe olan, pulmoner vasküler rezistans ölçülmesi gereken ve transkateter yolla tedavi yapılacak olan hastalara önerilmektedir.

2.2.1.7. Doğal seyir

Sekundum tip ASD'ler 3mm'den küçük ise büyük ihtimalle spontan olarak kapanır. Eğer defekt çapı 3 mm ile 8 mm arasında ise 3 yaşından önce spontan kapanma olasılığı %40'a yakındır. Primum ve sinüs venozus tipi ASD'ler ise neredeyse hiçbir zaman spontan olarak kapanmazlar[27].

ASD'ler tiplerinden bağımsız olarak sağ ventrükül yüklenmesine sebep oluyorsa; çocukluk döneminde okul çağına gelmeden, erişkin dönemde ise saptandığı andan itibaren uygun yöntemle kapatılmalıdır.

Eisenmenger sendromu da ASD'nin nadir görülebilen ve uzun dönem bir komplikasyonudur. Aslında Eisenmenger sendromu klasik olarak ventriküler septal

defektin uzun dönem klinik sonuçlarını tarif etmek için kullanılır. Soldan sağa şantı bulunan konjenital kalp defektlerinde zamanla pulmoner vasküler rezistans artma meydana gelir ve mevcut şant ters döner. Bu süreç ventriküler septal defekt hastalarında hızlı ilerlerken ASD hastalarında çok yavaş ilerler ve hatta çoğu zaman gelişmez. Eisenmenger sendromunda klinik seyir değişken olabilmekte beraber genelde başlangıçtan itibaren survey 30 yıl olabilmektedir [28].

2.2.1.8. Tedavi

Önemli ölçüde sağdan sola şantı bulunan ve sağ kalp boşluklarında volüm yüklenmesi olan tüm hastalarda şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyon yoksa yani pulmoner vasküler rezistans 5 Woods ünitenin altında ise girişim önerilmelidir. Eğer pulmoner vasküler rezistans 5-8 Woods ünite arasında ise pulmoner arteriyel sistolik basınç ile sistemik arteriyel sistolik basınç oranlanır. Oran 2/3'den küçük ise yine girişim önerilmelidir. Bir başka girişim endikasyonu ise paradoksal embolizme sebep olduğu düşünülen ASD'lerdir (diğer olası sebeplerin dışlanması şartı ile) [29] (Tablo-2).

Tablo 2. Atrial septal defekt tedavisi için Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuz önerileri (2010).

Endikasyonlar	Öneri sınıfı	Kanıt düzey
Önemli şant (aşırı RV hacim yüklenmesi belirtileri) bulunan ve PVR <5WU olan hastalara semptomlardan bağımsız olarak ASD kapaması uygulanmalıdır	I	B
Uygulanabilir olduğunda sekonder ASD için cihazla kapama tercih edilen yöntemdir	I	C
Paradoksal emboli şüphesi olan (diğer nedenler dışlanmış) hastalarda tüm ASD'ler için büyüklüğünden bağımsız olarak girişim düşünülmelidir	IIa	C
PVR ≥5WU ancak <2/3 SVR yada PAB <2/3 sistemik basınç (başlangıçta yada tercihen nitrik oksit olmak üzere vazodilatatörler yüklendiğinde yada hedefli PAH tedavisinden sonra) ve net sol-sağ şant (Qp:Qs >1,5) bulunan hastalarda girişim düşünülebilir	IIb	C
Eisenmenger fizyolojisi bulunan hastalarda ASD kapamasından kaçınılmalıdır	III	C

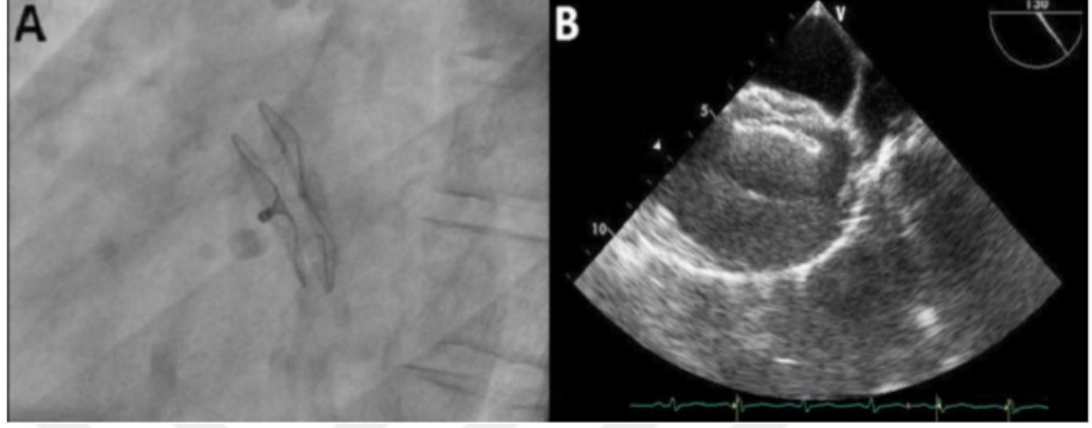
Medikal Tedavi: Asemptomatik dönemde medikal tedaviye ihtiyaç yoktur. Konjesyon semptomları varsa standart diüretik ajanlarla tedavi edilebilir. Atrial aritmiler (atrial fibrilasyon veya flutter) gelişirse hız ve ritim kontrolünü sağlayan ilaçlara ilave olarak uygun antikoagülasyon yapılmalıdır. Cerrahi veya perkütan yolla ASD tedavisi yapılan hastalara ise 6 ay boyunca yani endotelizasyon sağlanana kadar infektif endokardit profilaksisi yapılmalıdır.

Cerrahi Tedavi: Daha önceleri tüm ASD tiplerinde standart tedavi yöntemi cerrahi tedaviydi. Ancak günümüzde perkütan tedavilerdeki gelişmeler sayesinde çoğu ASD için artık cerrahi tedavi gerekmemektedir. Sekundum tip ASD'ler dışındaki ASD tiplerinde ve ilave kardiyovasküler anomali varlığında girişim endikasyonu varsa tercih edilecek tedavi yöntemi cerrahi tedavi olmalıdır.

Perkütan Tedavi : İlk başarılı transkatater ASD kapatılması 1974 yılında uygulanmıştır. Ancak bu alandaki gelişmeler son yıllarda hız kazanmıştır. Bu işlemler için çok sayıda device geliştirilmiştir (Amplatzer, Angel Wing, Asdos, Buttoned, Cardio Seal, Cera, Helex ve Occlutech). Perkütan yolla tedavinin başarısı %90-95 civarındadır. Ortalama komplikasyon oranları ise %5'i geçmemektedir (atrial aritmiler, cihaz embolizasyonu, kardiyak rüptür ve tamponad). İşlem esnasında floroskopiyeye ilave olarak transtorasik ekokardiyografi, transözefageal ekokardiyografi, 3 boyutlu ekokardiyografi veya intrakardiyak ekokardiyografi kullanılabilir.

Perkütan tedavi, teknik olarak uygun olan hastalarda günümüzde artık standart tedavi modalitesi haline almıştır ve bu durum tüm ASD hastalarının yaklaşık %80'i için geçerlidir [30, 31]. Cerrahi nedenli oluşan kozmetik sorunların, enfeksiyonun, postoperatif ağrının, anestetik komplikasyonların ve perikard ile ilgili komplikasyonların görülmemesi avantajlarıdır. Aynı zamanda yoğun bakım takibi gereksinimi olmaması ve kısa süreli hastane yatışı büyük oranda avantaj sağlamaktadır. Başarı oranı olarak ise cerrahi tedaviden hemen hemen hiçbir fark bulunmamaktadır[30, 32]. İşlem sonrası altı aylık süre boyunca antitrombosit (asetilsalisilik asit ve klopidogrel) tedavi verilmelidir. Tedavi için endikasyonu bulunan ve sekundum tip

ASD'si olan hastalarda defekt çapı 38mm'nin altında ise ve aortik rim hariç diğer rimler 5 mm'den büyük ise perkütan yolla tedavi standart olarak tercih edilmelidir (Şekil-4).



Şekil 4. Perkütan yolla kapatılmış atrial septal defekt.

(A: Skopi görüntüsü, B: Transözefageal ekokardiyografi görüntüsü)

2.2.2. Ventriküler Septal Defekt

2.2.2.1. Tanım

Ventriküler septal defekt (VSD), interventriküler septumda bir veya çok sayıda delik olması demektir. En sık gözlenen konjenital kalp hastalığıdır [33]. VSD, Fallot tetralojisi, tam atriyoventriküler (AV) septal defekt, büyük arterlerin transpozisyonu, trunkus arteriosus, triküspid atrezisi, sinüs valsalva anevrizması ve interrupted aorta gibi bir başka büyük kardiyovasküler anomalinin parçası olabilir. Çocukluk döneminde en sık konjenital kalp anomalisi iken, ilerleyen yaşlarda sıklığı azalmaktadır.

2.2.2.2. Embriyoloji

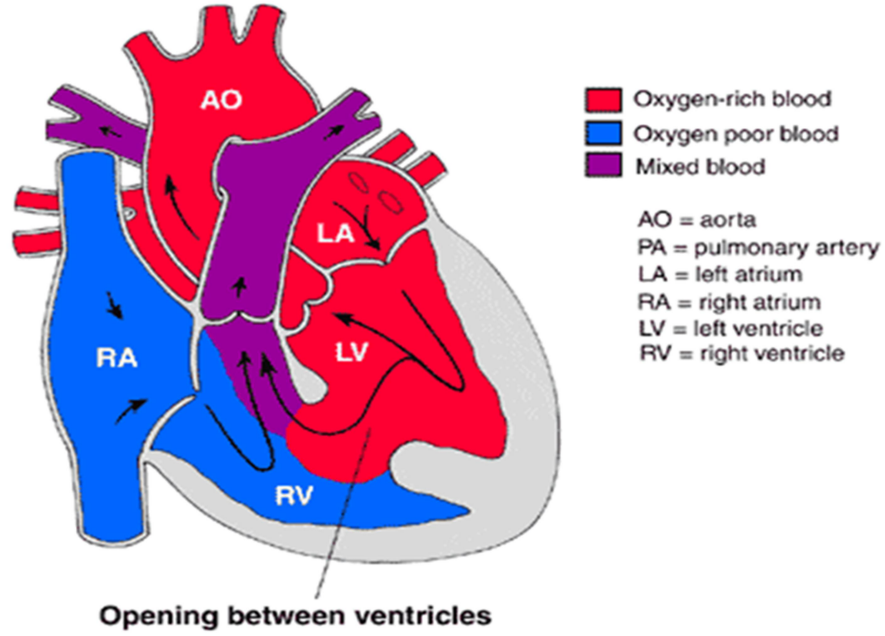
Anne karnında fetal gelişimin 3. hafta ortasına doğru kalp ve damarlar belirmeye başlar. Anjiojenik hücreler kalp tüpünü oluşturacak şekilde birleşirler ve oluşan kalp tüpü ventral-kaudal yönde, sağdan sola doğru döner ve kardiyak loop oluşur. Daha sonra ventriküler kısımdan primitif sol ventrikül, bulbus kordisin proksimal kesiminden ise primitif sağ ventrikül oluşur [34]. Primer interventriküler foramen bu yapılar arasında

bulunur. Sağ ve sol atriyoventriküler kapaklar aracılığı ile her iki ventrikül atriyumlarla bağlantılıdır. 4. haftanın sonunda müsküler ventriküler septum, ventrikül tabanından yukarı doğru büyümeye devam eder ve ventrikülleri ikiye böler. 5. haftanın sonunda trunkus arteriyozus'da karşılıklı iki kabartı oluşur. Bu kabartıları karşılıklı spiral yapacak şekilde büyür ve birleşerek aortiko-pulmoner septumu oluştururlar. Atriyoventriküler kanallar arasında bulunan endokardiyal yastık dokusundaki proliferasyon bu süreçte tamamlanır. Aortikopulmoner septum aşağıya ventriküle doğru uzanır ve önceden birleşmiş olan endokardiyal yastık ve müsküler septum dokusu ile birleşir. Bu üç yapının birleşimi intrauterin yaşamın 7-8. haftasında tamamlanır ve interventriküler foramen kapanır. Sonra septumun bu bölgesi membranöz interventriküler septum olarak şekillenir [34, 35]. Eğer bu dokularda birleşme tamamlanamazsa VSD ve diğer patolojik kardiyak anomaliler oluşabilmektedir.

2.2.2.3. Ventriküler Septal Anatomi

Sağ ve sol ventrikül septal yüzeyleri asimetriktir, temel olarak sadece sağ ventrikülde bir infundibulumun varlığına bağlıdır. Sol ventriküldeki yüksek basınç interventriküler septumda sol tarafta içbükey ve sağda dışbükey bir görüntü oluşturur. IVS üç anatomik bölüme ayrılmaktadır. Müsküler septum, membranöz septum ve atriyoatriyoventriküler septum.

Ventricular Septal Defect (VSD)



Şekil 5. VSD Şematik Görünümü

2.2.2.4. Ventriküler Septal Defektin Sınıflandırılması

VSD'ler anatomik yerleşimlerine ve hemodinamik özelliklerine göre çeşitli sınıflamalara ayrılmıştır [36].

Morfolojik sınıflandırmada VSD'ler septumdaki anatomik yerleşim yerlerine göre 4'e ayrılırlar (Tablo 3).

Tablo 3. VSD'lerin morfolojik sınıflandırılması.

VSD SINIFLAMASI	%	BÖLGE/SINIRLAR
Perimembranöz	80	Triküspit kapak sınırında İleti sistemi posterior rimde
Müsküler	5	Tüm kas sınırında İleti sistemi uzakta
Doubly committed subarteryal	5-10	Semilunar kapakların sınırında İleti sistemi uzakta
İnlet septal	<5	Atriyoventriküler septal tip Posterior yerleşimli İleti sistemi posterior rimde

2.2.2.5. Patofizyoloji

VSD, fizyolojik olarak pulmoner arter basıncı ve sistemik vasküler dirençle yakından ilgilidir. Bu nedenle şantın yönü defektin büyüklüğü kadar sistemik vasküler rezistans (SVR) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) ile de bağlantılıdır[37, 38].

Intrauterin hayatta sağ kalp basınçları, akciğerler aktif faaliyette olmadığından ve yüksek pulmoner arter basıncı nedeniyle yüksektir. Bu nedenle her iki ventrikül arasında ciddi basınç farkı olmadığı ve fizyopatolojik bir süreç oluşturmadığı bilinmektedir. İzole VSD varlığı bu saydığımız nedenlerden dolayı, intrauterin hayatta bebekte ciddi semptomatik bulgular oluşturmayabilir. Doğumdan sonra akciğerlerin ekspansiyonu ve pulmoner vasküler dirençteki azalma, yeterli defektif çapta VSD ile soldan sağa doğru bir şant oluşumuna olanak sağlar. Patent duktus arteriozus'un erken dönemde kapanması ve devam eden sol-sağ şant nedeniyle, hayatın erken dönemlerinde pulmoner vasküler dirençte artma ve pulmoner hipertansiyon gelişimi başlar. VSD çapı küçük olan hastalarda her iki ventrikül arasında akıma karşı yeterli bir direnç olduğundan bu grup hastalarda pulmoner vasküler yatakta ciddi bir dirençten bahsedilemez ve pulmoner hipertansiyon gelişimi neredeyse hiç gözlenmez. Orta ve büyük çaplı VSD hastalarında ise, akıma karşı yeterli direnç sağlanamayıp zamanla ventriküler hipertrofi, pulmoner

hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve son aşama olarak şantın sağdan sola doğru dđnmesiyle Eisenmenger sendromu dediğimiz geri dđnüşsüz bir süreç gelişimi söz konusudur. Bu nedenle VSD kapatılması hayatın erken döneminde pulmoner hipertansiyon gelişmeden daha güvenli olarak yapılabilir ve kapanma sonrası komplikasyon oranları düşük seyredebilir[39] [28].

2.2.2.6. Klinik Semptomlar Ve Bulgular

VSD'li hastaların klinik seyri daha çok defektin boyutuna, sol-sağ şantın miktarına ve pulmoner vasküler dirence bağlı olarak oldukça değişkendir. Birçok VSD restriktiftir ve çapı 0.5 cm'den küçüktür. Doğumdan sonraki yaşamın erken döneminde, 1.yılında VSD genellikle küçülür ve spontan olarak kapanır, böylece herhangi bir cerrahi kapamaya gerek kalmaz [40, 41]. Hemodinamik değişiklikler ile birlikte defektin sınırlarının fibrozisi, triküspit kapak septal lifletinin defekte yapışarak doku poşu oluşması ve müksüler defektlerde daha çok gözlenen müksüler hipertrofi spontan kapanma mekanizmaları olarak bilinmektedir[42]. Yaşamın ilk yılında spontan kapanma insidansı en yüksek olmakla birlikte 5 yaşına kadar azalarak devam eder.

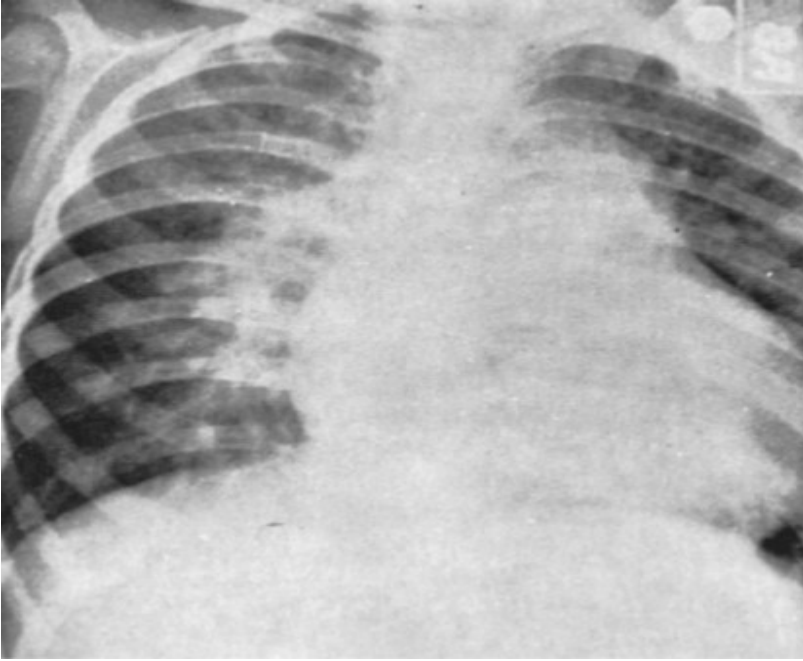
Daha geniş VSD'leri olan hastalarda, doğum sonrası artmış olan pulmoner vasküler dirençteki düşüş ile birlikte semptomlar gelişmeye başlar. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, dispne, hepatomegali ve gelişme geriliği ile kendini gösteren konjestif kalp yetmezliği genellikle medikal tedaviye cevap verir, ancak kalıcı olabilir. Hipertansif pulmoner vasküler hastalığa sekonder olarak gelişen pulmoner vasküler direnç ilerleyen yaş ile birlikte daha da kötüleşir[43, 44]. 1-2 yaşlarından sonra pulmoner vasküler direnç irreversible hale gelen bir risk oluşturmaktadır. Bu süreçte, pulmoner vasküler direncin sistemik vasküler dirençten daha yüksek olması, ventriküler şantın geri dđnüşü ve sonuçta gelişen siyanoz ve sağ ventrikül yetmezliği ile karakterize Eisenmenger Sendromu'na yol açabilir.

Bakteriyel endokardit nadir olarak gözlenen bir komplikasyon olmakla birlikte hasta başına görülme sıklığı yaklaşık %0,3'tür[45, 46] Endokardit gelişmesi; bakteriyemi, ateş ve sık tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ile kendini gösterir. Enfeksiyonun yerleşimi

sıklıkla triküspit kapağın septal yaprakçığıdır, bu durum sistolik üfürüm ve ekokardiyografik olarak ayırt edilebilen lokalize vejetasyonlara yol açabilir. Antibiyotik tedavisi genellikle aktif enfeksiyonun tedavi edilmesinde etkin rol oynar. Bu tür ataklardan sonra boyutu ne olursa olsun, VSD'in kapatılması ve triküspit kapağın onarımı endikedir.

2.2.2.7. Tanı

Restriktif VSD'si olan hastaların tanısı genellikle sol sternal kenarda duyulan yüksek sesli holosistolik üfürümün fark edilmesiyle konulur. Üfürümün şiddeti belirgin olarak değişebilir ve defektin boyutu ile ters orantılıdır. Boyut küçüldükçe üfürüm şiddeti artar. Pulmoner vasküler direnç arttıkça üfürüm daha kısa, daha yumuşak ve sistolün erken kısmı ile sınırlı olur. Boyun venlerinde distansiyona bağlı belirginleşme olabilir ve karaciğer büyüyebilir. Akciğer grafisinde değişiklikler soldan sağa şantın boyutuyla orantılıdır. Değişiklikler değişen derecelerde artmış pulmoner vaskülarite ve her iki ventrikülde genişleme ile birlikte kardiyomegaliye işaret eder [47]. (Şekil 6).



Şekil 6. Geniş VSD'si olan bir hastada soldan sağa şanta bağlı olarak gelişmiş kardiyomegali ve artmış pulmoner vaskülarite bulgularını gösteren akciğer grafisi [48].

EKG normal olabilir veya sağ, sol veya kombine ventrikül hipertrofisi bulguları gösterebilir.

2.2.2.8. Klinik Seyir Ve Komplikasyonlar

Bakteriyel endokardit gelişme riski VSD'de oldukça düşüktür. Bu nedenle antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Perimembranöz VSD'lerde triküspit valv (TV)'in septal lifleti veya kordal yapılar VSD içine girerek veya mobil/yarı hareketli membranöz septal anevrizma (triküspid poş) oluşturarak VSD'yi kapatabilir. Bu durum ileride triküspid yetmezliğine neden olabilir veya infektif endokardit için odak oluşturabilir. VSD'li hastalarda infektif endokardit riskini artıran durumlar; eşlik eden onarılmamış siyanotik konjenital kalp hastalığı, palyatif şant, konduit, prostetik kalp kapağı veya VSD'nin prostetik yama veya device'la onarılması, onarım sonrası rezidü defekt saptanması ya da geçirilmiş endokardit hikayesi olmasıdır. Genellikle genitoüriner veya gastrointestinal işlem öncesinde profilaksi önerilmese de, yüksek riskli hastalarda, kanamaya neden olabilecek dental girişim öncesinde veya tonsillektomi/adenoidektomi gibi invaziv solunum yolları işlemlerinde (bronkoskopi buna dahil değildir) veya enfekte cilt ve cilt altı doku ve kas/iskelet sistemine girişim öncesinde antibiyotik profilaksisi uygulanabilir. Yamayla veya device'la VSD onarımı sonrasında 6 ay boyunca infektif endokardit profilaksisi önerilmektedir[49].

2.2.2.9. Tedavi

Medikal tedavi: Medikal tedavi, soldan sağa şantın patofizyolojik sonuçlarına, artmış pulmoner vasküler direncin tedavisi ve endokardit için profilaktik antibiyotik uygulanmasına yöneliktir.

Konjenital kalp yetmezliği olan bebekler genellikle diüretik tedavisine ve afterload'un düşürülmesine cevap verirler. Beslenme yetersizliği ve gelişme geriliği sebebiyle ilave nutrisyonel destek gerekebilir. Sık tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar için en uygun antibiyotik tedavisi gerekli olur. Destekleyici önlemler genellikle cerrahi tedavinin ötelenmesine olanak sağlayarak VSD'in spontan olarak kapanmasını teşvik edebilir. Alınan bu önlemler yeterli etkinlikte değil ise cerrahi kapatmadan bahsedilir.

Transkateter yolla perkütan tedavi: Atriyal ve ventriküler septal defektlerin transkateter yöntemlerle kapatılmasının gündeme gelişi kateter ve cerrahi teknikleri karşılaştıran terapötik tartışmalarla ilişkili olmuştur [30]-[50].

VSD kapaticıların gelişmesinde birçok aşama kaydedilmiş olup, uygulama sistemlerinin gelişmesine ve daha yüksek oranlarda kapatmaya yol açmıştır[50]. VSD'lerin kateter yöntemiyle kapatılması, müsküler ve perimembranöz alt tiplere transkütanöz ya da periventriküler tekniklerle uygulanmıştır [51]. Transkütanöz veya periventriküler kapamanın uygulanmasında en uygun VSD tipi müsküler VSD'lerdir. Tıkanıklığa neden olan trabekülasyonların ve sınırların tespit edilmesinde belirsizlik olmasından dolayı apikal ve anterior müsküler VSD tiplerinin cerrahi tekniklerle görüntülenmesi daha zordur. Bu durumlarda otomatik merkezlenen cihazlar etkili olarak kullanılmıştır. Transkateter teknikler, CPB veya aortik kross-klemleme olmaksızın kapatmaya olanak sağlamıştır. Bu tekniğin dezavantajları; cihaz embolizasyonu, hemolitik anemi ve kalpteki büyük metal kitlenin uzun dönem etkileridir. Özellikle müsküler VSD'lerin kapatılmasında kalp bloğu nadirdir.

Perimembranöz defektlerin transkateter yolla kapatılmasındaki zorluk, ileti sisteminin temel anatomisinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde klinisyenlerin çoğu perimembranöz VSD'lerin transkateter yöntemle kapatılması sonrası görülen tam kalp bloğu, oranının kabul edilemez düzeyde olduğunu düşünür[52].

Cerrahi tedavi endikasyonları: VSD'si büyük ve ciddi olup dirençli konjestif kalp yetmezliği gelişen bebeklerde yaşamın ilk 3-4 ayı içinde herhangi bir zamanda kapatma yapılmalıdır. Ancak, eğer bu hastalar medikal tedaviye yanıt verirse yaklaşık 6 aylık oluncaya kadar konservatif takip yapılmalıdır.

Cerrahi tedavi sonuçları: Kardiyopulmoner basınç (KPB), miyokardın korunması ve postoperatif bakım tekniklerindeki gelişmeler son yirmi yılda VSD kapatılmasında operatif mortaliteyi belirgin oranda düşürmüştür.

2.2.3. Patent Duktus Arteriozus

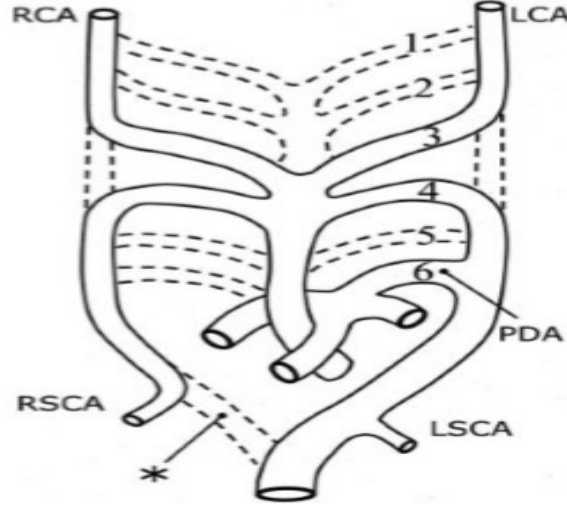
Patent Duktus Arteriozus (PDA), sol altıncı primitif aortik arktan köken alan, proksimal sol ana pulmoner arteri subklavian arterin çıkış yerinin hemen distalinden inen aortaya bağlayan yapıdır. Duktus arteriozus (DA) fetal hayatta işlevsel olup, doğumdan hemen sonra akciğerlerin fonksiyon görmeye başlaması ile birkaç gün içinde fizyolojik, birkaç hafta içinde anatomik olarak kapanır. Doğumdan sonra kapanma gerçekleşmez ise, soldan sağa şanta neden olan PDA oluşur. Tanı konulup tedavi edilmezse ilerleyen dönemlerde şant tersine dönebilir[53].

2.2.3.1. Embriyoloji

Fetal hayattaki normal kardiyovasküler gelişimde, embriyonik aortik arkların altıncı çiftinin proksimal kısımları pulmoner arterin proksimal dalı olarak kalırken, sol altıncı arkın distal kısmı, sol pulmoner arteri sol dorsal aortaya bağlayan DA olarak kalır (Şekil 12). Normalde fetal hayatın sekizinci haftasına kadar tamamlanan bir transformasyonla sağ altıncı distal aortik ark, dorsal aorta ile olan bağlantısını kaybeder ve dejenere olur[53].

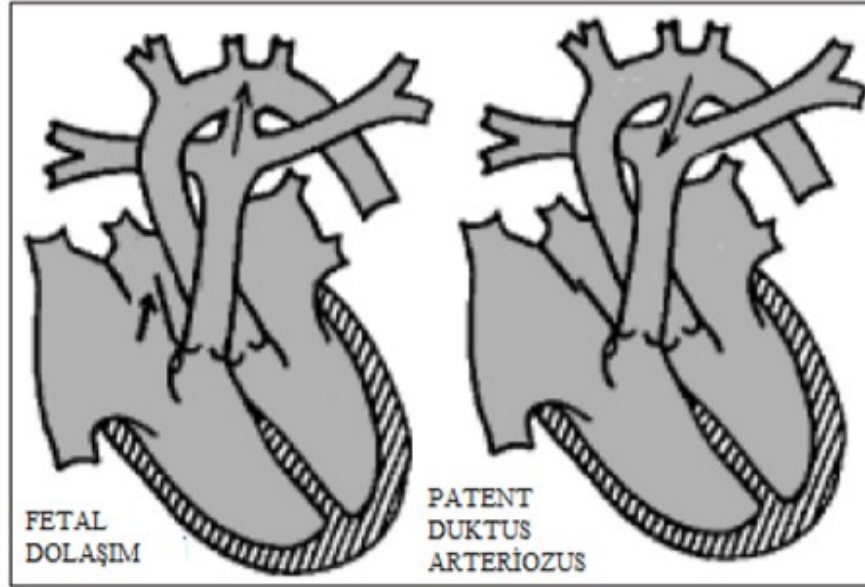
2.2.3.2. Normal Fizyoloji

Fetal Dolaşım: Fetal kardiyak outputun ~%65 kadarı sağ ventrikül kaynaklı olmasına rağmen yalnız %5-10'unun akciğerlerden geçtiği bilinmektedir. Sağ ventrikül outputunun ise büyük kısmı DA yoluyla inen aorta geçmektedir. Bu nedenle DA, sağ ventrikül outputunun yüksek dirençli pulmoner dolaşımdan uzaklaşmasına olanak sağlayan ve normal fetal gelişim için gerekli olan çok önemli bir yapıdır [53]. Doğumla birlikte akciğerler açıldığında, pulmoner dirençle birlikte pulmoner arter basıncı da düşer. Böylece pulmoner arter basıncı aorttan düşük hale gelir (Şekil 13) ve DA açıklığının devam etmesi durumunda pulmoner artere doğru sistolo-diyastolik bir akım oluşur[54].



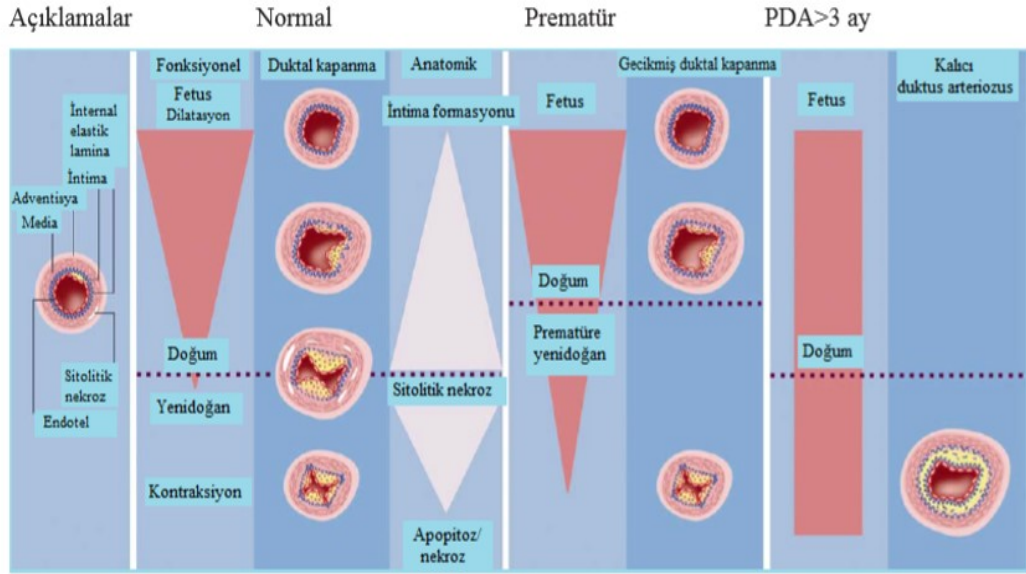
Şekil 7. Embriyonik Aortik Ark Sistemi (İçe Kıvrılmış Bölümler Kesikli Çizgilerle Gösterilmiştir). RCA: Sağ Karotis Arter, LCA: Sol Karotis Arter, RSCA: Sağ Subklavian Arter, LSCA: Sol Subklavian Arter)

Normal Kapanmanın Histolojisi ve Mekanizması: Fetal DA oluşumu her ne kadar komşu ana pulmoner arter ve inen aorta benzer görünse de, arada önemli birtakım histolojik farklar bulunmaktadır. Örneğin; aort ve pulmoner arteri saran media tabakası temelde dairesel olarak dizili elastik lif tabakalarından oluşurken, DA'nın media tabakası, içinde elastik dokunun gevşek ve kontraktıl yapılarını barındıran düz kas liflerinin longitudinal ve spiral tabakalarından oluşmuştur. DA'nın intima tabakası ise intimal yastıklar olarak adlandırılan, bol mukoid materyal içeriği nedeniyle oldukça kalın ve düzensiz bir yapıya sahiptir[53]. Fetal DA'nın açıklığını kontrol eden birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden en önemlileri nispeten düşük fetal oksijen basıncı ve siklooksijenaz (COX) aracılı araşidonik asit (AA) metabolizma ürünleridir (başlıca prostaglandin E2 [PGE2] ve prostasiklin [PGI2]) [53].



Şekil 8. Fetal Hayat ve Doğum Sonrası PDA'da Kan Akım Yönleri

Şekil 9'da DA'nın matürasyon sırasındaki morfolojik oluşumu, fonksiyonel ve anatomik kapanmasındaki süreçler, prematür yenidoğanda geciken kapanmanın karakteristik histolojik özellikleri ve PDA oluşumu görülmektedir. Normalde intrauterin hayatta duktus dilate durumdadır [55]. Term yenidoğandaki fonksiyonel kapanma doğum sonrası duktusun anlık kontraksiyonu ile genellikle ilk 24-48 saatte meydana gelir. Takip eden 2-3 hafta içerisinde lümenin postnatal oklüzyonu ve anatomik kapanması gerçekleşirken [53], lümeni matür duktusa çeviren intimal yastıkların gelişimi kapanmayı kolaylaştırır. Son olarak duktus, apoptoz ve nekroz sonucu fibröz bir kalıntıya dejenere olur[55] ve bu lümensiz fibröz bant ligamentum arteriozum olarak kalır [53]. Prematüre yenidoğanda DA'nın geciken kapanması intimal yastıkların yetersiz gelişimi ile birlikte dir. Yaşça büyük olan bir çocukta (>3 ay) ise PDA, ek olarak subendotelyal elastik lamina ve az gelişmiş, elastinden zengin intimal yastıklarla karakterizedir[55].



Şekil 9. İnsan DA'sının Fonksiyonel ve Anatomik Kapanma Süreçleri

2.2.3.3. Patofizyoloji

Normal bir kardiyovasküler sistemde PDA'nın hemodinamik etkisi, genellikle DA'nın akım direncine bağlı olan şantın büyüklüğü ile belirlenir. Direnci belirlemede ise DA'nın uzunluğu, çapı, şekli ve konfigürasyonu önemlidir. Şantın büyüklüğü; duktal direncin yanında, aort ve pulmoner arter arasındaki basınç gradyentine de bağlıdır. Sistolik ve diyastolik komponentlerle dinamik olan basınç gradyenti ise büyük oranda pulmoner ve sistemik vasküler dirençlere ve kardiyak outputa bağlıdır. Pulmoner ve sistemik dirençlerdeki değişiklikler, akım direnci az olan büyük duktuslarda daha fazladır. Duktus arteriozus yoluyla soldan sağa şant, pulmoner oversirkülasyona ve sol kalp volüm yüküne neden olur. Duktal şantta artan pulmoner akım, artmış pulmoner volüme neden olurken; orta veya büyük şantlı hastalarda akciğer kompliyansı azalabilmekte ve solunum zorluğu meydana gelebilmektedir. Yaşlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile beraber pulmoner ödem de oluşabilmektedir. Ayrıca şantlı hastalarda, sol atriyal ve ventriküler end-diyastolik basınçların artışıyla birlikte sol ventrikül hipertrofisi; nöroendokrin adaptasyonlar sonucunda kalp hızı ve kontraktilesinde artış ile subendokardiyal iskemi de görülebilmektedir [53].

2.2.3.4. Prognoz ve Komplikasyonlar

Asiyanotik, sol-sağ şanlı bir doğumsal kalp hastalığı olan PDA'da prognoz; duktus açıklığının boyutuna, şantın büyüklüğüne ve pulmoner vaskülaritenin derecesine bağlıdır. Küçük PDA'da genellikle prognoz normaldir ve tek risk infektif endokardit/endarterit'tir. Prematüre PDA dışında genellikle spontan kapanma görülmez. Büyük PDA'da ise sıklıkla pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger Sendromu ve KKY görülmektedir. DA anevrizması, laringeal sinir paralizi ve akut aort diseksiyonu da görülebilen diğer komplikasyonlar arasındadır [53, 54].

2.2.3.5. Tedavi

Medikal Tedavi: PDA tanısı alan bir yenidoğanda, kalp yetersizliği durumunda antikonjestif tedavi verilmelidir. Prematürelde ise kalp yetersizliği bulguları varsa destek tedavisi, sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavisi uygulanmalıdır. Bu önlemlerle kapanma olmadığında PDA küçük de olsa, infektif endokardit riski nedeniyle tercihen 1 yaş içinde, en geç okul çağından önce kapatılmalıdır [54].

Cerrahi Yolla PDA Kapama: İlk cerrahi yöntemle yapılan PDA ligasyonundan [56] bu yana ligasyon ve divizyon (bağlama ve ayırma) standart bir operasyon haline gelmiştir. Hastalar cerrahi olmayan kapatma tekniklerine uygun değilse, PDA cerrahi olarak kapatılmalıdır.

Transkateter Yolla PDA Kapama: Bugün birçok cerrahi yöntemin mortalite ve morbiditesi çok düşük olmakla birlikte; genel anestezi gerekliliği, uzun süreli hospitalizasyon, nervus recurrens hasarı, psikolojik travma, torakotominin neden olduğu göğüs ağrısı, skar dokusu oluşması ve bronkopnömoniye eğilim gibi bir kısım kaçınılmaz sorun ve komplikasyonlar, PDA tedavisinde alternatif yöntem arayışına yol açmıştır. Transkateter girişimsel yöntemlerin gelişmesi, dukt okluder ve benzeri yeni cihazların kullanıma girmesi ile PDA'nın çapına ve tipine bağımlı olmaksızın erişkin hastaların çoğunda cerrahi gereksinimini ortadan kaldırmıştır. PDA'lar, yaşa ve ağırlığa göre değişkenlik göstermekle birlikte, pulmoner arter tarafındaki en dar çapı göz önüne alınarak sınıflandırılır[57].

Erken yaşta geçirilen konjenital kalp hastalığı (KKH) operasyonları sonrası morbidite oranı günümüzde halen yüksek olmakla birlikte, bu oran operasyon öncesi beslenme ve ekstrakorporal sirkülasyonu da içeren travmaya verilen sistemik yanıt ile ilişkilidir[58]. Stres ve travma; oksidatif metabolizma, immün reaksiyonlardaki protein sentezi, iyileşme ve vital organ fonksiyonları için gerekli olan plazma amino asit salınımı ile kaslarda artmış proteolizise neden olmaktadır [59].

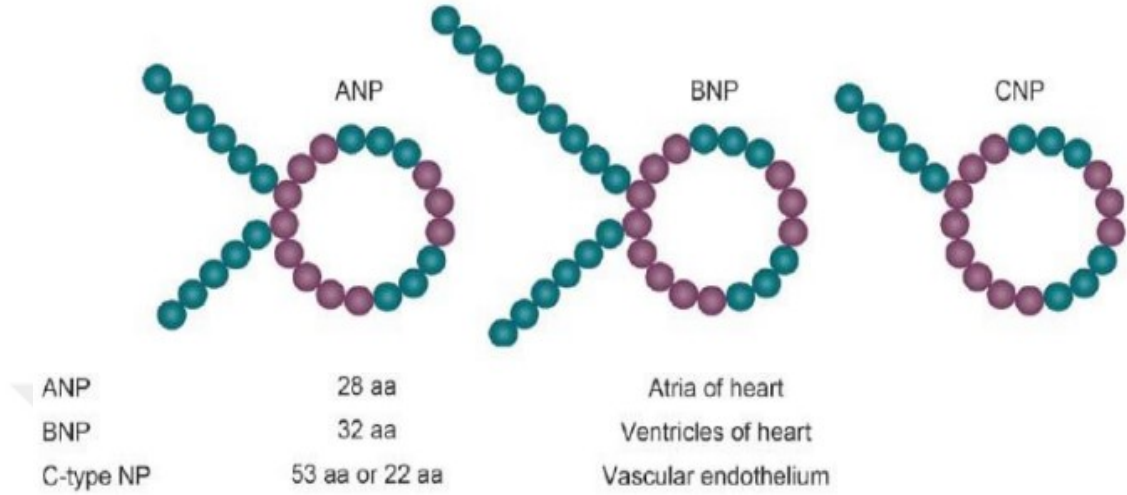
2.3. BNP (Brain Natriüretik Peptid)

Gauer 1950 yılında, deney hayvanında kalbin sağ atriyumu gerildiğinde, idrar çıkışı ve idrarla normalden daha fazla tuz atılımı olduğunu gösterdi ve kalp ile böbrekler arasında hormonal bir bağlantıdan bahsetti. 1982’de kalbin atriyumlarından atrial natriüretik peptid (ANP) denilen hormonun salgılandığı bulundu. 1988 yılında domuz beyinde yapısal olarak ANP’ye benzeyen BNP bulundu. Fakat daha sonra BNP’nin esas kaynağının venriküller olduğu ve aslında beyinde çok az bulunduğu anlaşıldı. BNP, vücuttan su ve tuz atılımını sağlayarak, su ve tuz dengesi ile kan basıncı dengesini düzenler ve damar genişleticiler benzeri etkisi vardır. Bu etkisi Renin Angiotensin Sistemi ile dengelenir. Her iki sistem de vücudun su ve tuz dengesinde görev alır [60].

2.3.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapılar

Miyokard tarafından ANP, BNP ve CNP olmak üzere üç tip natriüretik peptid salgılanmaktadır. ANP’nin ön yük ve ard yüke etkileri BNP’den daha azdır. C-type natriüretik peptid (CNP)’in ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir [61],[62]. Natriüretik peptidlerin yapısı Şekil 10’da gösterilmektedir.

ANP 28 aminoasitten oluşan bir polipeptid olup, esas olarak atriyum kas hücrelerinde üretilmektedir [63]. Az miktarda da olsa ANP ventriküler kas hücreleri tarafından da oluşturulur. N-Terminal ANP, N-Terminal BNP’ye göre daha az kararlı serum düzeyine sahiptir. Sekresyonu atriyal basınç artışı ile gerçekleşir. Dolaşımdan endopeptidazlar ya da toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır[64]. BNP 32 aminoasitten meydana gelen bir polipeptiddir. 17 aminoasitlik halka yapısı bütün natriüretik peptidlerde ortak olan kısımdır [64].



Adapted from: Witthaut R. Science review: Natriuretic peptides in critical illness, *Critical Care* 2004;8:342-9.

Şekil 10. Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı. 17 aa'lık kısım her üç peptidde ortaktır.

ANP atriyumlarda depolanmaktadır. BNP'nin ise temel depolanma yeri temel kaynağı olan kalp ventrikülleridir. Bu sebeple, ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir belirteçtir. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu stimüle olur. BNP de ANP'ye benzer şekilde dolaşımdan uzaklaştırılır. Natriüretik klirens reseptörü olarak bilinen C-tip reseptörler BNP ile kompleks oluşturur. Hücre içine reseptör-peptid kompleksi fagosite edilir. İkinci bir mekanizma olarak içerisinde çinko ihtiva eden endopeptidazlar aracılığıyla parçalanırlar. Bu endopeptidazlar böbrek tubüllerinde ve damar endotelinde bulunur [64]. Ayrıca BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur (20 dk). Tıpkı N-Terminal ANP' de olduğu gibi BNP sentez yan ürünü olan NTproBNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60-120 dk) [65]. C-tip natriüretik peptid natriüretik peptid ailesinin üçüncü üyesi olup, orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber, esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir[66]. Vazodilatör özelliği gösterilmiş ancak asıl etkisinin ne olduğu net değildir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark bulunmamıştır[64]. Yakın

zamanda yılan zehirinde D-tip (Dendroaspis) natriüretik peptid olarak adlandırılan bir natriüretik peptid saptanmıştır. ANP ve BNP benzeri etkileri olan bu peptidin insan fizyoloji ve patofizyolojisi üzerine olan etkisi henüz bilinmemektedir [67].

2.3.2. BNP'nin Moleküler Yapısı

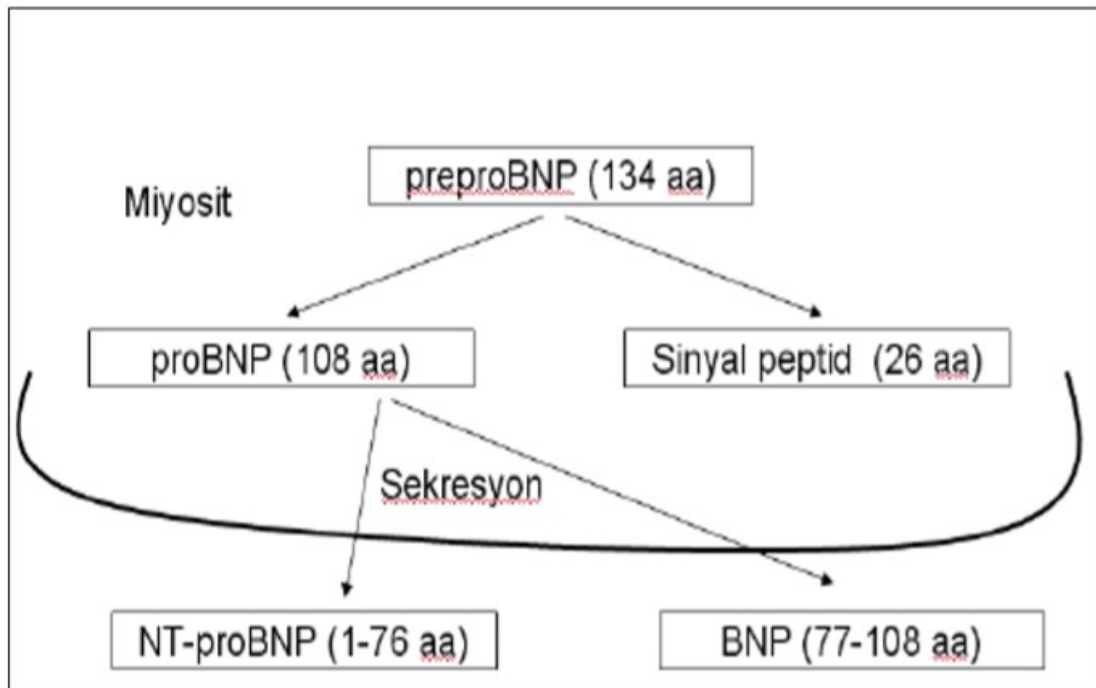
İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. Messenger RNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUAA tekrarlayan zincirin varlığıyla karakterizedir. BNP öncü geninin post-translasyonel işlenmesi insan atriyal natriüretik peptid öncü geninden farklıdır[64]. ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde oluşurken, BNP regülasyonu gen ekspresyonu ile meydana gelir[64]. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir. İki sistein kalıntısı arasında tek disülfid bağı ile kapanmış tipik bir halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir [64].

2.3.3. BNP Sekresyonu

Dolaşımdaki BNP'nin asıl kaynağı kalp kası hücreleridir. Son yıllarda kalpteki fibroblastların da BNP üretebildikleri saptanmıştır [64]. Ancak fibroblastların ürettiği BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine katkısı hakkında bir bilgi bulunmamaktadır. ANP ve BNP salgılanması için temel uyaran duvar gerilimidir [68]. Artmış duvar gerilimi birçok kalp hastalığında görüldüğü için dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıklarda klinik gösterge olarak kabul edilebilir. BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. ANP ile BNP'nin depolanması ve salgılanması arasında farklılıklar vardır. ANP atriyum granüllerinde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına neden olur. Peptidin de novo sentezinde ise ANP geni görece daha yavaş aktive olur [64].

Bunun tersine BNP granüllerde az miktarda depolanır ve peptid salgılanmasının artışı BNP'nin gen aktivasyonuna bağlıdır. BNP gen aktivasyonu ANP'ye kıyasla daha hızlı oluşur[64]. İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalarla ani salınımlarla sentezlenir. İleri işlemlerle biyolojik olarak aktif, olgun 32

aminoasitten oluşan BNP molekülü salınmış olur. Bu fragman proBNP'nin öncüsünün C terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman NT-proBNP'dir. Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit içeren pro-BNP ve proBNP'nin geri kalan kısmı NT-proBNP'nin üçü birden plazmadadır ve immünoassay yöntemlerle ölçülürler (Şekil 11).

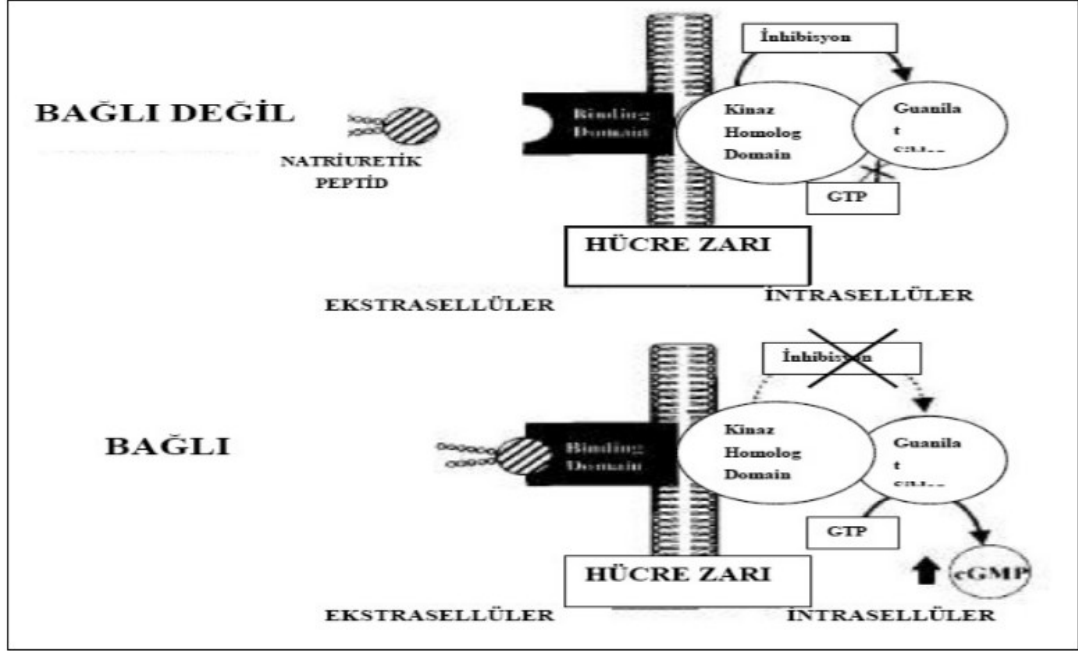


Şekil 11. BNP'nin kalp kası hücrelerinden salınımı [66].

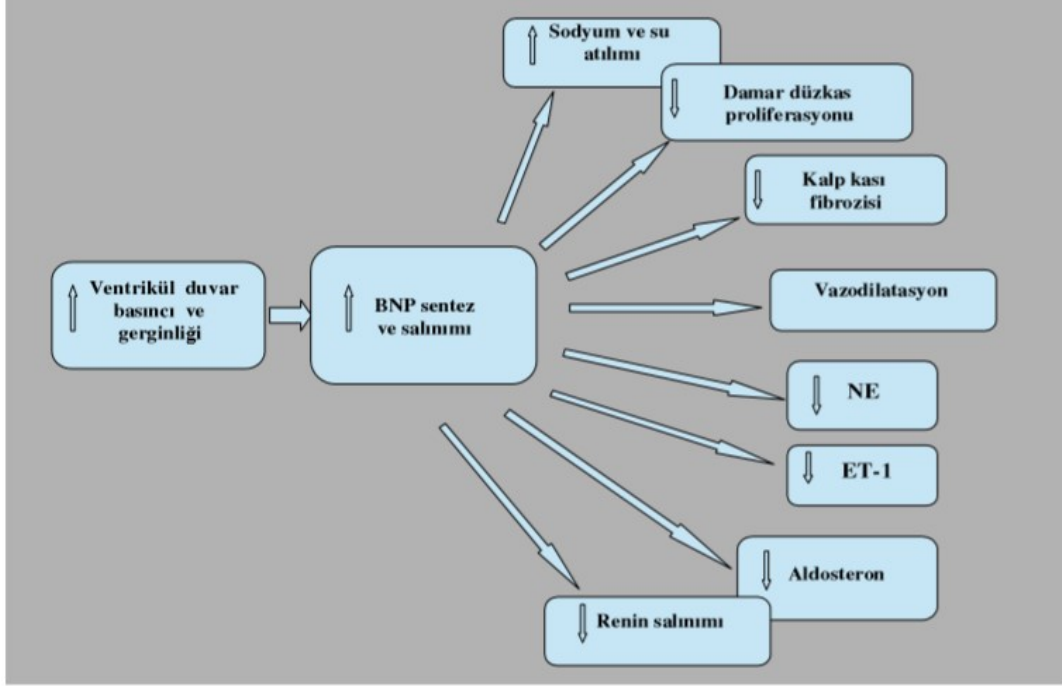
2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

BNP'nin fizyolojik etkileri organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması ya da aşırı BNP ekspresyonu yapan fare modelleri üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda BNP'nin ANP gibi natriüretik reseptör tip A ile bağlanarak intraselüler cGMP (guanozin monofosfat) yapımını arttırdığı bulunmuştur (Şekil 12). BNP'nin biyolojik etkileri; glomerül filtrasyon hızını, sodyum-tuz atılımını artırma, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesini baskılama, kalp kası fibrozisini baskılama, Norepinefrin(NE), Renin, aldosteron, Endotelin (ET-1) salınımını

baskılama şeklinde gerçekleşmektedir (Şekil 13). Özellikle hipervolemide BNP'nin vazodilatör ve kan basıncını düşürme etkisi belirgindir [69]-[70].



Şekil 12. Natriüretik peptid reseptör A'nın yapısı. Normalde reseptörün kinaz homolog domain kısmı guanylat siklazı inhibe ederek cGMP oluşumunu baskılar. Natriüretik peptid reseptörüne bağlandığında kinaz homolog domain baskılanır ve guanylat siklaz aktive olur. Bunun sonucunda cGMP oluşarak hücre içindeki etkilerini gösterir. cGMP: siklik guanozin mono fosfat GTP: guanozin trifosfat [69, 71]



Şekil 13. BNP'nin fizyolojik etkileri ("de Denus S. et al."den çevrilerek) [70].

Sağlıklı erişkin ve çocuklarda yapılan bir karşılaştırma çalışmasında, erişkin plazma BNP düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Sağlıklı neonatallerin kord kanındaki BNP seviyeleri doğumdan hemen sonra yüksek iken, takip eden günlerde giderek düşmektedir. Kunii ve ark.[72] sağlıklı yenidoğanlarda yaptığı çalışmada sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ) ile BNP seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Erişkin çalışmalarında dolaşımdaki BNP düzeyi; tedavide kullanılan ACE inhibitörleri, diüretikler, adrenerjik agonistler, tiroid hormonları, glukokortikoid gibi ilaçlardan, cins, yaş durumu, glomerüler filtrasyon hızı, ameliyat sonrası kan ve sıvı elektrolit tedavilerinden etkilenmektedir. Özellikle konjenital kalp hastalığı operasyonuna alınan çocuklarda BNP düzeyini etkileyen durumlar hakkında çalışmalar yok veya yetersizdir. Erişkinlerde BNP; ventriküllerin disfonksiyonu, AMI ve dilate kardiyomyopati için biyokimyasal bir göstergedir. Bununla birlikte konjenital kalp anomalilerinde primer olay ventriküler volüm yükü ve pulmoner hipertansiyondur. KKY'nde nörohümorale regülasyon, vasküler tonus ve sıvı balansları benzerlik gösterse de, konjenital kalp hastalığı olan ve KPB'a giden çocuklarda ameliyat sonrası natriüretik

hormon sistemi hakkında bilgilerimiz yetersiz olup, daha çok inceleme ve araştırmalar gerektirmektedir.

Brain natriüretik peptid sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. Brain natriüretik peptid salınımını uyaran en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. Brain natriüretik peptidin ANP ye göre granüllerde depolanması daha azdır ve dolaşım düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir. Brain natriüretik peptid ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri paraleldir ancak NT-proBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölçümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir (Tablo 5).

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır. Brain natriüretik peptid ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği tanısında NT proBNP'nin BNP'e göre daha iyi spesifite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir[73].

Tablo 4. BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler

Özellik	BNP	NT-proBNP
Moleküler ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Aminoasit	32 aminoasit	76 aminoasit
Aktivite	Biyoaktif	Biyolojik olarak inaktif
Ortalama normal plazma düzeyi	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
Klirens	Nötral endopeptidaz	Renal
Anlamlı hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla artış	+	++++
Kalp yetersizliği tanısı için onaylanan cutoff değeri	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

Brain natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler. Brain natriüretik peptidin natriüretik, diüretik ve vazodilatatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez, renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur. Afferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve ön yük azalır. Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olur ve miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır[73].

2.3.5. BNP'nin Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri

Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri, ölçülen natriüretik peptid türü ve seçilen hasta grubuna göre değişmektedir. Kronik kalp yetersizliği yönünden değerlendirilen hastalarda ölçülen serum NT-pro BNP değeri 125 pg/ml altında olması durumunda kalp yetersizliği tanısı şüphelidir ve yüksek ihtimalle kardiyak fonksiyon bozukluğu ekarte edilir (negatif tanısal değeri ≥ 97). NT-proBNP değeri 125 pg/ml üzerinde olması durumunda kardiyak fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir [74],[75]. Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda akut kalp yetersizliği tanısında NT-proBNP serum düzeyine bakıldığında 300 pg/ml altında kalp yetersizliği tanısından uzaklaşılırken, 300- 1800 pg/ml arasında kalp yetersizliğinden kuşulanılır ve 1800 pg/ml üzerinde kalp yetersizliği tanısı kesinleşir.[76]

Kronik kalp yetersizliği olmadığı halde BNP'nin yüksek seyrettiği bazı durumlar vardır. Bunlar ileri yaş, kadın cinsiyet, böbrek yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, sağ kalp fonksiyonlarını etkileyen akciğer hastalıkları ve pulmoner embolidir. Ancak bazen kalp yetersizliği olduğu halde serum BNP düzeyi normal seyreder. Bu durumlar ise, akut akciğer ödemi, EF düşük olduğu halde NYHA sınıf I olan hastalar ve ventrikül

fonksiyon bozukluğu olmadan kalp yetersizliğine sebep olan mitral stenoz, atriyal miksoma ve akut mitral yetersizliğidir[77]. Halen FDA tarafından kalp yetersizliği tanısında önerilen üç farklı laboratuvar incelemesi vardır. Birincisi 2000 yılında kullanıma giren insan plazmasında BNP konsantrasyonunu tayin eden Triage BNP testidir (Biosite Diagnostics, San Diego, CA). Florescence yöntemiyle 15 dakikada sonuç elde edilmektedir. Yeni yapılan bazı çalışmalarda bu inceleme kullanılmaktadır. İkinci test Shionogi BNP testidir ancak bu testin analiz zamanı 20 saat gibi uzun bir süre almaktadır. 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Bayer Diagnostics).

FDA 2002 yılında BNP'nin N-terminal parçasını ölçümleyen yeni bir testi onaylamıştır (Elecsys® proBNP, Roche Diagnostics). Bu ölçüm sisteminde NTproBNP (1-76) ölçümü yapılır. Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ölçümü ile BNP ölçümü benzer sonuçlar vermiştir. BNP natriüretik peptid reseptör-C ve endopeptitazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır. NTproBNP ise daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP üstünlüğü mevcuttur. [64], [65].

Kalbin ventriküllerinden basınç ve volüm yüküne cevap olarak salınan biyolojik bir nörohormon olan BNP; erişkinde konjestif kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlu hastalarda teşhis, ayırıcı tanı, prognostik değeri ve tedavideki yeri (Nesiritide® rekombinant DNA teknoloji) nedeniyle önemli bir parametre olarak yerini almıştır. Konjenital kalp hastalığı tanısı alan çocuklarda da doğumdan itibaren ve operasyon öncesi ve sonrası klinik seyir, kalbin performansındaki değişim, olası KKY'nin erken tespiti, tedavisi ve takibinde yol gösterici olacağı kanaatini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, konjenital kalp defekti nedeniyle perkütan tedavi yapılacak şanlı, sağ ve/veya sol ventrikülü volüm yükü ya da basınç yükü altında olan hastaların işlem öncesi ve sonrası BNP değerleri ile morbidite ve mortalite arasında ilişki tespit edilerek prognostik önemi araştırılmaktadır.

2.3.6. BNP ile Kardiyak Patolojiler Arasındaki İlişki

BNP, kardiyak volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi sonucunda ventriküllerden üretilip salındığı için, sol ventrikül disfonksiyonunu erken evrede gösterir ve yapılan çalışmalarda da sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti arttıkça BNP düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. BNP'nin özellikle iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği için tanısal değeri net olarak belirlenmiştir. KY tanısındaki öneminin yanısıra BNP teşhis ile birlikte prognoz durumu ve tedaviye cevabı değerlendirmede de kullanılmaya başlanmıştır [78]. BNP düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ters orantılı olduğu da gösterilmiştir [79].

Literatürde BNP'nin kapak hastalıkları ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar da yer almaktadır. Bunların arasında özellikle aort darlığı olan hastalarda, BNP düzeylerinin sol ventrikül diyastol sonu duvar basıncı ve sol ventrikül hipertrofi miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [80],[81].

KAH'da, iskemik hasarı saptamak için bu hücrelerden salınan kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB fraksiyonu (CK MB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve troponinler gibi biyokimyasal belirteçler tanısal amaçla kullanılmaktadır. Tüm bu belirteçlerin ortak özelliği hasar görmüş hücrelerden salınmış olmalarıdır. BNP ise bunlardan farklı olarak, sadece ölmüş kas hücrelerinden değil ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu canlı kas hücrelerinden de salınmaktadır. Buradan yola çıkarak, BNP'nin KAH'da iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı varsayılmış ve sonrasında da çeşitli klinik çalışmalarla BNP'nin KAH'ın ile ilişkisi araştırılmıştır [82],[64]. Jernberg ve ark.[83] ve James ve ark. da[84] BNP'nin AKS'de önemli bir prognostik değer taşıdığını bildirmişlerdir.

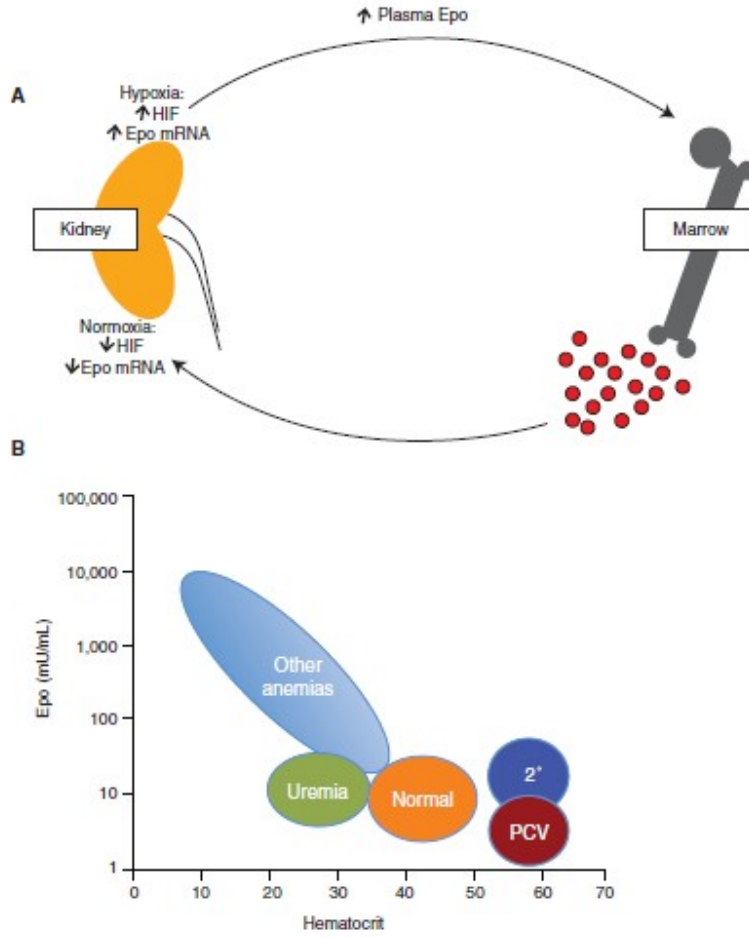
Omland ve ark. da[85] AKS'da akut evrede BNP yüksekliğinin kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Galvani ve ark.[86] ise unstabil angina pectorisli hastalarda ilk 3 saatte saptanan BNP düzeyindeki yüksekliğin artmış kısa dönem mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. MI tanısıyla yatırılan hastalarda saptanan BNP yüksekliğinin de erken dönem mortalite artışıyla birlikte olduğu ve BNP düzeyi

yüksek olan grupta KY gelişimi ve ani kardiyak ölüm sıklığının da daha fazla olduğu saptanmıştır [87]. AKS'daki erken dönem BNP artışının ise miyokard nekrozundan çok iskemiye maruz kalmış miyokard doku alanı ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir[88].

2.4. EPO (Eritropoietin)

İnsanlarda ve diğer memelilerde eritropoiez normalde düşük bazal oranda ilerler ve yaşlanmış kırmızı kan hücrelerini genç retikülositlerle değiştirir. İnsanlarda, kırmızı hücre üretimi, kanama, hemoliz ve arteriyel kanın oksijenlenmesini veya dokulara oksijen verilmesini engelleyen diğer stres türlerini içeren çeşitli klinik ortamlarda taban çizgisi oranının sekiz katına kadar artırılabilir. Epo, eritropoezisin hipoksik indüksiyonunun birincil ve muhtemelen tek aracısıdır. Fetal gelişim sırasında Epo esas olarak karaciğerde üretilir. Bununla birlikte, doğumdan sonra böbrek Epo üretiminin ~% 80'ini oluşturmaktadır. Renal kortikal kan akışının oksijen tüketimiyle yakından ilişkili olması nedeniyle, proksimal tübülün Epo üretimi için ideal bir yer olduğu ileri sürülmüştür[89]. Hibridizasyon çalışmaları gerçekten de böbrekteki Epo mRNA ekspresyonunun, medulla ile sınıra yakın kortekste bir peritübüler fibroblast alt kümesine lokalize olduğunu göstermiştir[90] ,[91], [92]. Karaciğerde, Epo hem hepatositlerde, hem de interstisyel hücrelerde üretilir [90] ; [93]. Epo'nun in situ ekspresyonu, muhtemelen bu enzimin lokal oksijen gerilimi tarafından kontrol edilmesinden dolayı, ecto-5p-nükleotidaz ile ilişkilidir [94].

Epo üretiminin hipoksi tarafından belirgin olarak regüle edilmesi ve eritropoeziyi doza bağlı bir şekilde uyarması, insülin ve periferik kan şekeri regülasyonunun negative feedback düzenlenmesine benzer bir paradigmadır. Şekil 14'de gösterildiği gibi (A), hipoksi, kırmızı kan hücresi kütlesi ve eritroid progenitör hücreleri üzerinde bolca ifade edilen reseptörlere bağlanan, böylece eritroid öncüllerinin canlılığını, proliferasyonunu ve terminal farklılaşmasını teşvik eden Epo hormon üretiminde bir artışa neden olur. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesi artırılır, Doku oksijeni artar böylece feed back döngüsü tamamlanır ve daha fazla Epo ekspresyonu baskılanır.



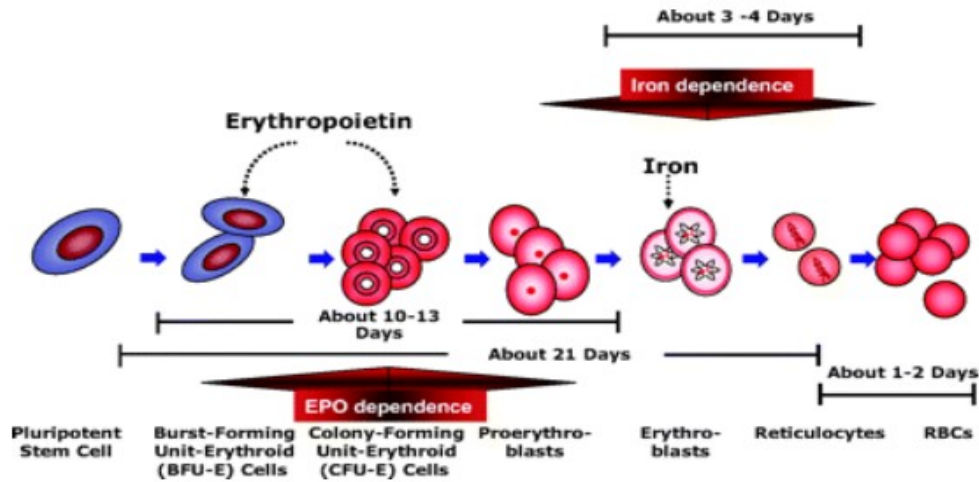
Şekil 14. Kırmızı hücre üretiminin Epo tarafından düzenlenmesi. (A) Böbrekte uzmanlaşmış hücrelere oksijen iletiminin azalması, plazmada dolaşan ve kemik iliği progenitörlerini uyaran Epo ekspresyonunun ve salgılanmasının artmasına ve böylece kırmızı hücre üretiminin artmasına neden olur. Kırmızı hücre kütleindeki artış hipoksik sinyali hafifletirse, Epo ekspresyonu aşağı regüle edilir. (B) Farklı anemi tipleri ve dereceleri olan hastalarda ve primer eritrositoz ve sekonder eritrositozlu hastalarda Plazma Epo seviyeleri (militan / mL). HIF, hipoksi ile indüklenebilir faktör; PCV, polisitemi vera.

Epo üretiminin fizyolojisine ilişkin daha fazla bilgi, normal bireylerde ve farklı tipte anemi ve eritrositozlu kişilerde plazma düzeylerinin ölçümlerinden gelmiştir[95]. Şekil 14 B, normal bireylerde ve farklı derecelerde farklı anemi türlerine sahip olanlarda

plazma Epo seviyelerini göstermektedir. Plazma Epo seviyelerinin logaritmik bir ölçekte çizildiğine dikkat edin. Çok şiddetli anemisi olan hastalarda Epo 1000 kata kadar arttırılabilir.

2.4.1. Biyokimya Ve Hücre Biyolojisi

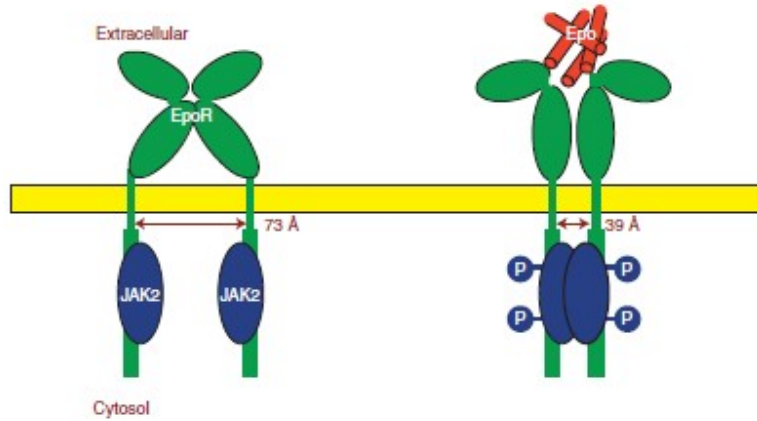
Yapı: Eritropoietin (EPO), 165 amino asitten oluşan bir glikoprotein hormonudur ve dört bağlantı bölgesindeki peptide dört karbonhidrat zinciri eklenmiştir.[96]. Molekül ağırlığı 36,000 daltondur, bunun % 40'ı karbonhidrat zincirlerine atfedilir. EPO, eritropoezisin birincil düzenleyicisidir kemik iliğinde eritroid öncü hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını stimüle eder(Şekil 15). İnsan Epo haberci RNA (mRNA), 193 kalıntılı bir polipeptidi kodlar. Endoplazmik retikulumda kanonik bir lider sekansın yarılmasının ve Golgi'de glikozilasyonun ardından 166 kalıntılı bir polipeptit salınır[97, 98]. rhEpo'nun birincil yapısının, karboksil terminalindeki bir argininin in vivo posttranslasyonel yarılması haricinde endojen hormonunki ile aynı olduğu gösterilmiştir. Endojen Epo ve rhEpo, üç N- bağlı polisakkarit grubu ve bir O- bağlı gruptan oluşan, yaklaşık benzer bir yapıya sahip yaklaşık % 40 karbonhidrat (a / a) içerir . Epo'nun glikozilasyonu biyolojik aktivitesini hafifçe engeller, ancak plazmada uzun süreli dolaşımı sağlamak için gereklidir [99].



Şekil 15. Eritropoietin ile eritroid öncü hücrelerin çoğalması ve farklılaşması

EpoR İle Etkileşim

Epo, plazma içinde 7–8 saat plazma yarı ömrü ile dolaşır ve eritroid progenitör hücrelerin (CFUe) yüzeyinde nispeten az sayıda (~1000 / hücre) bulunan yüksek afiniteli (~100 pM) reseptörlere bağlanır. Epo yüzeyinde, bölgeye yönelik mutantların özelliklerinden tahmin edilen reseptör bağlanma alanları [100] yapısal analizle doğrulanmış ve genişletilmiştir [101] [102]. EpoR, ligand yokluğunda bile, bir homodimer olarak eritroid progenitörlerinin yüzeyinde bulunur[103]. Şekil 16'da gösterildiği gibi Epo'ya bağlandığında , reseptör, hücre içi alanlarını yakın bir düzene sokan konformasyonel bir değişikliğe uğrar [102, 103], Jak2 kinazın bağlanması ve sinyal transdüksiyonununun başlatılması yoluyla çapraz fosforilasyona izin verir.



Şekil 16. Epo bağımlı sinyalleşme. Epo, eritroid progenitör hücreleri üzerindeki dimerik reseptörüne (EpoR) bağlandığında, iki reseptör monomeri, sinyal transdüksiyon kaskadını başlatan JAK2 kinazın fosforilasyonuna izin verecek şekilde birlikte çekilir.

CFU'nun in vitro büyümesinin Epo'ya bağlı olduğu gösterilmiştir [104]. Ligand bağlanması CFU'ların apoptozdan kurtarılmasıyla sonuçlanır [105], böylece eritroid hücrelerinin çoğalmasını ve ayrıca terminal farklılaşmasının uyarılmasını sağlar. Hem Epo mRNA'nın hem de Epo proteininin eritroid progenitörlerinde eksprese edildiği bulgusu [106, 107]; tonik düşük seviyeli eritropoezin otokrin stimülasyonu ile

desteklenebileceğini göstermektedir. Epo, hipoksik stres sırasında eritropoez için daha güçlü bir uyaran sağlar.

Epo 3'ün Hematopoetik Olmayan Etkileri

Epo üretiminin açık ara en fazla olduğu yerler böbrek ve karaciğerdir, oysa EpoR ekspresyonu kemik iliği eritroid progenitörlerinde diğer hücrelerden çok daha sağlamdır. Bununla birlikte, Epo'nun kırmızı hücre üretiminin düzenlenmesi dışında önemli biyolojik etkileri olduğu giderek daha belirgin hale gelmiştir. Dikkat öncelikle kalp, böbrek ve karaciğer ile birlikte merkezi sinir sistemine odaklanmıştır.

Beyin içinde Epo ve Epo -reseptör mRNA, nöronlarda yaygın olarak [108, 109] astrositler ve endotelial hücrelerde ifade edilir [110]. Astrositlerde hem in vitro [111] hem de in vivo [108] oksijenle düzenlenmiş Epo ekspresyonu gözlenmiştir, nöral dokuda Epo için bir parakrin fonksiyonu olasılığını düşündürmektedir.

Merkezi sinir sisteminde Epo sinyalizasyonunun önemine dair en ikna edici kanıt iki bağımsız kaynaktan gelmektedir. Fare beynindeki hedeflenmiş EpoR ekspresyonu, nöral hücre proliferasyonunda ve inme sonrası nörojenezde azalma olduğunu göstermiştir [112]. Her ne kadar EpoR'nin küresel olarak silinmesi fare embriyoları için ölümcül olsa da, eritroide özgü EpoR ekspresyonu ile kurtarma, yetişkinliğe kadar hayatta kalma ile sonuçlanır [113], ancak sinir hücrelerinin çoğalması ve yaşayabilirliği bozulur. Ek olarak, Epo uygulaması in vivo deneysel beyin hasarına karşı korur [109]. Ayrıca, eritroid uyarıcı aktiviteye sahip olmayan Epo'nun yapısal türevlerinin, inme, omurilik kompresyonu, diyabetik nöropati ve otoimmün ensefalomyelit hayvan modellerinde nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir [114]. Akut inmeli hastalarda yapılan bir ön çalışmada, rekombinant insan eritropoietin (rhEpo) tedavisi iyi tolere edilmiş ve kan-beyin bariyerine kolayca nüfuz etmiştir [115]. Yazarların enfarktüs büyüklüğünde azalma ve klinik düzelme ile ilgili daha kapsamlı bir klinik araştırmada doğrulanmadığı kanıtlanmıştır [115]

Yüksek doz rhEpo [116] ve yukarıda belirtilen Epo türevleri [117], kardiyak iskemi / reperfüzyon ve miyokard enfarktüsünün hayvan modellerinde koruma sağlar. Ayrıca

rhEpo, böbrek ve karaciğerin iskemi / reperfüzyon hasarından korunmasında da etkilidir[118, 119].

HIF (Hipoxia Inducible Factor)

Epo'nun hipoksik indüksiyonu büyük ölçüde transkripsiyon faktörü HIF'ye bağlıdır. HIF, hipoksiye ve ayrıca kobalt veya demir şelatörlere maruz bırakılarak hemen hemen tüm hücrelerde [120] aktive edilir. HIF'nin aktivasyonu, ilk olarak Epo 3 p arttırıcıda (Şekil 17) tanımlanan bir konsensüs sekansına (5'-TACGTGCT-3 ') bağlanmasını sağlar. Daha sonra, bu hipoksi tepki elemanı yüzün üzerinde gende tanımlanmıştır ve transkripsiyonun hipoksik indüksiyon için gerekli olduğu gösterilmiştir. Epo'ya ek olarak, etkileyici sayıda diğer fizyolojik olarak ilgili genler HIF tarafından düzenlenir [121].

Wang ve Semenza [122], HIF'yi Epo 3 ' arttırıcıya olan afinitesi ile saflaştırdı ve bunun 120 kD a alt biriminden ve 91-94 kD β alt biriminden oluşan bir heterodimer olduğunu gösterdi. Moleküler klonlama, her iki alt birimin PAS transkripsiyon faktörleri ailesindeki temel sarmal-döngü-sarmal proteinleri olduğunu ortaya koymuştur . HIF-a veya HIF-la yeni bir proteindir, oysa HIF-la daha önce klonlanmış ve karakterize edilmiş aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokatorudur [123] . HIF-a alt birimi, sadece memeliler ve balıklar değil, sinekler ve solucanlar gibi omurgasızlar da dahil olmak üzere hayvanlar arasında yaygındır. İnsanlarda ve diğer memelilerde, üç homolog HIF-a geni tanımlanmıştır: HIF-la, HIF-2a [124] ve HIF-3a. HIF-la organ ve dokularda en bol bulunandır. Bunun aksine, HIF-2a'nın daha kısıtlı ekspresyonu vardır ve başlangıçta vasküler endotel ile sınırlı olduğu düşünülmüştür [124].

Oksijen Duyarlılığı ve HIF Aktivasyonu

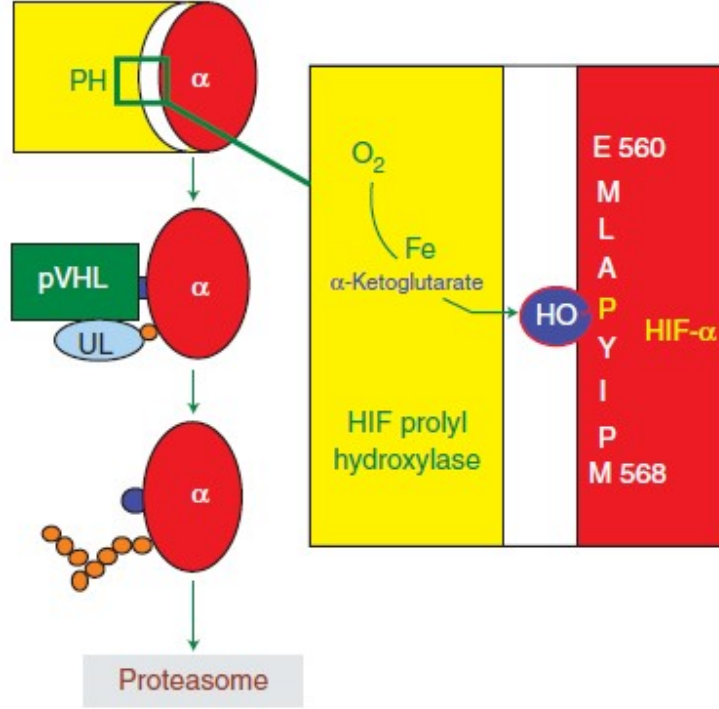
HIF-1'in aktive olduğu mekanizmayı anlamak için, hipoksinin iki alt biriminin ekspresyonu üzerinde nasıl etkilediğini belirlemek gerekir. HIF-a mRNA ve ARNT mRNA'nın kararlı durum seviyeleri oksijen geriliminden önemli ölçüde etkilenmez. Protein seviyesinde, hücrenin oksijenlenmesine bakılmaksızın ARNT alt birimi bol kalır. Buna karşılık, HIF-a alt birimi oksijenli hücrelerde tespit edilemez [125]. HIF-a

proteini sadece oksijensiz hücrelerde veya demir şelatörlere veya özellikle kobalta maruz kalanlarda, tümü HIF'ye bağımlı gen transkripsiyonunu indükleyenlerde tespit edilebilir [122]. Bu gözlemler, HIF-1'in aktivasyonunun, oksijensiz hücrelerde HIF-a proteini miktarındaki bir artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Oksijene maruz bırakılmış hücreler içinde , HIF- α (derece kararsızdır [125]. Von Hippel-Lindau proteini (vHL) ile kompleks oluşturur ve proteazomlarda ubiquitinasyona ve bunu takiben degradasyona izin verir. Düşük oksijen gerilimi bu işlemi ortadan kaldırır, böylece HIF-a alt biriminin çekirdeğe girebilmesi ve transkripsiyonel düzenlemeye katılabilecek stabil bir heterodimer oluşturabilmesi için birikmesine izin verir. HIF-a'nın oksijene bağlı bozulması büyük (~200-kalıntı) bir iç segmente bağlıdır. Bu alan silindiğinde, protein kararludur ve aktifleştirilmiştir. Bu alan yabancı bir proteine kaynaştığında, oksijene hızlı bir şekilde bozunur.

HIF-la'nın oksijene bağlı bozunma alanı, prolini bir hidroksiproline dönüştüren oksijene ve demir bağımlı bir prolin hidroksilazı tanıma alanları olan yüksek oranda korunmuş iki LXXLAP sekansı içerir [126]. Bu translasyon sonrası değişim, vHL'nin HIF-a'ya bağlanması için gereklidir ve yeterlidir. Şekil 19'da gösterildiği gibi , bu etkileşim ubiquitin E3 ligazının bu komplekse sabitlenmesini sağlar, böylece bir dizi küçük ubiquitin molekülünün kovalent ilavesini tetikler [127]. Poliubikuitine HIF-a daha sonra hızla bozulduğu proteazom tarafından tanınır. Epstein ve meslektaşları [128], bu iki spesifik prolin tortusunun hidroksilasyonuna, klasik kollajen prolin hidroksilaza homolog bir dioksijenaz aracılık ettiğini göstermiştir. Kısa bir süre sonra, HIF prolin hidroksilazın bir insan homologu biyokimyasal olarak saflaştırıldı ve karakterize edildi [129]. Bu enzimler, bir demir atomunun ve bir a-ketoglutarat molekülünün, bir aspartat ve bir arginin tortusu olan iki histidin korunmuş bir çekirdeği ile etkileşime girdiği aktif bir merkeze sahiptir. HIF-a içerisindeki iki LXXLAP motifinin her biri, prolin tortusunun hidroksilasyonunu katalize ederek oksijenle birlikte bu bölgeye bağlanır. Bu oksidatif modifikasyon, demir şelatörlerin yanı sıra muhtemelen aktif bölgeden demiri değiştiren kobalt iyonu tarafından inhibe edilir. Demir şelasyonunun ve kobaltın HIF prolin hidroksilazların aktivitesi üzerindeki etkisi, bu ajanların HIF'yi aktive etmede

hipoksiyi nasıl taklit ettiği konusunda tatmin edici bir açıklama sağlar. Bu enzimler HIF'yi düzenlemek için yaklaşık oksijen sensörüdür.



Şekil 17. Hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörünün düşük hücre içi oksijen gerginliği ile yukarı regüle edildiği yol. Normal oksijenli hücrelerde, α alt birimi (HIF- α), burada gösterilen iki prolin tortusunun hidroksilasyonuna tabi tutulur. Demir (Fe) ve α -ketoglutarat varlığında, oksijene bağımlı posttranslasyonel modifikasyon, HIF- α 'ya özgü prolin hidroksilaz (PH) ile katalize edilir. Von Hippel-Lindau proteini (pVHL) hidroksillenmiş HIF- α 'ya bağlanır. Daha sonra bir ubiquitin ligazının (UL) kenetlenmesi, HIF- α 'nın poliubikuitine edilmesini sağlar.

p300

Şekil 17' de gösterildiği gibi , HIF-la'nın karboksi terminal kısmı , dokuya özgü ekspresyonun indüklenmesi, hücre döngüsü ve farklılaşma yollarının uyarılması, düzenlenmesi gibi bir takım biyolojik fonksiyonlara katılan genel bir transkripsiyon aktivatörü olan p300'e [130] bağlanır. CREB bağlayıcı proteine (CBP) yakından

homolog olan bu çok büyük protein DNA'ya bağlanmaz, ancak HNF-4 ve diğer nükleer reseptörler dahil olmak üzere bir dizi başka proteinle etkileşime girer. Böylece, Şekil 1'de gösterildiği gibi, hipoksi tarafından aktive edilen HIF-1 heterodimeri, transporasyonun etkinleştirilmesini sağlayan, E300 promotörüne bir sinyal iletmek için p300 (veya ilgili bir aile üyesi) ve HNF-4 ile makromoleküler bir düzene katılır. Böyle bir kombinatoriyal sürecin sadece Epo için değil, aynı zamanda hipoksinin neden olduğu diğer genler için de geçerli olması muhtemeldir [19]. Hepsi olmasa da hücrelerin çoğu, HIF-a'nın karboksil terminalinde bir asparagini oksijene ve demire bağlı bir şekilde hidroksilatlayan FIH (faktör inhibe edici HIF) adlı bir protein faktörü içerir.

Epo Üretiminin Klinik Hastalıklar Üzerindeki Etkisi

Çeşitli klinik ortamlarda, anemiye Epo'nun yetersiz üretimi neden olabilirken, eritrositöz aşırı üretimden kaynaklanabilir.

Epo'nun Yetersiz Üretimi

Böbrek yetmezliği olan hastalar, kısmen metabolik atıkların birikmesinden eritropoezin bastırılması ve kısmen de kırmızı hücre ömründe orta derecede bir azalma nedeniyle ciddi anemi geliştirir. Bununla birlikte, üremi anemisine en önemli katkı yetersiz Epo üretimidir (Şekil 14B). Anemi derecesi kabaca böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Çok çeşitli etiyolojiler nedeniyle böbrek yetmezliğinde, yetersiz Epo üretimi, böbrekteki Epo üreten hücrelere doğrudan zarar gelmesinden veya Epo üretiminin enflamatuar sitokinlerle bastırılmasından kaynaklanır.

Enflamatuar bozuklukları olan hastalarda Epo üretiminde daha az belirgin bir bozulma vardır. Örnekler arasında romatoid artrit (Ortalamalar 1994), kanser [131] ve AIDS [132] bulunur. Enflamatuar sitokinlerin bu bozukluklarda Epo gen ekspresyonunu baskılaması muhtemeldir .

Bazı metallere maruz kalmak, böbrek proksimal tübülünün düzensiz yapısına ve fonksiyonuna neden olabilir ve bu da böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla orantılı olarak Epo üretiminin baskılanmasına neden olabilir. Böyle bir patojenetik süreç muhtemelen sisplatin ile tedavi edilen kanser hastalarında veya kronik kadmiyum

zehirlenmesinden muzdarip bireylerde sıklıkla karşılaşılan belirgin aneminin temelidir [133]. Monoklonal disproteinemi nedeniyle plazma viskozitesi artmış hastalarda da epo üretimi inhibe edilir.

Epo'nun Aşırı Üretimi

Plazma Epo ölçümü primer sekonder eritrositozdan ayırt edilmesinde faydalıdır[134]. Polisitemi veraya (veya nadiren EpoR karboksil terminalindeki mutasyonlara) bağlı olarak otonom kırmızı hücre aşırı üretimi olan bireyler düşük plazma Epo seviyelerine sahipken, çeşitli kronik arteriyel hipoksemi formlarına sahip bireylerde artan plazma Epo seviyeleri nedeniyle eritrositoz vardır. Belgelenen en yüksek hematokrit düzeyleri sağdan sola kalp şantları olan hastalarda gözlenmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle hipoksemi hastalarında eritropoietik yanıt, kısmen yukarıda açıklandığı gibi eritropoietin ekspresyonunu baskılayabilen birlikte var olan enfeksiyon olup olmadığına bağlı olarak değişkendir.

Kırmızı hücrelerin oksijen afinitesinin artması, dokulara dağıtılan oksijenin bozulmasına ve dolayısıyla hücresel düzeyde hipoksinin artmasına neden olur, bu da artan Epo ekspresyonunu ve dolayısıyla ikincil eritrositozu tetikler [135]. Oksihemoglobin ayrılma eğrisindeki böyle bir "sola kayma", globulin alt birimlerindeki veya kırmızı hücre enzimidaki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Sitokrom b5 redüktaz eksikliği konjenital methemoglobinemi ve hafif eritrositoza neden olur. Hücre içi hemoglobin fonksiyonunun kritik bir modülatörü olan 2,3-BPG oluşumunu sağlayan bisfosfogliserat mutaz eksikliği de çok nadiren görülür. Bu ailelerde kırmızı küre kütlelerinde daha belirgin bir artış bildirilmiştir (Rosa ve ark. 1978 [136]). Oksijen bağlanma eğrileri sola kaydırılan bu bireyler genellikle asemptomatiktir çünkü bozulmuş oksijen iletimi, artan oksijen taşıma kapasitesi ile dengelenir.

Bazen bireyler, arteriyel hipoksemi veya hücresel hipoksiye bağlı olmayan, uygunsuz ve otonom olan kronik plazma Epo yükselmesine sahiptir. Bu bireyler genellikle oksijen algılama ve HIF regülasyonundan sorumlu genlerde sporadik veya germline mutasyona sahiptir.

Epo'nun uygunsuz aşırı üretimine bağlı eritrositoz, özellikle eritropoietin ekspresyonunun fizyolojik bölgeleri olan böbrekler, karaciğer ve serebellumda ortaya çıkan çeşitli neoplazmalarda görülebilir. Özellikle, ikincil eritrositoz, renal karsinomlar, Wilms tümörü, hepatomlar ve serebellar hemanjiyoblastomlu hastalarda görülür. Bazı durumlarda, tümör hücreleri Epo salgılar [137]. Diğer durumlarda, çevredeki normal böbrek veya karaciğer dokusu muhtemelen lokal iskemi nedeniyle Epo salgılar.

Son derece vasküler renal ve merkezi sinir sistemi tümörleri, von Hippel-Lindau (VHL) genindeki mutasyonlar nedeniyle ailelerde ve sporadik olarak ortaya çıkabilir. von Hippel-Lindau (VHL) HIF-a'nın oksijene bağlı bozunması için gereklidir. İnaktive edici mutasyonlar, HIF- a'nın konstitütif aktivasyonuna ve dolayısıyla HIF'ye duyarlı genlerin aşırı ekspresyonuna yol açar [138] . Etkilenen bireylerin bir alt kümesinde, Epo'nun aşırı ifadesi eritrositoza yol açar.

Rusya Çuvaşistan'da doğuştan eritrositozlu birkaç aileye rastlanmıştır[139]. Eritrositoz (ortalama 23 g / dL hemoglobin ve% 67 hematokrit) otozomal resesif kalıtım paternini takip eder. Etkilenen bireylerde yüksek eritropoietin seviyeleri ve trombotik ve hemorajik komplikasyon insidansı artmıştır. Bu bireyler, VHL geninin (R200W) karboksil terminalinde HIF aktivasyonuna yol açan bir kayıp mutasyonu için homozigottur [140].

Yüksek plazma Epo seviyeleri nedeniyle eritrositozun HIF-2a'da aktive edici bir mutasyon için heterozigotluk ile açıklandığı ailelere ve izole bireylere rastlanmıştır[141]. Bu mutasyonlar genellikle HIF-2a'nın VHL veya PHD2'ye bağlanma yeteneğini bozar. Diğer ailelerde, etkilenen bireyler PHD2'deki fonksiyon kaybı mutasyonları için heterozigottur [141, 142].

2.5. MCV, MCH, MHCH ve RDW

Eritrosit indeksleri olarak da isimlendirilir.

2.5.1. MCV (Mean Corpuscular Volume-Ortalama Eritrosit Hacmi)

Bir eritrositin ortalama hacmini gösterir. 80-100 femtolitredir(fL). 80 fL altındaki eritrositler mikrositik, 100 fL üzerindeki değerlerde ise makrositik olarak kabul edilir. Anemilerin sınıflamasında en yararlı parametredir. Anemi ve MCV düşüklüğü birlikte olduğunda hipokrom ve mikrositer anemiler akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür. Anemi ve MCV yüksekliğinde ise megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar akla getirilmelidir[143].

$$MCV = \frac{Hct \times 10}{RBC \text{ count}}$$

2.5.2. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin- Ortalama Eritrosit Hemoglobini)

Eritrosit içindeki ortalama Hb miktarını gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır.

$$\frac{Hb \text{ (g/dl)} \times 10}{RBC \text{ (x}10^{12}/l)}$$

Anemi sınıflamasında MCV ile benzer seyrederek. Mikrositik anemilerde hacmi küçük olan eritrositlerin ihtiva ettiği hemoglobin az olduğundan MCH de düşüktür.

2.5.3. MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration-Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)

Eritrosit içindeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Normal değeri %30-36 arasındadır.

$$\frac{Hb \text{ (g/dl)} \times 10}{Hct \text{ (\%)}}$$

Ortalama eritrosit hemoglobin miktarının %36'yı geçmesi olası olmadığından, anemi sınıflamasından öte cihazların kontrol parametresi olarak kullanılmaktadır. Herediter sferositozda MCHC yükselir.[144]

2.5.4. RDW (Red Cell Distribution Width -Eritrosit Dağılım Genişliği)

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) rutin olarak tam kan sayımında bakılan ve eritrositlerin volüm değişkenliğinin bir ölçütüdür. Yüksek RDW eritrosit hücre hacimlerinde daha büyük bir çeşitlilik anlamına gelir. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır. Normal RDW değerleri %11 ile %14,5 arasındadır [145],[146].

$$RDW = \frac{\text{Eritrosit hacminin standart sapması}}{MCV} \times 100$$

Anizositozun objektif bir göstergesidir. MCV'den sonra anemilerin ayrımında en faydalı tetkiktir. RDW, demir eksikliği, B12 vitamini ve folat eksikliğinde artarak anizositozu göstermektedir. Eritrosit yıkımının artması (hemoliz), kan transfüzyonu sonrası ve hemoglobinopatiler RDW yüksekliğine yol açtığı bilinen diğer nedenlerdir. Son dönemde yapılan çalışmalarda daha önce miyokard enfarktüsü veya inme geçiren hastalarda RDW yüksekliği, bağımsız olarak yüksek mortalite ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur [147]-[148]. Kalp yetersizliği olan hasta popülasyonunda da RDW'nin önemli prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir[149]. Douglas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW'nin orta yaşlı ve yaşlı popülasyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdiler. RDW yüksekliği ile mortalite ve morbidite yüksekliği arasındaki fizyolojik mekanizma tam olarak bilinmiyor. İnflamasyon ve oksidatif stres gibi sistemik nedenler eritrosit homeostazisini değiştirerek RDW yüksekliğine neden olan olası nedenlerdir. İnflamasyon sadece demir metabolizmasını bozarak RDW yüksekliğine yol açmaz aynı zamanda eritrositlerin eritropoistine yanıtını ve eritrositlerin yaşam süresini kısaltarak RDW yüksekliğine yol açabilir [150],[151].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (23.01.2020 tarih, karar no:07) bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.1. Gereç

Çalışma sırasında saf su cihazları, santrifüj, buzdolabı, -80°C derin dondurucu, çeşitli ölçülerde otomatik pipetler , 20-200 µL ve 100-1000 µL'lik pipet uçları, sarı(jelli) , mor (EDTA'lı) kapaklı tüpler, plastik tüpler, ependorf tüpler kullanıldı. Sarı ve mor kapaklı tüpler santrifüj edildi. Üstte kalan serum ve plazmalar pipetlerle ependorflara alındı. Ependorflar çalışma gününe kadar -80°C derin dondurucuya kaldırıldı. Mor kapaklı tüplerden biri hemen çalışıldı.

BNP Analizi İçin Kullanılan Cihazlar:

Siemens Advia Centaur XP

Nüve Santrifüj

-80°C Derin Dondurucu

EPO Analizi İçin Kullanılan Cihazlar:

Immolute 2000

Nüve Santrifüj

-80°C Derin Dondurucu

3.2. Gruplar

Çalışma grubu: Bu çalışmaya, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda perkütan yol ile soldan sağa şantları kapatılan (ASD,VSD,PDA) 3 ay-14 yaş arası 23'ü kız ve 17'si erkek çocuk olmak üzere toplam 40 hasta dahil edildi.

Hasta ebeveynlerine işlem öncesi yapılacak prosedür anlatıldı ve ebeveynlerden aydınlatılmış onam alındı. Anjiyoda perkütan yolla soldan sağa şantları kapatılan hastalar, kendi içinde işlem öncesi ve işlem sonrası olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlave konjenital kardiyak patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu: Bu çalışmaya, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımına benzer şekilde seçilen 24'ü kız, 16'sı erkek toplam 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta ebeveynleri bu çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışma sırasında; çalışma grubunun işlem öncesi alınan rutin kanlarından arta kalanlar ve 30 gün sonra poliklinik kontrolüne geldiğinde rutin olarak alınan kanlarının arta kalanları olmak üzere toplam iki kez; kontrol grubundan bir kez kan alındı. Yapılacak analizlere uygun şekilde, çalışma ve kontrol gruplarından alınan venöz kan örnekleri Jelli ve EDTA'lı tüplerde toplandı. Örnekler, 30 dk içerisinde, 4000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum örnekleri alikotlara ayrılarak ölçüm gününe kadar endorf tüplerde -80°C'de dondurularak saklandı.

3.3. Yöntem

Çalışma gruplarının serum ve plazma örneklerinde; rutin analizler ve biyokimyasal çalışmalar yapıldı.

3.3.1. Rutin Analizler

Çalışma gruplarından elde edilen tam kan örneklerinde MCV, MCH, MCHC ve RDW ölçümleri yapıldı. MCV, MCH, MCHC ve RDW düzeyleri, İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Sysmex XN 1000 marka otoanalizörde uygun ticari kitler kullanılarak analiz edildi.

3.3.2. Biyokimyasal Çalışma

3.3.2.1. BNP Düzeylerinin Ölçümü

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan hasta ve kontrol grubu plazmalarındaki BNP düzeyleri, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Siemens Advia Centaur XP cihazında BNP kiti kullanılarak belirlendi.

BNP Ölçüm Yöntemi: ADVIA Centaur XP BNP testi, sabit miktarda iki monoklonal antikorla doğrudan kemilüminesans teknolojisi kullanan tam otomatik iki bölgeci bir sandviç immün testtir. Lite Reaktifindeki ilk antikor, BNP'nin halka yapısına özgü monoklonal fare anti-insan BNP F (ab ') 2 fragmanıdır.

Katı Fazdaki ikinci antikor, streptavidin manyetik partiküllerine bağlanan BNP'nin C-terminal kısmına özgü biyotinlenmiş monoklonal fare anti-insan antikorudur.

Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir:

- 100 µL örneği küvete dağıtır,
- 100 µL Lite Reaktifini dağıtır ve 37 ° C'de 5 dakika inkübe eder,
- 200 µL Katı Faz dağıtır ve 37 ° C'de 2.5 dakika inkübe eder,
- Küvetleri ayırır, aspire eder ve Yıkama 1 Reaktifini ile yıkar,
- Kemilüminesans reaksiyonu başlatmak için her bir Asit Reaktifini ve Baz Reaktifini 300 µL dağıtır,
- Sonuçları sistem işletim talimatlarında veya çevrimiçi yardım sisteminde açıklandığı gibi seçilen seçeneğe göre raporlar.

Hasta örneğinde bulunan BNP miktarı ile sistem tarafından tespit edilen bağıl ışık birimi (RLU) miktarı arasında doğrudan bir ilişki vardır.

3.3.2.2. EPO Düzeylerinin Ölçümü

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan hasta ve kontrol grubu serumlarındaki EPO düzeyleri, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim

Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Siemens Immulite 2000 cihazında EPO kiti kullanılarak belirlendi.

EPO Ölçüm Yöntemi: IMMULITE 2000 XPI EPO, bir katı-faz, enzim-etiketli kemilüminesan immünometrik deneydir. Katı faz (boncuk) streptavidinden türetilen anti-ligand ile kaplanmıştır. Sıvı faz, ligand etiketli monoklonal murin anti-EPO antikoru ve monoklonal murin anti-EPO antikoru konjüge edilmiş alkalın fosfataz (sığır buzağı bağırsağı) içerir.

Hasta numunesi ve reaktif kaplanmış boncuk ile birlikte 30 dakika inkübe edilir. Bu süre boyunca numunedeki EPO, ligand etiketli monoklonal murin anti-EPO antikoru ve bir sandviç kompleksi oluşturan enzim konjüge murin monoklonal anti-EPO antikoru bağlanır. İmmun kompleks, biyotinlenmiş anti-EPO antikoru vasıtasıyla boncuk üzerindeki streptavidin tarafından yakalanır. Bağlanmamış enzim konjüğü, santrifüjlü yıkamalarla giderilir. Son olarak, boncuk içeren reaksiyon tüpüne kemilüminesan substrat eklenir ve sinyal, bağlı enzime orantılı olarak üretilir.

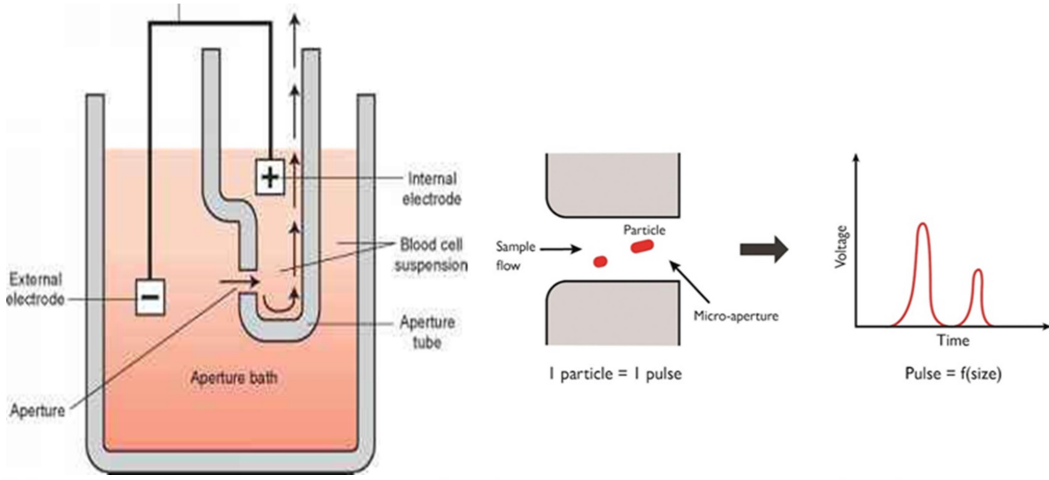
İnkübasyon döngüsü: 1 x 30 dakika

İlk Sonuç Süresi: 35 dakikadır.

3.3.2.3. MCV, MCH, MCHC ve RDW Ölçümü:

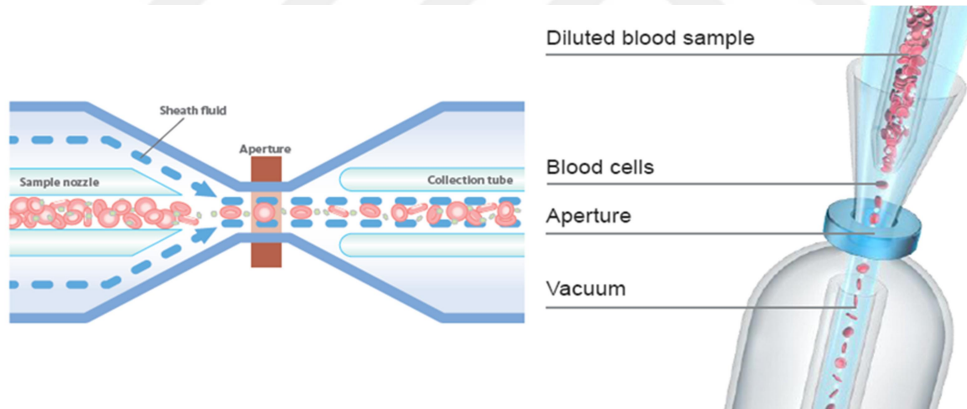
Hastaların işlem öncesi ve 1 ay sonraki hemogram değerleri retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden elde edildi. Kontrol grubu verileri de retrospektif olarak elde edildi.

Empedans yöntemi: Hücreler dar bir aralıktan geçerlerken doğru akımda meydana getirdikleri empedans (elektrik direnci) değişimi ile sayı ve büyüklükleri belirlenir. Voltaj değişiklikleri hücre büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Aralıktan her bir hücre geçtiğinde sinyal meydana gelir. Sinyalin seviyesi hücre hacmiyle doğru orantılıdır.



Şekil 18. Elektriksel empedans yöntemi

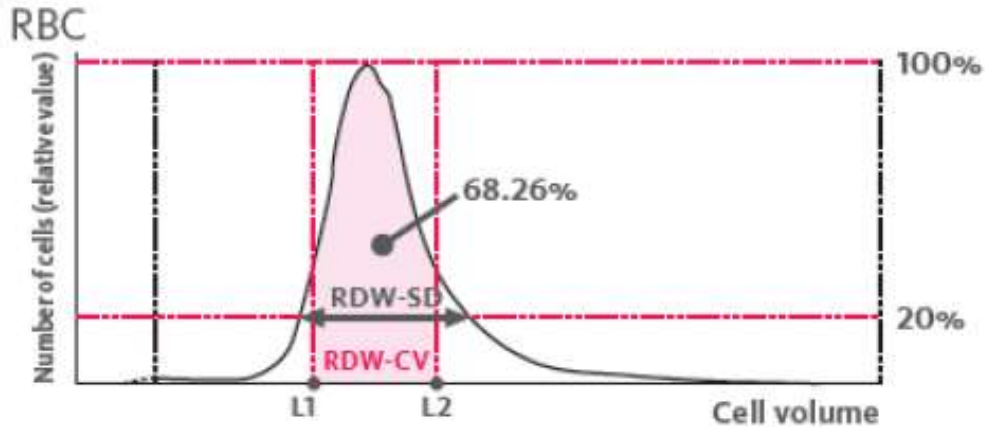
Cell pack ile dilüe edilen örnek, sayım kamarasına geçerken sheath reaktifi ile çevrelenir ve yarık merkezinden (aperture) geçer (bir sıra halinde). Yarık boyunca elektrik akımında oluşan değişiklikler saptanır.



Şekil 19. Hidrodinamik focusing

Hacimleri 40-250 fL arasında değişen hücreler eritrosit olarak sayılır. Mutlak sayılara ek olarak histogramlar da elde edilir. Her bir hücre hacmi doğrudan analiz edilir ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) bütün hücrelerin hacimlerinin ortalaması alınarak veya eritrosit histogramının pik noktasından tabana doğru dikey bir çizgi çizilerek hesaplanır.

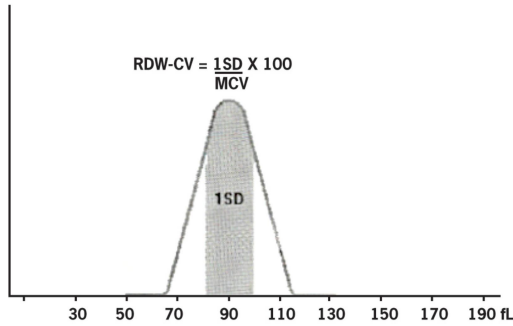
Anizositozu gösteren eritrosit dağılım genişliği eritrosit histogramının pik yüksekliğinin %20'si alınarak hesaplanır.



Şekil 20. RDW (Red cell distribution width)

Eritrosit dağılımı genişliği “Red cell distribution width-coefficient variation” (RDW-CV) ve “Red cell distribution width–standard deviation” (RDW-SD) olmak üzere iki istatistiksel hesapla ifade edilmektedir.

RDW-CV: 1 SD’deki (% 68) eritrositlerin histogram genişliğinin / MCV x 100



Şekil 21. RDW-CV Grafiği

RDW-SD ise eritrosit histogramında % 20’sinin bulunduğu düzeydeki en büyük eritrosit ile en küçük eritrosit arasındaki hacim farkıdır.

RDW-CV’nin normal değeri % 14’ü, RDW-SD’nin ise 45 fL’yi aşmaz.

MCV, MCH ve MCHC değerleri formülle hesaplanır.

MCV:

$$\frac{\text{Hct} \times 10}{\text{RBC count}}$$

MCH:

$$\frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{RBC (x10}^{12}/\text{l)}}$$

MCHC:

$$\frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{Hct (\%)}}$$

3.3.2.4. Performans Özellikleri

BNP

ADVIA Centaur BNP testi, <2.0 pg / mL (0.58 pmol / L) minimum konsantrasyonla saptanabilir (analitik hassasiyet) ve 5000 pg / mL'ye (1445 pmol / L) kadar BNP konsantrasyonlarını ölçer.

Her cinsiyetteki çeşitli yaş grupları için 100 pg / mL'lik bir karar eşiği kullanan ADVIA Centaur BNP testinin klinik duyarlılığı ve özgüllüğü aşağıdaki tablolarda sunulmaktadır.

Tablo 5. ADVIA Centaur BNP testinin klinik duyarlılık ve özgüllüğü**Males**

	< 45 years	45–54 years
% Sensitivity	58.7% (37/63)	49.2% (31/63)
95% Confidence Interval	40.4 – 71.0	36.4 – 62.1
% Specificity	100% (129/129)	100% (140/140)
95% Confidence Interval	97.2 – 100	97.4 – 100

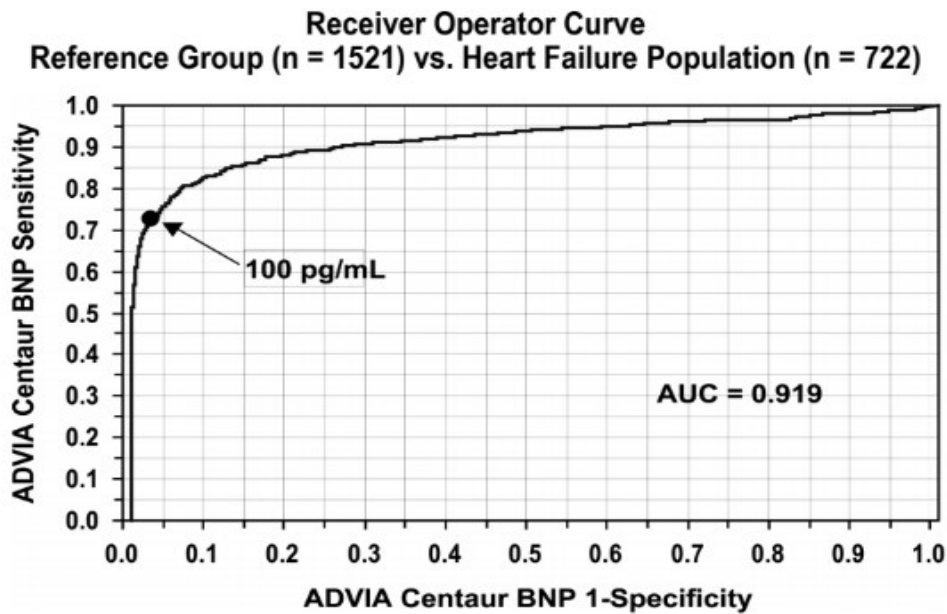
Females

	< 45 years	45–54 years
% Sensitivity	45.5% (10/22)	56.3% (18/32)
95% Confidence Interval	24.4 – 67.8	37.7 – 73.7
% Specificity	99.5% (187/188)	99.3% (150/151)
95% Confidence Interval	97.1 – 100	96.4 – 100

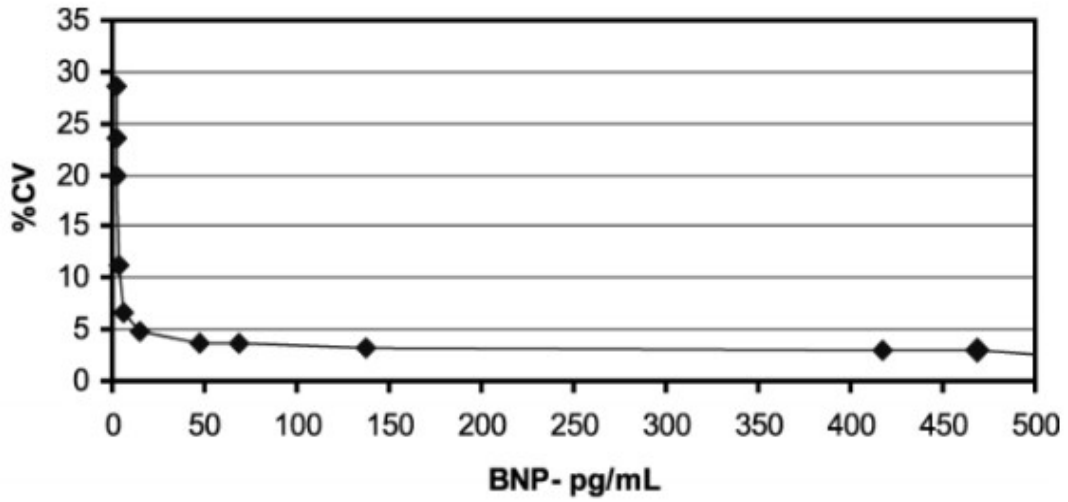
Bu BNP değeri, testin % 97'den daha fazla genel bir özgüllüğe dönüşür.

ADVIA Centaur BNP testi için ROC analizi aşağıdaki şekilde sunulmaktadır.

ADVIA Centaur BNP testi için EAA 0.919'dur ve % 95 güven aralığı (CI) 0.904 ila 0.934'tür.

**Şekil 22.** ADVIA Centaur BNP testi için ROC analizi

Total CV Profile for ADVIA Centaur BNP



Şekil 23. ADVIA Centaur BNP testi için Total CV

İnterferans: İnsan serumundaki heterofilik antikorlar, in vitro immünoanalizlere müdahale ederek reaktif immüoglobulinlerle reaksiyona girebilir.

Tablo 6. Advia Centaur BNP testi için interferans nedenleri

<i>Specimens that are . . .</i>	<i>Demonstrate \leq 5% change in results up to . . .</i>
lipemic	800 mg/dL of triglycerides 1000 mg/dL of cholesterol
uremic	200 mg/dL of urea 2.5 mg/dL of creatinine
icteric	25 mg/dL of unconjugated bilirubin
<i>Specimens that are . . .</i>	<i>Demonstrate \leq 7% change in results up to . . .</i>
icteric	25 mg/dL of conjugated bilirubin
proteinemic	5.3 g/dL of human IgG
<i>Specimens that are . . .</i>	<i>Demonstrate \leq 10% change in results up to . . .</i>
hemolyzed	100 mg/dL of hemoglobin

EPO

Bildirilebilir Aralık: 1.0 - 750 mIU/mL (WHO 2. IRP 67/343).

Analitik Duyarlılık: Kör (Blank) Sınırı (analit içermeyen bir örnekten beklenen en yüksek değer; CLSI EP17-A'ya uygun şekilde belirlenmiştir): 0.5 mIU/mL.

Tespit Sınırı (tespit edilebilen en düşük konsantrasyon; CLSI EP17-A'ya uygun şekilde belirlenmiştir): 1.0 mIU/mL.

Fonksiyonel Duyarlılık: (CLSI EP5-A2'ye uygun şekilde belirlenmiş %20 varyasyon katsayısı konsantrasyon): 1.5 mIU/mL.

Bilirubin: 200 mg/L'ye kadar olan konsantrasyonlarda konjuge ve konjuge olmamış bilirubin varlığı sonuçlar üzerinde testin kesinliği açısından hiçbir etkiye sahip değildir.

Hemoliz: 597 mg/dL'ye kadar olan konsantrasyonlarda hemoglobin varlığı, sonuçlar üzerinde testin kesinliği açısından hiçbir etkiye sahip değildir.

Lipemi: 3.000 mg/dL'ye kadar olan konsantrasyonlarda trigliserid varlığı, sonuçlar üzerinde testin kesinliği açısından hiçbir etkiye sahip değildir.

Test etkileşimi için hiçbir ilaç test edilmemiştir.

Yüksek Doz Kanca (Hook) Etkisi: >100.000 mIU/mL'ye kadar mevcut değildir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), 25.yüzdelerlik (ζ_1), 75.yüzdelerlik(ζ_3) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı ShapiroWilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grupların işlem öncesi ve sonrası karşılaştırmaları genel doğrusal modellerden tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile yapıldı. Ana etkiler karşılaştırılırken Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Normal dağılmayan değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar

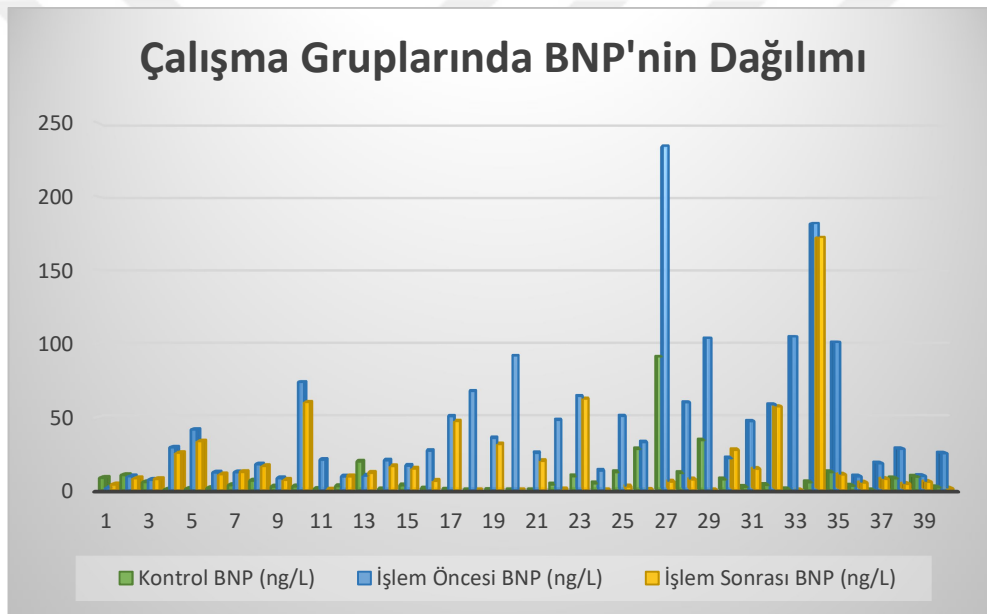
Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. RDW, BNP ve EPO arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



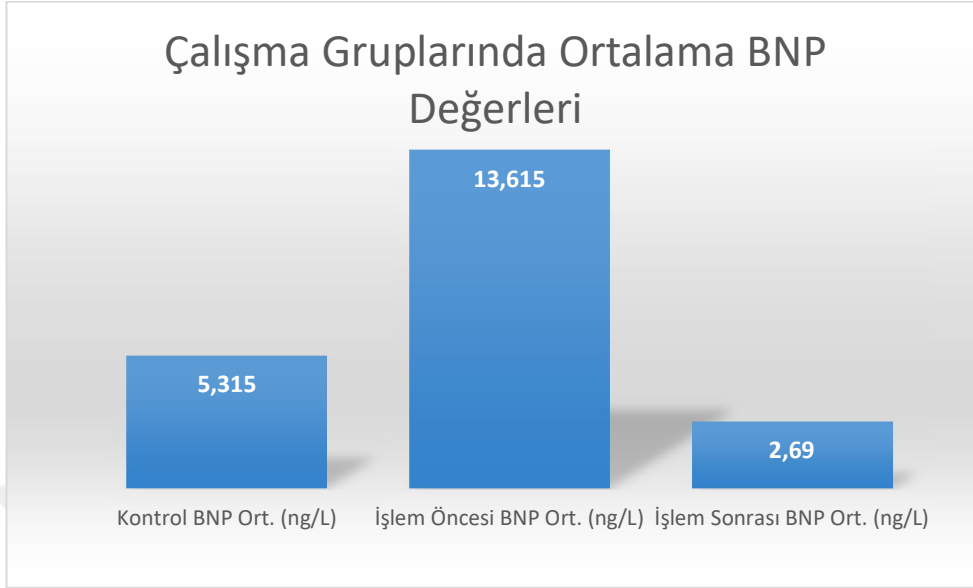
4. BULGULAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda perkütan yol ile soldan sağa şantları kapatılan 40 hasta ile 40 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma grubu 23 kız 17 erkek hasta, kontrol grubu ise 24 kız 16 erkek sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Çalışma grubunda yaş ortalaması 4 yıl 8 ay 4 gün, kontrol grubunda 5 yıl 2 ay 2 gündü. Çalışma grubunda 22 ASD'li çocuk, 12 VSD'li çocuk 6 tane de PDA'lı çocuk vardı.



Şekil 24. Çalışma Gruplarında BNP'nin Dağılımı



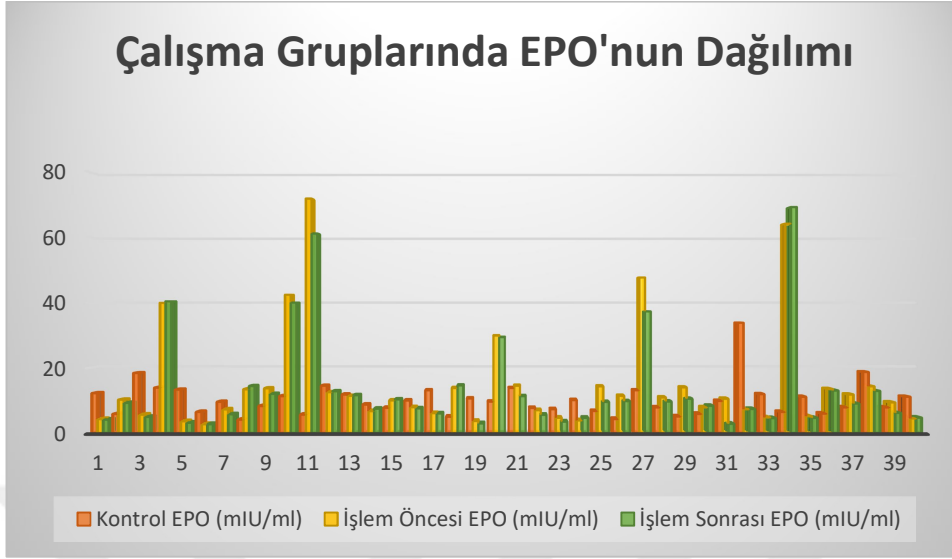
Şekil 25. Çalışma Gruplarında Ortalama BNP Değerleri

Tablo 7. BNP için istatistiksel veriler

	GRUPLAR				Test İstatistikleri	
	Kontrol		Hasta		z	p
	<i>Medyan</i>	<i>IQR</i>	<i>Medyan</i>	<i>IQR</i>		
İşlem Öncesi	3,47	8,22	27,62	46,94	6,188	<0,001
İşlem Sonrası	3,47	8,22	8,07	16,23	2,287	0,022
Test İstatistikleri	-		$z^*=4,851; p<0,001$			

z : Mann-Whitney U test statistics; z^* =Wilcoxon signed ranks test statistics

Hasta grubu işlem öncesi BNP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubu işlem sonrası BNP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubu işlem sonrası BNP değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşüktü.



Şekil 26. Çalışma Gruplarında EPO'nun Dağılımı



Şekil 27. Çalışma Gruplarında Ortalama EPO Değerleri

Tablo 8. EPO için istatistiksel veriler

	GRUPLAR				Test İstatistikleri	
	Kontrol		Hasta			
	<i>Medyan</i>	<i>IQR</i>	<i>Medyan</i>	<i>IQR</i>	\underline{z}	\underline{p}
İşlem Öncesi	9,58	5,60	10,35	8,21	0,486	0,627
İşlem Sonrası	9,58	5,60	9,13	8,12	0,702	0,482
Test İstatistikleri	-		$\underline{z}^*=3,133; p=0,002$			

\underline{z} : Mann-Whitney *U* test statistics; \underline{z}^* =Wilcoxon signed ranks test statistics

Hasta grubu işlem öncesi EPO değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu ile benzerdi. Hasta grubu işlem sonrası EPO değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu ile benzerdi. Hasta grubu işlem sonrası EPO değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşüktü.

Tablo 9. MCV,MCH,MCHC,RDW parametreleri için ortalama,standart sapma, standart hata ortalaması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması
<u>Mcv işlem öncesi</u>	<u>kontrol</u>	40	81,0750	3,65540	,57797
	<u>hasta</u>	40	78,3375	2,61531	,41352
<u>Mcv işlem sonrası</u>	<u>kontrol</u>	40	81,0750	3,65540	,57797
	<u>hasta</u>	40	78,8625	2,50678	,39636
<u>Mch işlem öncesi</u>	<u>kontrol</u>	40	27,9725	,93835	,14837
	<u>hasta</u>	40	28,0100	1,31360	,20770
<u>Mch işlem sonrası</u>	<u>kontrol</u>	40	27,9725	,93835	,14837
	<u>hasta</u>	40	28,0025	1,22736	,19406
<u>Mchc işlem öncesi</u>	<u>kontrol</u>	40	33,1625	1,29846	,20530
	<u>hasta</u>	40	32,8950	1,08201	,17108
<u>Mchc işlem sonrası</u>	<u>kontrol</u>	40	33,1625	1,29846	,20530
	<u>hasta</u>	40	32,8425	1,07843	,17052
<u>Rdw işlem öncesi</u>	<u>kontrol</u>	40	13,3400	1,16812	,18470
	<u>hasta</u>	40	15,6075	1,38885	,21960
<u>Rdw işlem sonrası</u>	<u>kontrol</u>	40	13,3400	1,16812	,18470
	<u>hasta</u>	40	15,2275	1,31850	,20847

Tablo 10. MCV için istatistiksel veriler

MCV	GRUPLAR				Test İstatistikleri*	
	KONTROL		HASTA			
	\bar{x}	SS	\bar{x}	SS	F	P
<i>İşlem öncesi</i>	81,08	3,66	78,34	2,62	14,838	<0,001
<i>İşlem sonrası</i>	81,08	3,66	78,86	2,51	9,967	0,002
Test İstatistikleri	$F=0,000; p=1,000$		$F=137,482; p<0,001$			
Grup Etkisi: $F=12,323; p<0,001$ Zaman Etkisi: $F=68,741; p<0,001$ Grup X Zaman Etkisi: $F=68,741; p<0,001$						

* Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi

Yukarıdaki tabloya göre MCV değerleri istatistiksel olarak sağlıklı çocuklarda daha yüksekti. Hasta grubunda ise işlem sonrası MCV değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha yüksekti.

Tablo 11. MCH için istatistiksel veriler

MCH	GRUPLAR				Test İstatistikleri*	
	KONTROL		HASTA			
	\bar{x}	SS	\bar{x}	SS	F	P
<i>İşlem öncesi</i>	27,97	0,94	28,01	1,31	0,022	0,864
<i>İşlem sonrası</i>	27,97	0,94	28,00	1,23	0,015	0,903
Test İstatistikleri	$F=0,000; p=1,000$		$F=0,048; p=0,857$			
Grup Etkisi: $F=0,018; p=0,892$ Zaman Etkisi: $F=0,024; p=0,877$ Grup X Zaman Etkisi: $F=0,024; p=0,877$						

* Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi

Yukarıdaki tabloya göre işlem öncesi ve işlem sonrası MCH değerleri kontrol grubuyla benzerdi. Hasta grubu işlem öncesi ve işlem sonrası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 12. MCHC için istatistiksel veriler

MCHC	GRUPLAR				Test İstatistikleri*	
	KONTROL		HASTA			
	\bar{x}	SS	\bar{x}	SS	F	P
<i>İşlem öncesi</i>	33,16	1,30	32,90	1,08	1,002	0,320
<i>İşlem sonrası</i>	33,16	1,30	32,84	1,08	1,438	0,234
Test İstatistikleri	$F=0,000; p=1,000$		$F=15,363; p=<0,001$			
Grup Etkisi: $F=1,211; p=0,274$ Zaman Etkisi: $F=7,682; p=0,007$ Grup X Zaman Etkisi: $F=7,682; p=0,007$						

* Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi

Yukarıdaki tabloya göre işlem öncesi ve işlem sonrası MCHC değerleri kontrol grubuyla benzerdi. Hasta grubunda işlem sonrası MCHC değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha düşüktü.

Tablo 13. RDW için istatistiksel veriler

RDW	GRUPLAR				Test İstatistikleri*	
	KONTROL		HASTA			
	\bar{x}	SS	\bar{x}	SS	F	P
<i>İşlem öncesi</i>	13,34	1,17	15,61	1,39	62,446	<0,001
<i>İşlem sonrası</i>	13,34	1,17	15,23	1,32	45,926	<0,001
Test İstatistikleri	$F=0,000; p=1,000$		$F=101,837; p=<0,001$			
Grup Etkisi: $F=54,463; p<0,001$ Zaman Etkisi: $F=50,919; p<0,001$ Grup X Zaman Etkisi: $F=50,919; p<0,001$						

* Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi

Yukarıdaki tabloya göre işlem öncesi ve işlem sonrası RDW değerleri istatistiksel olarak hasta grubunda daha yüksekti. Hasta grubunda işlem sonrası RDW değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha düşüktü.

Tablo 14. Tüm grup için korelasyon verileri

	TÜM GRUP				KONTROL				HASTA			
	İşlem öncesi		İşlem sonrası		İşlem öncesi		İşlem sonrası		İşlem öncesi		İşlem sonrası	
	RDW	EPO	RDW	EPO	RDW	EPO	RDW	EPO	RDW	EPO	RDW	EPO
BNP												
<i>rho</i>	0,532	0,059	0,163	-0,138	0,183	-0,194	0,183	0,194	-0,067	0,229	-	-0,083
<i>p</i>	<0,001	0,606	0,148	0,221	0,257	0,231	0,257	0,231	0,982	0,155	0,185	0,610
EPO												
<i>rho</i>	0,039	-	-	-	-0,110	-	-0,110	-	0,015	-	0,170	-
<i>p</i>	0,729		0,003	0,979	0,501		0,501		0,928		0,293	

rho :Spearman Korelasyon Katsayısı

Yukarıdaki tabloya göre tüm grupta sadece BNP ile RDW arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

5.TARTIŞMA

Ventriküler kas hücrelerinden salınan kardiyak bir nörohormon olan BNP, erişkinde koroner arter hastalığının ve konjestif kalp yetmezliğinin teşhis, tedavi ve prognozunu belirlemede ve KKY ile akciğer hastalıklarına bağlı nefes darlığının ayırımında önemli bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Erişkin çalışmalarda morbidite ve mortalite belirlemede kuvvetli bir marker olarak kabul görmüştür. NYHA klasifikasyonu ile pro BNP düzeyi arasında korelasyon gözlenmiştir (NYHA I de 244 ± 288 , NYHA IV 817 ± 435) [152]. NT-pro BNP' nin eşik değeri 125 pg/ml olup, genel popülasyonda bunun altında seyretmektedir ve artan düzeyleri morbidite ve mortalitenin güçlü belirleyicisidir. Yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği için eşik NT-Pro BNP değeri 973 pg/ml (duyarlılık %91, özgüllük %93) bulunmuş, 300 pg/ml altındaki değerlerin negatif tahmin edebilirlik değerinin %99 olduğu saptanmıştır [153]. Kalp yetmezliği hastalarında 6 ay içinde ölüm riski Pro BNP düzeyi; 250 - 480 pg/ml arasında %35, >480 pg/ml'de ise %85 olduğu tespit edilmiştir [152]. Erişkinde bu sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, ameliyata alınan konjenital kalp hastalıklı çocukların değerlendirilmesi, tedavisi ve takibinde BNP'nin rolü henüz açık değildir [152]. Bizim çalışmamızda girişimsel işlem öncesi ve sonrası BNP düzeyleri değerlendirilmiştir. Hasta çocuklarda BNP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yüksektir. Girişimsel tedavi ile işlem sonrasında BNP değerlerinin düştüğü görülmektedir. Çalışmamız BNP'nin takip markeri olarak kullanılabileceğine örnek teşkil etmektedir.

Sağlıklı çocuklarda hemen doğum sonrası yüksek olan BNP düzeyleri, takip eden günlerde giderek azalmaktadır. St George's Hospital Medikal School'da yapılan bir çalışmada, sağlam çocuk ve erişkinlerde plazma ANP ve BNP seviyeleri, radyoimmünoassay tekniği ile ölçülmüştür. Çocuklarda plazma BNP konsantrasyonları ortalaması erişkinin ortalamalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [154]-[155]. Bizim çalışmamızda sağlıklı çocuklarda plazma BNP değeri ortalaması 5,315 ng/L dir. Girişimsel işlem öncesi BNP değerleri ortalaması ise sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olup 13,615 ng/L dir. Tedavi sonrası BNP ortalaması 2,69 ng/L'ye gerilemiştir. Bu değerler girişimsel tedavinin etkin olduğuna dair bir göstergedir.

Kunii ve ark. [72] volüm yükü olan konjenital kalp hastalarında plazma BNP düzeylerini araştırmışlardır. Bu çalışmalarının sonucunda, sağlıklı neonatallerde doğum sonrası plazma BNP düzeylerinin diğer günlere kıyasla yüksek olduğunu ve plazma BNP düzeyi ile LVDSÇ'ın korele olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca plazma BNP düzeyleri ile Qp/Qs oranı ve LVDSV ile RVDSV korele bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hasta çocuklarda plazma BNP seviyeleri sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir. Girişimsel tedavi sonrasında BNP değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşük bulunmuştur.

Cowley ve ark. [152] perkütan tedavi yaptıkları çeşitli konjenital kalp hastalıklarında eş zamanlı BNP düzeylerini araştırmışlardır. BNP düzeyleri ile hastanın yaşı, sağ veya sol ventriküler sistolik basınç, sol ventriküler diyastolik basınç, sağ ventrikül çıkım obstrüksiyon gradiyenti, sol atriyum basıncı, pulmoner veya sistemik kan akımı, pulmoner-sistemik kan akımı oranı, Hb konsantrasyonu veya arteriyal O₂ saturasyonu ile bir ilişki bulunamamıştır. BNP konsantrasyonu ile sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu arasında korelasyon bulunmuştur. Biz de çalışmamızda perkütan tedavi yapılan bebeklerin/çocukların işlem öncesi ve sonrası BNP,EPO,Eritrosit indekslerini (MCV,MCH,MCHC,RDW) değerlendirdik. BNP ve RDW arasında orta derece pozitif korelasyon saptadık. Castello ve ark.[156] konjestif kalp yetmezliği olan 5 bebekte (sol-sağ intrakardiyak şanti nedeni) BNP değişikliklerini incelemişlerdir. ANP, BNP, DNP ve ikincil habercileri olan c-GMP'yi analiz etmiş ve biyolojik aktivitelerini hesaplamışlardır. Başlangıçta BNP düzeyleri normal bulunmuş ancak KPB'ı takiben ANP'nin azaldığı, BNP'nin arttığı gösterilmiştir. Modifiye ultrafiltrasyonu takiben BNP düzeyi yükselmiş, ANP aynı kalmıştır. Kardiyopulmoner bypass'ı takiben natriüretik hormon biyolojik etkinliğinin düştüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da perkütan tedavi işleminden sonra BNP seviyeleri işlem öncesine göre anlamlı düzeyde düştü.

Muta ve ark [157] Atriyal septal defektli hastalarda perkütan tedavi ile kapatılmasından önce ve sonraki 5. Dakika, 24. saat ,1. ay,3. ayki kardiyak natriüretik peptid düzeylerini değerlendirmiştir. İşlem sonrası plazma natriüretik peptid konsantrasyonları kontrol grubu ile benzer seviyede bulunmuştur. Plazma ANP

ve BNP'nin konsantrasyonları, perkütan tedavi ile ASD kapatıldıktan sonra kalp yükündeki değişiklikleri değerlendirmek için etkili belirteçlerdir sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde girişimsel işlem öncesi BNP değerleri ortalaması 13,615 ng/L iken, tedavi sonrası BNP ortalaması 2,69 ng/L'ye gerilemiştir. Bu da plazma BNP düzeylerinin perkütan tedavi ile kapatma sonrası takip markeri olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

Mainwaring ve ark.[158] yaptığı çalışma sonucunda VSD operasyonlarından sonra takipte BNP' nin klinik belirteç olarak kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Jong-Hau Hsu ve ark.[159] kalp cerrahisi sonrası izlemde BNP'nin faydalı bir marker olduğu ve yaşam desteği gerektiren bebek ve çocukların tespitinde klinisyenler için iyi bir yardımcı olduğunu belirtmişlerdir. Biz de benzer şekilde perkütan tedavi sonrası izlemde düşen BNP değerlerinin takip için bir marker olabileceğini düşünmekteyiz.

Suda ve ark[160] VSD'li çocuklarda plazma natriüretik peptidlerini klinik açıdan değerlendiren çalışmalarında : Plazma BNP ve ANP düzeyinin, pulmoner arter ve sağ ventriküle basınç ve hacim yüklerini yansıttığı sonucuna ulaşmışlardır. Özellikle plazma BNP düzeyinin VSD'nin komplikasyonu olarak pulmoner hipertansiyon geliştiren hastalarda erken tanıda kullanılabilceğini saptamışlardır. Perkütan tedavi işlemi sonrasındaki hemodinamik değişikliklerin ANP ve BNP ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde perkütan tedavi işlemi ile pulmoner arter basınçları azalan hastalarda plazma BNP düzeyleri de korele şekilde azalmıştır.

Keiko ve ark.[161] semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan yüksek sol ventrikül diyastol sonu volümü olan hastalarda, BNP'nin iyi bir biyokimyasal belirteç olup olmadığını araştırmış ve plazma ANP, BNP seviyelerinin plazma NE ve ET-1 ile korele olduğunu bulmuşlar. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, ANP, BNP, ET-1, NE seviyelerinin LVDSB ile korele olduğu gösterilmiş. Plazma ANP seviyeleri ile plazma ET-1, plazma NE, HR, CVP, pulmoner arter basınç ortalaması, PKUB VE LVDSB pozitif korele, sol ventrikül EF ile negatif korele bulunurken, ortalama arter basıncı ve kardiyak indeks arasında hiçbir korelasyon kurulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise BNP ile birlikte EPO ve Eritrosit parametrelerini(MCV,MCH,MCHC,RDW)

değerlendirdik. Farklı olarak BNP ile RDW arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

EPO reseptörleri birçok dokuda gösterilmiştir ve son yıllarda anjiogenezis ile vaskülogenezisteki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda EPO'in renal peritübüler fibroblastlar tarafından üretildiği ve EPO üretiminin sempatik sinir sistemi tarafından büyük bir olasılıkla α -adrenerjik reseptörler aracılığı ile ayarlandığı tahmin edilmektedir[162]. Son yıllarda EPO'in önemli bir sitokin olduğu kabul edilmekte ve bunun birçok fizyolojik ve patolojik olaydaki rolünü ve etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalardan büyük çoğunluğu kalp ve damar hastalıkları ile ilişkilidir. Rekombinan EPO tedavisi ile yapılan fare çalışmalarında EPO'in eritrositozis dışında taşikardiyi ve katekolamin stimülasyonuna da devam ettiği ve serum TGF- β 1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir [163]. Nefrektomize hayvan deneyinde düşük dozda EPO uygulamaları ile vasküler adventisya tabakasına makrofaj infiltrasyonunun ve damar duvarındaki oksidatif stresi suprese ederek vazoprotektif davrandığı gösterilmiştir[164].

Bu tip damar koruyucu etkilerinin yanında, anemi ile birlikte kalp yetersizliği olan bireylere 3 ay boyunca subkutanöz EPO verildiğinde 6 dakika yürüme testi ile birlikte egzersiz kapasitesinde düzelme, egzersiz süresinde uzama ve kontraktıl fonksiyonlarda değişme olmaksızın diyastol sonu basıncında düşme saptanmıştır[165]. Başka bir çalışmada da 1 yıl süreyle anemi ile birlikte kalp yetersizliği olan bireylere EPO ve ağızdan demir tedavisi verildiğinde LV ve RV sistolik fonksiyonlarının düzeldiği, kardiyak remodelingin azaldığı, BNP seviyesi ile birlikte hastaneye yatışların da azaldığı gösterilmiştir[166]. Ayrıca hayvan modeliyle yapılan bir çalışmada ise MI sonrası EPO enjeksiyonun kök hücre çoğalması yoluyla miyokardiyal hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [167]. Hatta resüsitasyon sırasında SF ile birlikte verilen EPO'in mikrosirkülasyonu düzenleyerek dokuları koruduğu gösterilmiştir[168]. Bizim çalışmamızda soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıklarının uzun dönemki en önemli komplikasyonlarından olan kalp yetmezliğinin prognostik göstergesi olarak ölçtüğümüz EPO değerleri kontrol grubu ile benzerdir,

girişimsel tedavi sonrası ise düşmüştür. Çalışmamızda aynı zamanda BNP değerleri de ölçülmüş ve EPO ile korelasyonuna bakılmıştır ancak bir korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon olabilmesi ve EPO'nun prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Deneysel çalışmalarda Eritropoietinin miyokardiyal dokuda bulunan reseptörleri aracılığı ile antiapoptotik , anjiogenik ve iskemi-reperfüzyon hasarına karşı sitoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir [169-171]. Kalp yetersizliği ve anemisi olan hastalarda EPO tedavisi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır [172]. Endojen EPO düzeyleri kalp yetersizliğinde prognostik faktör olarak kullanılabilir [173]. Biz de çalışmamızda ASD, VSD ve PDA 'lı çocuklarda prognostik faktör olarak EPO değerlerini araştırdık. Girişimsel işlem öncesi ve sonrası serum EPO seviyeleri istatistiksel olarak kontrol grubu ile benzerdi ancak girişimsel işlem sonrası EPO seviyeleri işlem öncesine göre daha düşük saptanmıştır.

Akut iskemik sendromlarda endojen EPO seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Naimuchi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ilk 12 saatte primer PKG uygulanan 100 hastada işlemten hemen sonra ve ilk 24 saatte bakılan eritropoietin düzeyi araştırılmış; endojen EPO seviyeleri yüksek olan grupta infarkt alanının daha az olduğu bildirilmiştir[174]. Bir diğer çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda serum Eritropoietin seviyesinin kardiyak hasar belirteçleri ve prognozla herhangi bir korelasyonun olmadığı bildirilmiştir [175]. Yine 627 hastayı içeren akut koroner sendromlu olguların değerlendirildiği bir çalışmada EPO düzeyleri yüksek seviyelerde olan hastalarda mortalitede %47 artış bildirilmiştir[176].

Heeschen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan bireylerde yüksek serum EPO düzeyinin dolaşımdaki endotelial progenitör hücrelerle korele olduğu bildirilmiştir [177]. Kardiyak patolojilerin birçoğunda EPO seviyeleri ve Rekombinan EPO'nun etkileri araştırılmıştır ancak konjenital kalp hastalıklarında serum EPO düzeyi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda soldan sağa şanta bağlı gelişen hemodinamik değişikliklerin tedavi sonrası EPO üzerindeki etkisi ve böylelikle tedavi etkinliği araştırılmıştır. Hasta grubu EPO değerleri istatistiksel olarak

kontrol grubu ile benzerdir. Hasta grubu işlem sonrası EPO değerleri ise istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşüktür. Perkütan tedavi sonrası hemodinaminin düzelmesi , pulmoner arter basıncının düşmesi olası komplikasyon olan kalp yetmezliğinin önlenmesi nedeniyle serum EPO seviyeleri düşmüştür. Prognoz göstergesi ve takip parametresi olarak kullanılabilmesi için ise daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

MCV bir eritrositin ortalama hacmini gösterir. Anemilerin sınıflamasında en yararlı parametredir. Anemi ve MCV düşüklüğü birlikte olduğunda hipokrom ve mikrositer anemiler akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür. Anemi ve MCV yüksekliğinde ise megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar akla getirilmelidir[143]. Literatürde kardiyak hastalıklar ve MCV ilişkisi ile ilgili örnekler sınırlıdır.

Zhan ve ark, hipertansif hastalarda MCV ve RDW'nin hedef organ hasarı ile ilişkisini incelemiştir. Hedef organ hasarında RDW ve MCV'nin çarpımsal olarak etkileşimi olduğunu göstermişlerdir [178]. Wu ve ark, MCV artışı ile iskemik vasküler hastalıklardaki mortalite ilişkisini incelemiştir [179]. Artmış bir MCV seviyesi (≥ 99 fL), KVH ve KAH ile ilişkili ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür sonucuna ulaşmışlardır.

Ancak KKH'lı çocuklarda MCV parametrelerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda perkütan tedavi öncesi ve sonrası MCV değerlerini karşılaştırdık. MCV değerleri KKH'lı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha düşüktür. Hasta grubunu kendi içinde değerlendirdiğimizde ise tedavi sonrası MCV değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde konjenital kalp hastalıklarında MCH ve MCHC'nin yeri ile ilgili bir çalışma tespit edemedik. Karaman ve ark[180], akut koroner sendromda prognoz belirteci olarak MCHC'nu değerlendirmiştir. MCHC'nun akut koroner sendromda ateroskleroz derecesi ile ilişkili olduğu ve akut MI sırasında meydana gelen enflamatuvar

olaylarla bağlantılı olarak salındığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamız KKH'lı çocuklarda MCH, MCHC değerleri için örnek teşkil etmektedir.

MCH hasta çocuklarda kontrol grubuna göre benzerdir. Hasta grubu işlem öncesi ve işlem sonrası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir.

MCHC değerleri de hasta ve kontrol gruplarında benzer olup, hasta grubunda işlem sonrası MCHC değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha düşüktür.

RDW, dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin ölçüsündeki değişkenliğin bir göstergesi olup, tam kan sayımında rutin olarak çalışılmaktadır ve yükselmiş RDW periferik kandaki retikülositlerin heterojenitesindeki artma olarak bilinmektedir. Yüksek RDW seviyeleri hemoliz, demir, vitamin B12 ve folat gibi vitaminlerin alımındaki eksiklikleri ya da kan transfüzyonundan sonra görülebilir. Ayrıca trombotik trombositopenik purpura, inflamatuvar barsak hastalığı ve gebelikte de RDW seviyeleri yükselebilir. Koroner arter hastalığı ile RDW arasında ilişki olduğu bilinmesine rağmen, altta yatan patofizyolojik mekanizma hala tam olarak belirlenememiştir. Öne sürülen patofizyolojik mekanizmalardan birincisi, aterosklerotik süreçte önemli bir role sahip olan inflamasyon dolaşıma tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL1 β) ve IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmakta ve bunların eritropoietin üzerinde supresif etkilerinden dolayı hemoglobin sentezi bozulmakta, dolaşıma juvenil eritrositler girmekte ve RDW seviyeleri artmaktadır. İkincisi, AKS esnasında yükselmiş olan nörohumoral aktivite sonucu ortaya çıkan mediatörler eritropoezisi stimüle etmekte ve RDW seviyeleri artmaktadır. Sonuncusu AKS' ye sekonder ortaya çıkan adrenerjik aktivasyon kemik iliği cevabını etkilemekte ve birinci mekanizmaya benzer bir yol ile RDW' yi artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığının morbiditesi ve mortalitesi ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Benzer birçok çalışmada RDW nin koroner arter hastalığının tespitinde ve şiddetinde önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir[149]. Warwick ve arkadaşları da koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda uzun dönem mortalitede RDW' nin önemli bir risk parametresi olduğunu vurgulamışlardır[181]. Cotter ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında acil servise başvuran hastalarda yüksek RDW' nin kardiyak belirteçlerle

birlikte kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir [182]. Biz de çalışmamızda konjenital kalp hastalıkları ile ilgili RDW ve kardiyak belirteç olarak BNP'in korelasyonuna baktık. Orta düzeyde pozitif korelasyon saptadık. İşlem sonrası hem RDW hem de BNP değerleri düşmüştür.

Massin ve arkadaşları [183] bir çalışmada preoperatif yüksek RDW'i KKH'lı kalp cerrahisi geçiren çocuklar için yeni ve güçlü bir olumsuz sonuç öngörücüsü olarak belirlemiş. Böylelikle RDW, KKH için kalp cerrahisi sonrası yüksek riskli çocukları tespit etmek için basit, ucuz ve objektif bir araç olarak düşünülebilir. Sonuçları, yetişkin hastaların çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda RDW'in prediktif rolü hakkındaki önceki çalışmalarına tam olarak uygun bulunmuş [184-187]. Böyle yeni bir prognoz belirtecinin tanımlanması, kalp yetmezliği gibi karmaşık klinik sendromların patofizyolojisine ilişkin bilgiler de sağlayabilir. RDW'in KKH'nda güçlü bir prognoz belirteci olarak tanımlanması klinik uygulamada çok yararlıdır.

Cerrahi tedavi gerektiren KKH'lı çocuklarda artmış RDW için birkaç olası mekanizma önerilmektedir. Varsayılan bir mekanizmanın tanımlanması, anizositoz ile ilişkili faktörleri gösteren epidemiyolojik çalışmaların olmaması nedeniyle engellenmektedir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde hasta çocuklarda RDW değerleri daha yüksektir. Kontrol grubunda RDW ortalaması 13,34 iken hastalarda işlem öncesi 15,61, işlem sonrası ise 15,23 olarak bulunmuştur. Perkütan tedavi sonrası RDW değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha düşüktür. Perkütan tedavi işlemi ile RDW'nin düşmesi önceki çalışmalarda belirtildiği gibi, yüksek riskli çocukları belirlemek için bir marker olarak RDW kullanımını desteklemektedir.

Çok sayıda hasta popülasyonunda anemi ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Anemi ve iltihaplanma, yetersiz beslenme, eritropoietin yetersiz üretimi ve komorbiditelerin etkisi gibi kalp yetmezliği sonuçları arasındaki ilişki için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir[186].

Önceki sonuçlar [187] RDW'nin kalp yetmezliğinde demir eksikliğinin önemli bir korelasyonu olduğunu göstermiştir. Daha yüksek RDW değerleri, daha düşük serum demir ve ferritin seviyeleri ve azaltılmış transfer doygunluğu ile, ancak artan çözünür transfer reseptör ve eritropoietin seviyeleri ile ilişkilidir. Bu gözlemlere dayanarak, RDW, kalp yetmezliği olan hastalarda demir eksikliği ve eritropoietinin zayıflamış kemik iliği etkileri ile ilişkili kronik hastalıklarda aneminin önemli bir belirteci olarak kabul edilir. Yüksek RDW ayrıca B12 vitamini veya folat eksikliği gibi beslenme eksikliklerini de temsil edebilir. Bizim çalışmamızda da kalp yetmezliği belirteci olarak BNP, eritropoez için EPO düzeyleri belirlenmiş ve RDW ile korelasyonuna bakılmıştır. Sadece BNP ile RDW arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır.

Anizositoz, çevredeki olgunlaşmamış, genç kırmızı kan hücrelerinin varlığını yansıtır. Artan RDW, kronik kalp yetmezliğinde çoklu humoral mediatörlerin kümülatif etkilerine kemik iliği yanıtını yansıtabilir. Nörohumoral yolların aktivasyonu eritropoezi etkileyebilir. Örneğin, anjiyotensin II, eritropoietin düzeylerinin düzenlenmesinde ve eritroid progenitör hücrelerin uyarılmasında rol alır [188]. Adrenerjik aktivasyon da kemik iliği cevabını etkileyebilir [189]. Artmış eritropoez, dolaşan eritrositlerin heterojenitesinde bir artışa neden olur.

Kalıcı inflamasyonun ana patofizyolojik bulgu ve kalp yetersizliği için kötü prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir [190]. RDW seviyelerinin inflamasyonun şiddeti ve özellikleri ile ilişkilendirilebileceği bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinler muhtemelen önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α) [191] ve interlökin-6 (IL-6) [192] yükselmesi kalp yetmezliğinin erken ve geç evrelerinde ayırt edici bir özelliktir ve bu sitokinlerin birçok yönü bozduğu bulunmuştur. Eritropoezis tedavisi [193] renal eritropoietin sekresyonunun azaltılması, hemoglobin sentezi için demir depolarının biyoyararlanımının azaltılması ve kırmızı kan hücresi öncüllerinde eritropoietin aktivitesinin kemik iliği seviyesindeki çeşitli yönlerini yansıttığı da dahil olmak üzere, anizositozun aynı zamanda enflamasyona bağlı çeşitli yönlerini yansıttığı akla yatkındır. Ayrıca bulgular, inflamatuvar sitokinlerin kalp

yetmezliğinin belirleyicileri olduğunu göstermiştir [194] ve RDW değerlerinde görülen varyansın yaklaşık %40'ını açıklamaktadır [187]. nceki raporlarda [195], RDW ve ölüm arasındaki ilişki başlangıç hemoglobin ve ortalama korpüsküler hacimden bağımsızdı. Ancak yeni alışmalar RDW'in anemik olmayan hastalarda en güçlü öngörme değerine sahip olduğunu göstermektedir. Tüm veriler birlikte ele alındığında, artan RDW değerleri kırmızı hücre üretiminin indüksiyonunda inflamasyon ve nörohumoral aktivasyonun temel rolünü kuvvetle desteklemektedir. Bizim alışmamızda ise kırmızı hücre üretiminin indüksiyonunda soldan sağa şanta bağlı değişen atrial ve pulmoner arter basınçlarının ve tedaviye geç kalan vakalarda komplikasyon olarak gelişen kalp yetmezliğinin RDW değerlerini arttırdığını düşünmekteyiz. RDW değerleri RDW değerleri KKH'lı çocuklarda daha yüksektir. Perkütan tedavi sonrası RDW değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha düşüktür. Bu da perkütan tedavinin komplikasyonlar için (rn:kalp yetmezliği) ve hematopoetik sistem regülasyonu için etkin olduğunu göstermektedir.

Rutin olarak, RDW değeri basit bir tam kan sayımı sırasında öğrenilebilir. şimdiye kadar RDW değerleri hematolojik endikasyonlarda yetersiz beslenme anemileri ve eritrositlerin yok edilmesine yol açan hastalıklar olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, son araştırmalar sayesinde, daha geniş endikasyon spektrumu için RDW lmleri talep edilmektedir [196].

Çok sayıda alışma RDW'i kalp yetmezliği, periferik arter ve akciğer hastalıkları, miyokard enfarktüsü ve anjina pektoris dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda riskin öngörülmesi ve prognozun belirlenmesinde uygulanabilir bir parametre olarak göstermiştir [197, 198].

Yüksek RDW değeri, kronik kalp yetmezliğinin olumsuz sonuçlarının saptanmasında kullanılan bir risk faktörüdür[199]. Felker ve diğ. [200] kronik kalp yetmezliğinin mortalite ve morbiditesinin ngrlmesinde RDW'in önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir. Ayrıca RDW'in ejeksiyon fraksiyonu, kalp yetmezliğinin fonksiyonel sınıflandırması ve karşılaştırılabilir istatistiksel önem seviyesine sahip renal fonksiyonlar olarak yaygın olarak kabul edilen risk değerlendirme araçlarına uyduğunu

ve RDW'in kalp yetmezliğinde potansiyel bir prognostik faktör olduğu sonucuna varmışlardır.

RDW'e atfedilen bu önemli çıkarımın mekanizması tam olarak belirlenmemiş olsa da, bazı ilgili çalışmalarda oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili teoriler yol açmıştır [201]. Yüksek antioksidan kapasiteleri nedeniyle eritrositler oksidatif hasarın etkilerine karşı daha savunmasızdır. Oksidatif stres ve kronik inflamasyon eritropoietin üretimini azaltır ve eritrositlerin yıkıcı sürecini ağırlaştırır ve bu da kırmızı kan hücrelerinin etkisiz üretimine yol açar. Eritrosit hasarı, mevcut eritrositlerin yaşam döngüsünde azalma ve olgunlaşmamış eritrositlerin genel dolaşıma girmesi RDW düzeylerini artırır [201]. İnflamasyon ve oksidatif stres de kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde rol oynadığı için RDW'nin kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir belirleyici olduğu düşünülmektedir [202].

Başka bir çalışmada Polat ve ark[203], elde ettikleri sonuç, herhangi bir kalp hastalığı olmayan pediatrik hastalardan oluşan kontrol grubuna kıyasla KKH nedeniyle cerrahi müdahale planlanan kardiyak hastalarda anlamlı olarak daha yüksek RDW değerlerinin bulunmasıdır. Bu bulgu daha yüksek RDW seviyelerinin, cerrahi müdahale planlanan KKH hastalarında tespit edilen organik bir kusur nedeniyle oluşan oksidatif stres, inflamatuvar değişiklikler ve eritrosit hasarından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde perkütan tedavi uygulanacak hastalarda RDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Tedavi sonrasında ise öncesine göre anlamlı düşük saptanmıştır.

Polat ve ark [203] çalışmalarında KKH için opere edilen pediatrik olgularda, postoperatif RDW değerlerinin preoperatif tahminlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Taburculuk sırasında tespit edilen RDW değerleri postoperatif değerlerden nispeten düşüktü. Bu bulgu, RDW'in konjenital kalp cerrahisinde potansiyel olarak önemli bir prognostik belirteç olarak önemini desteklemektedir. Çünkü RDW, konjenital kalp cerrahisi gibi büyük bir operasyondan sonra daha fazla oksidatif strese maruz bırakılan bir hastanın klinik durumunu ortaya çıkarır. Bizim çalışmamızda ise teknik olarak uygun olan hastalarda günümüzde artık standart tedavi modalitesi haline

gelen perkütan tedavi işlemi öncesi ve sonrası 1. aydaki RDW değerleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre hasta çocuklarda RDW değerleri yüksek saptanmıştır. Perkütan tedavi sonrası RDW değerleri ise öncesine göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Bu da RDW'nin girişimsel tedavi sonrası daha az oksidatif strese maruz kalan hastanın takibinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Bazı çalışmalar ayrıca yüksek RDW düzeylerinin koroner ve periferik arter hastalıklarında potansiyel bir öngörücü ve prognostik belirteç olduğunu göstermiştir [204]. Tonelli ve diğ. [196] kalp yetersizliği olmayan koroner arter hastalarında RDW değerleri ile tüm nedenlere bağlı ölüm riski ve kardiyovasküler olayın gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve 60 ay boyunca takip edilen hastalarda başlangıç RDW düzeyleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlemiştir. Ayrıca RDW değerleri artmış hastalarda yeni geliştirilen kardiyovasküler olay ve mortalite riski daha yüksekti. Ek olarak, bir yandan yüksek RDW düzeyleri ile yeni geliştirilen miyokard enfarktüsü ve semptomatik kalp yetmezliği ve inme arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Perkütan koroner müdahaleleri takiben RDW'in prognostik değerini araştıran bir çalışmada, ortalama 4 yıllık bir takipten sonra RDW mortalitenin sağlam bir prognoz belirteci olarak ortaya çıkmıştır [205]. Bu çalışmadan elde edilen ikinci sonuç, RDW'in çocuk kalp cerrahisi sonrası morbidite ve mortalite tahminindeki etkisi ile ilgilidir. Biz de çalışmamızda perkütan tedavi sonrası KKH'lı çocuklarda RDW değerlerinin düştüğünü saptadık. Benzer şekilde RDW'in perkütan tedavi sonrasında da morbidite ve mortalite tahmininde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Warwick ve diğ. [181] koroner bypass cerrahisi için aday hastalarda RDW'in önemini araştırmışlar ve hastane içi mortalite, uzun dönem sağkalım oranları, hastanede kalış süreleri ve yoğun bakımda kalış sürelerini analiz etmişlerdir. RDW'in hastane içi mortalite ve uzun süreli sağkalımın öngörülmesinde önemli bir faktör olduğunu, ancak yoğun bakım ünitesinin ve hastanede kalış sürelerinin belirlenmesinde önemsiz bir faktör olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada RDW değerleri ile yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu

RDW'in YBÜ ve hastanede kalış sürelerinin öngörülmesinde potansiyel olarak önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ek olarak, çıkış yapılan hastalarda hayatta kalanlara göre tespit edilen önemli ölçüde daha yüksek RDW değerleri, RDW'in morbidite ve mortalite tahmininde uygulanabilirliğini doğrulamaktadır. Bu çalışmanın bazı potansiyel sınırlamaları vardır. Her şeyden önce, az sayıda hasta popülasyonunu içeren tek merkezli bir retrospektif çalışmadır. Kalıcı karıştırıcı faktörler, bu nedenle, düzeltilmiş analize bakılmaksızın sonuçları etkilemiş olabilir. İkinci olarak, diğer klinik belirteçler hakkında bilgi verilmemiştir. Mortalite ve morbidite arasındaki ilişki mekanizmasını açıklayan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıklarının prognoz takibinde BNP, EPO, Eritrosit indeksleri (MCV,MCH,MCHC,RDW) kullanımıyla ilgili daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

6.SONUÇ

ASD VSD ve PDA'lı hastalarda perkütan tedavinin etkisini araştırdığımız bu çalışmadan elde edilen sonuçlar:

ASD, VSD ve PDA'lı hastaların girişimsel işlem öncesi alınan kanlarında plazma BNP seviyelerinin ortalaması 13,615 ng/L, işlem sonrası BNP değerleri ortalaması 2,69 ng/L, kontrol grubunun ortalaması ise 5,315 ng/L dir. İstatistiksel olarak hasta grubu işlem sonrası BNP değerleri işlem öncesi değerlerinden daha düşüktür.

Serum EPO seviyeleri işlem öncesi ortalaması 4,355 mIU/ml, işlem sonrası 6,97 mIU/ml, kontrol grubunun ise 11,65 mIU/ml'dir. İstatistiksel olarak kontrol grubu ile işlem öncesi ve sonrası değerler benzerdir. Hasta grubu işlem sonrası EPO değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşüktür.

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde ise:

MCV değerleri istatistiksel olarak kontrol grubunda daha yüksektir. Hasta grubunda ise işlem sonrası MCV değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha yüksektir.

Hasta grubu MCH değerleri kontrol grubuyla benzerdir. İşlem öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir.

MCHC değerleri de hasta ve kontrol gruplarında benzer olup, işlem sonrası MCHC değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerden daha düşüktür.

Hasta grubunda RDW değerleri sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak daha yüksektir. Perkütan tedavi sonrası ise RDW değerleri düşmüştür.

Tüm grupta sadece BNP ile RDW arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

ÖZET

Konjenital kalp hastalıkları, kalp, dolaşım sistemi ve kalp embriyogenezinde gelişen büyük damarların yapısal ve fonksiyonel değişimleridir. Küresel olarak, bu kusurlar çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp anomalisidir. Prevalansı 1000 canlı doğumda 2,5'tur. Defekt sağ ve sol ventriküller arasındaki septumda bulunan bir deliktir. Bu soldan sağa şanta ve pulmoner kan akımında artışa neden olarak kalp yetmezliğine yol açabilir. Atriyal septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyumlar arasındaki septumun tam olarak kapanmaması ile karakterize, sık görülen bir doğumsal kalp hastalığıdır. Sekundum ASD, primum ASD, sinüs venozus tipi ASD, patent foramen ovale, koroner sinüs tipi ASD şeklinde olabilir. ASD'li infantların çoğu asemptomatiktir ve fark edilmezler. Patent duktus arteriosus (PDA), proksimal inen torasik aortu içeren konjenital bir anomalidir ve preterm bebeklerde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

BNP miyositlerde preprohormon şeklinde sentezlenir. BNP'nin sentezi gen ekspresyonu ile düzenlenir ve sentez için en önemli uyarıcı, basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Eritropoietin (EPO), doğal olarak böbreğin peritübüler hücreleri tarafından üretilen ve kırmızı kan hücresi üretimini uyaran bir glikoprotein hormonudur. pO_2 ne kadar düşük olursa, EPO üretimi o kadar büyük olur. MCV, MCH, MCHC, RDW eritrosit parametreleri olarak adlandırılmaktadır ve

Çalışmamızda soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıklı bebeklerde/çocuklarda girişimsel tedavinin Brain natriüretik peptid (BNP) ve Eritropoietin (EPO) düzeyi ve MCV, MCH, MCHC, RDW parametreleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 40 soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıklı çocuk ve 40 sağlıklı çocuk dahil edildi. Girişimsel işlem öncesi ve 1 ay sonrası kontrollerinde hastalardan 1 biyokimya tüpü ve 1 hemogram tüpüne kan alındı. Benzer yaş grubundaki sağlıklı çocuklardan da kan örneği alındı. Numuneler serum ve plazmaları ayrılarak çalışma gününe kadar $-80^{\circ}C$ de saklandı. Çalışma günü IMMULITE 2000 cihazında

immunassay yöntemle serum numunesinden EPO, Advia Centaur XP cihazında immunassay yöntemle plazmalardan da BNP çalışıldı. MCV,MCH,MCHC,RDW değerleri laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak alındı. Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi.

Hasta grubumuz 23 kız 17 erkek çocuk. Yaş ortalamaları 4 yıl 8 ay 4 gündür. Kontrol grubumuz ise 24 kız 16 erkek çocuk, yaş ortalamaları ise 5 yıl 2 ay 2 gündür. Hasta grubu BNP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubu işlem sonrası BNP değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşüktü. Hasta grubu EPO değerleri ise istatistiksel olarak kontrol grubu ile benzerdi. Hasta grubu işlem sonrası EPO değerleri istatistiksel olarak işlem öncesi değerlerinden daha düşüktü. MCV değerleri kontrol grubunda daha göre yüksek olup, işlem sonrası işlem öncesi değerlerine göre yükselmiştir. MCH için işlem öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmamış olup değerler kontrol grubu ile benzerdi. MCHC değerleri kontrol grubu ile benzer olup işlem sonrası düşmüştü. RDW ise hasta çocuklarda daha yüksek olup işlem sonrası düşmüştür .

Girişimsel tedavi sonucunda BNP değerleri işlem sonrası 1. ayda işlem öncesi değerlerine göre düşmüştür. Ancak kontrol grubuna göre hala yüksek seyretmektedir. Bu nedenle BNP'nin bir marker olarak kullanılabilmesi için daha uzun süreli takip gerekmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası EPO değerleri ise kontrol grubuyla benzerdir. EPO için daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalara ihtiyaç vardır. MCV değerleri işlem sonrası anlamlı yüksek RDW ise daha düşük bulunmuştur. MCV yüksekliği ve RDW'nin düşmesi girişimsel tedavi sonrası 1. ayda eritropoezin normal seyrine döndüğünün göstergesidir.

Anahtar Kelimeler:Konjenital kalp hastalığı, BNP, EPO, RDW, MCV

ABSTRACT

Congenital heart diseases are structural and functional changes of the main vessels developing in the heart, circulatory system and heart embryogenesis. Globally, these defects are important reasons of morbidity and mortality in children.

Ventricular septal defect (VSD) is the most common congenital heart anomaly and its prevalence is 2.5 in 1000 live births. VSD is a hole in the septum between the right and left ventricles. This can lead to left-to-right shunt and an increase in pulmonary blood flow which may cause heart failure. Atrial septal defect (ASD) is also a common congenital heart disease characterized by the incomplete closure of the septum between the right and left atria. ASD has different types: Secundum ASD, primum ASD, sinus venosus type ASD, patent foramen ovale type ASD and coronary sinus type ASD. Most infants with ASD are asymptomatic and they are not noticed easily. Patent ductus arteriosus (PDA) is a congenital anomaly with proximal descending thoracic aorta and is associated with increased morbidity and mortality in preterm infants.

BNP is synthesized in the form of preprohormone in myocytes. The synthesis of BNP is regulated by gene expression and the most important stimulus for gene expression is myocyte tension caused by pressure and volume load. Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone naturally produced by the peritubular cells of the kidney and it stimulates the production of red blood cells. Lower pO_2 increases the EPO production. Mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and the red cell distribution width (RDW) are called as erythrocyte parameters.

In our study, we aimed to investigate the effect of interventional treatment on brain natriuretic peptide (BNP) and Erythropoietin (EPO) level and MCV, MCH, MCHC, RDW parameters in infants / children with congenital heart disease with left-to-right shunt. 40 left-to-right shunted congenital heart disease children and 40 healthy children were included in our study. Blood was collected from patients in a biochemistry tube and in a hemogram tube separately both before the interventional procedure and after a month later the interventional procedure. Blood samples were taken from healthy

children of similar age group. Samples were separated from serum and plasma and stored at -80°C until working day.

On the day of study, EPO from the serum sample with the immunassay method in the IMMULITE 2000 device and BNP from the plasma by the immunassay method in the Advia Centaur XP device were studied. MCV, MCH, MCHC, RDW values were taken from the laboratory information system retrospectively. The data were analyzed in the IBM SPSS Statistics Standard Concurrent

User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) statistical package program. Our patient group is 23 girls and 17 boys and the average age is 4 years 8 months and 4 days. Our control group is 24 girls, 16 boys, and the average age is 5 years 2 months and 2 days. We found that, for BNP values, patient group are statistically higher than the control group. Patient group BNP values are statistically lower for the post-procedure than the pre-procedure values. Patient group EPO values were statistically similar to the control group. Patient group post-procedure EPO values are statistically lower than pre-procedure values. MCV values are higher than the control group and the values are high after the procedure. There was no significant difference between MCH before and after the procedure and the values are similar to the control group.

MCHC values are similar to the control group and decreased after the procedure. RDW was higher in sick children and decreased after the procedure. As a result of interventional treatment, BNP values decreased at a month post-procedure compared to pre-procedure values. However, it is still high compared to the control group. Therefore, in order to use BNP as a marker, the long term track is required.

EPO values before and after treatment are similar to the control group. It is needed to have a larger patient group size for EPO studies.

MCV values were found to be significantly higher and RDW values were lower after the procedure. The elevation of MCV values and the decline of RDW values are indications that erythropoiesis returns to its normal level in the first month after interventional treatment.

Key words: Congenital heart disease, BNP, EPO, RDW, MCV.

KAYNAKLAR

1. Candan İ, O.D.K.A.A.A.-B.o., 2002;1065–1084.
2. Botto LD and Correa A, D.t.b.o.c.h.a.a.e.e.o.r.f.a.s.P.P.C., pp. 111–121. is expressed early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95; 3223-31.
3. Ferencz C, R.J., McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore- Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31–36.
4. Flanagan MF, Y.S., Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery BG, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 1999: 577–596. .
5. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, K.R., Jenson HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-1554. .
6. Gürkan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, E.G.e.T.N.D.N.K.b.A.A.O.-.
7. Tanman B, C.T., Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: pp.947-73. .
8. Alpert BS, C.D., Varghese PJ, Rowe RD. Spontaneous closure of small ventricular septal defects: Ten-year follow-up. *Pediatrics* 1979; 63:204-206.
9. Canbaz S. Atriyal septal defekt ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006, -.
10. Emani SM. Patent duktus arteriosus, a.k.v.v.h.I.S.F., Nido PJ, Swanson SJ, editörler. *Göğsün Sabiston ve Spencer ameliyatı*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. sayfa 1781–95.
11. Reller MD, Z.M., Piriç MJ, Solin RC, McDonald RW. Sağlıklı preterm bebeklerde duktal şant süresi: ekokardiyografik renk akımı Doppler çalışması. *J Pediatr*. 1988; 112 : 441-6.
12. Davidson NC, N.a.A., Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal pro atrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-31.
13. Yan W, W.F., Mor ser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a proatrial natriuretic peptide converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8525-9.
14. Levin ER, G.D., Sam son WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
15. Richards AM, M.D., Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67: 1134-9.
16. Burnett JC Jr, G.J., Op ge north TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physi ol* 1984;247:863-6.
17. Itoh H, P.R., Dza u VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin In vest* 1990;86:1690-7.
18. 115-27., J.W.E.Ö.H.A.
19. Ebert BL, B.H.R.o.t.b.h.r.a.m.c.t.i.h.-i., adjacenttranscriptionfactor, and pp300/CREB binding protein. *Mol Cell Biol* 18: 4089–4096.
20. Başpınar O, K.S., Oran B, Baysal TA, Elmacı M, Alaaddin Y. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2006;48(3):237-243.

21. Saenz RB, B.D., Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American Family Physician* 1999;59(7):1857- 1868. .
22. 9-Fyler DC. Atrial septal defect sekundum. *Pediatric Cardiology*, T.e., Philadelphia, W.B. Saunders. 1972:513-524.
23. Allen HD, D.D., Shaddy RE, et al. Atrial Septal Defects. In: Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and adolescent deluding the fetus and young adults Seventh Ed. Edit by Allen HD 2008 pp:632-644.
24. Porter CJ, F.R., Edwards WD, et al. Atrial Septal Defects. "Moss and Adams Heart Disease in infants, children, and adolescent including the fetus and young adult" (Ed. Allen HD), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001,s.687703.
25. Sağın SG, K.M.A.d.T.K.K.D.Ö.S.-.
26. Vick GW, T.J.D.o.t.a.s.i.t.a.c.I.G.A., Bricker JT, McNamara DG. The science and practice of pediatric cardiology. Pennsylvania: Lea&Febiger, 1990:1023- 54. .
27. 28-Merk Manual Pediatrics, C.c.a., Atrial septal defect / Treatment. .
28. Griffin BP, M.o.C.m.L.W.W., Dördüncü baskı. 2014:555. .
29. European Society of Cardiology, E.d.k.h.t.i.E.k., 2010:75,76.
30. Butera G, C.M., Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1189-95. Epub 2007/09/18. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.068. PubMed PMID: 17868812.
31. Fischer G, S.J., Uebing A, et al. Experience with transcatheter closure of sekundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003;89:199-204. .
32. Du ZD, H.Z., Kleinman CS, et al . Comparison between transcatheter and surgical closure of sekundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1836-1844. .
33. Oppenheimer-Dekker A, G.-d.G.A., Bartelings MM, Wenink AC, Moene RJ, van der Harten JJ. Abnormal architecture of the ventricles in hearts with an overriding aortic valve and a perimembranous ventricular septal , 46, and d.E.V.I.J.C.-E.P.P. 4055151.
34. Goor DA, E.J., Lillehei CW. The development of the interventricular septum of the human heart; correlative morphogenetic study. *Chest*. 1970;58(5):453-67. Epub 1970/11/01. PubMed PMID: 5507942. .
35. Tikkanen J, H.O.M.e.t.c.a.p.f.d.p.a.c.m.i.t.o.T.-E.
36. Jacobs JP, B.R., Quintessenza JA, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: ventricular septal defect. *Ann* , 48, and T.S.S.S.-E.P.P. 10798413.
37. Garg V, K.I., Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature*. 2003;424(6947):443-7. Epub 2003/07/08. doi: 10.1038/nature01827. PubMed PMID: 12845333. .
38. Best KE, R.J.L.-T.S.o.I.B.W.C.H.D.A.S.R.a.M.-A.J.A.H.A.E.
39. Bambul Heck P, E.A., Kasnar-Samprec J, Ewert P, Hager A. Early pulmonary arterial hypertension immediately after closure of a ventricular or complete atrioventricular septal defect beyond 6months of age. *Int J Cardiol*. 2017;228:313-8. Epub 2016/11/21. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.056. PubMed PMID: 27866021. .

40. Blackstone EH, K.J., Bradley EL, DuShane JW, Appelbaum A. Optimal age and results in repair of large ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(5):661-79. Epub 1976/11/01. PubMed PMID: 979309. .
41. Keith JD, R.V., Collins G, Kidd BS. Ventricular septal defect. Incidence, morbidity, and mortality in various age groups. *Br Heart J.* 1971;33:Suppl:817. Epub 1971/01/01. PubMed PMID: 5572650; PubMed Central PMCID: PMC503277.
42. Alpert BS, M.E., Rowe RD. Spontaneous closure of small ventricular septal defects. probability rates in the first five years of life. *Am J Dis Child.* 1973;125(2):194-6. Epub 1973/02/01. PubMed PMID: 4265475. .
43. Auld PA, J.A., Gibbons JE, McGregor M. Changes in Pulmonary Vascular Resistance in Infants and Children with Left-to-Right Intracardiac Shunts. *Circulation.* 1963;27:257-60. Epub 1963/02/01. PubMed PMID: 14173493. .
44. Heath D, E.J.T.p.o.h.p.v.d.a.d.o.s.g.o.s.c.i.t.p.a.w.s.r.t.c.c.s.
45. PMCPMC487172. , C.M.N.h.o.v.s.d.B.H.J.-E.P.P.C.P.
46. Shah P, S.W., Rose V, Keith JD. Incidence of bacterial endocarditis in ventricular septal defects. *Circulation.* 1966;34(1):127-31. Epub 1966/07/01. PubMed PMID: 5940236.
47. Mavroudis C, B.C., Jacobs JP. *Ventricular Septal Defect. Pediatric Cardiac Surgery.* 2013: Mosby-Elsevier; 2013. .
48. Bacha EA. *Ventricular Septal Defect and Double-Outlet Right Ventricle.* In: Frank Sellke PdN, S.S., editor. *Surgery of the Chest.* 9th ed: Elsevier; 2016.
49. Wilson W, T.K., Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116(15):1736-54. Epub 2007/04/21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095. PubMed PMID: 17446442. .
50. Szkutnik M, Q.S., Kusa J, Rosenthal E, Bialkowski J. Use of the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder for closure of perimembranous ventricular septal defects. *Heart.* 2007;93(3):355-8. Epub 2006/09/19. doi: 10.1136/hrt.2006.096321. PubMed PMID: 16980519; PubMed Central PMCID: PMC1861424. .
51. Vasilyev NV, M.I., Kitahori K, Freudenthal FP, Phillips A, KozlikFeldmann R, et al. Beating-heart patch closure of muscular ventricular septal defects under real-time three-dimensional echocardiographic guidance: a preclinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):603-9. Epub 2008/03/11. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.045. PubMed PMID: 18329478; PubMed Central PMCID: PMC2350207.v.
52. Predescu D, C.R., Friedberg MK, Benson LN, Ozawa A, Lee KJ. Complete heart block associated with device closure of perimembranous ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1223-8. Epub 2008/11/26. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.037. PubMed PMID: 19026807. .
53. Schneider DJ, M.J.P.d.a.C.-.
54. 69-71., E.Ç.Y.v.p.p.d.a.G.P.
55. Bokenkamp R, D.M., van Munsteren C, et al. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus, *Neonatology* 2010; 98: 6-17. .
56. Gross RE, H.J.S.l.o.a.p.d.a.A.r.o.f.s.c.J.-.

57. İrdem A, K.M., Başpınar O, et al. Çocuklarda patent duktus arteriyozus ve transkateter yolla duktus kapatılması. *Gaziantep Tıp Derg* 2012; 18(3): 132-38.
58. Villares JM, L.L., Díaz IS, et al. Plasma aminogram in infants operated on complex congenital heart disease. *Nutr Hosp* 2008; 23(3): 283-87.
59. Siegel JH, G.S., Gaudelupi P, et al. The host defense to trauma and sepsis: multiple organ failure as a manifestation of host defense failure disease. In: Schlag G, Redl H (eds). *Pathophysiology of Shock, Sepsis, and Organ Failure*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1993, pp. 627-64.
60. Taemura G, F.H., Horike K, et al. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989;80:1137-47. .
61. Suga S, N.K., Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and Ctype natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
62. Raine AE, E.P., Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;315:533-7.
63. Hamilton WT, H.C., Dalen JE, et al. Atrial septal defect secundum. *Glenns's Thoracic and Cardiovaskular Surgery*. 6th edition. 1996;1115-27. .
64. Munagala VK, B.J.J., Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69. .
65. 2003;24:341-56., R.H.C.h.a.d.t.i.h.f.E.R.
66. Chen HH, B.J.J.C.-t.n.p.t.e.c.o.t.n.p.s.J.C.P.-.
67. Schweitz H, V.P., Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:13928-32. .
68. Magga J, M.M., Mantymaa P, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscioursrats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15. .
69. Davidson NC, N.A., Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-31. .
70. de Denus S, P.C., Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest* 2004;125:652-68.
71. Koller KJ, G.D.M.b.o.t.n.p.a.t.r.C.-.
72. Kunii Y, K.M., Ohtsuki S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volüme overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med* 2003;191-7.
73. Duygu H, T.U., Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalı. Anadolu Kardiyol derg.* 2005; 5: 305. .
74. Qi W, M.P., Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001;147:725-35.
75. Gerber IL, S.R., Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptides reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107: 1884-90. .
76. Bergler Klein C, K.U., Rosenhenk R, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in asymptomatic and symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2002;2:640-7. .

77. Georges A, F.F., Vali N, et al. Changes in B natriuretic peptide concentrations during cardiac valve replasment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:941-5. .
78. 2101-13., G.f.t.e.a.m.o.c.h.f.J.A.C.C.
79. Wei CM, H.D., Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation*. 1993; 88: 1004-9. .
80. Talwer S, D.P., Squire IB, et al. Plasma N terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elavated in aortic stenosis. *Eur J Hear Fail*. 2001; 107: 1884-90. .
81. Prasad N, B.A., Lang CC, et al. Brain natriuretic petide concantrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*. 1997; 133: 477-9.
82. Kikuta K, Y.H., Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of Btype natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J*. 1996; 132: 101-7.
83. Jernberg T, S.M., Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 437-45.
84. James SK, L.B., Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003; 108: 275-81.
85. Omland T, P.A., Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-8.
86. Galvani M, O.F., Oltrona L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 128-34. .
87. De Lemos JA, M.D., Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coranary syndrome. *N Eng J Med* 2001; 345: 1014-21.
88. 207-9., S.R.B.i.f.B.-t.n.p.t.i.c.a.d.E.H.J.
89. Erslev AJ, C.J., Besarab A. 1985. Why the kidney? *Nephron* 41: 213 –216.
90. Koury ST, B.M., Koury MJ. 1988. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 71: 524–527.
91. Koury ST, K.M., Bondurant MC, Caro J, Graber SE. 1989. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: Correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA, and serum erythropoietin concentration. *Blood* 74: 645 – 651.
92. Lacombe C, S.J.-L., Bruneval P, Fournier J-G, Wendling F, Casadevall N, Camilleri J-P, Bariety J, Varet B, Tambourin P. 1988. Pertubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest* 81: 620–623.
93. Schuster SJ, K.S., Bohrer M, Salceda S, Caro J. 1992. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anemic rats. *Brit J Hematol* 81: 153–159.
94. Schmid TC, L.J., Le Hir M, Kaissling B. 1994. Distribution of ecto-50-nucleotidase in the rat liver: Effect of anaemia. *Histochemistry* 101: 439–447.
95. Erslev AJ, W.J., Caro J. 1987. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. *J Lab Clin Med* 109: 429–433.
96. Eckardt KU, B.C.E.i.h.a.d.E.J.C.I.-.

97. Jacobs K, S.C., Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, et al. 1985. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313: 806–810.
98. Lin F-K, S., Lin C-H, Browne J K, Smalling R, Egrie J C, Chen K K, Fox G M, Martin F, Stabinsky Z, et al. 1985. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci* 82: 7580–7584.
99. Goldwasser E, K.C.-H., Eliason J. 1974. On the mechanism of erythropoietin-induced differentiation. *J Biol Chem* 249: 4202–4206.
100. Wen D, B.J.-P., Showers M, Ruch B C, Bunn H F. 1994. Erythropoietin structure-function relationships: Identification of functionally important domains. *J Biol Chem* 269: 22839–22846.
101. Syed R S, R.S., Li C, Cheetham J C, Aoki K H, Liu B, Zhan H, Osslund T D, Chirino A J, Zhang J, et al. 1998. Efficiency of signalling through cytokine receptors depends critically on receptor orientation. *Nature* 395: 511–516.
102. Remy I, W.I., Michnick S W. 1999. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 283: 990–993.
103. Livnah O, S.E., Middleton S A, Johnson D L, Jolliffe L K, Wilson I A. 1999. Crystallographic evidence for preformed dimers of erythropoietin receptor before ligand activation. *Science* 283: 987–990.
104. McLeod D L, S.M., Axelrad A A. 1974. Improved plasmaculturesystemforproductionoferythrocyticcolonies in vitro: Quantitative assay method for CFU-E. *Blood* 44: 517–534.
105. Koury M J, B.M.E.r.D.p.c.S.
106. Hermine O, B.N., Pech N, Goldwasser E. 1991. An autocrineroleforerythropoietin inmousehematopoieticcell differentiation. *Blood* 78: 2253.
107. Stopka T, Z.J., Stopkova P, Prchal J F, Prchal J T. 1998. Human hematopoietic progenitors express erythropoietin. *Blood* 91: 3766–3772.
108. Tan C C, E.K.-U., Ratcliffe P J. 1991. Organ distribution of erythropoietin messenger RNA in normal and uremic rats. *Kidney Int* 40: 69–76.
109. Sakanaka M, W.T., Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, Sasaki R. 1998. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci* 95: 4635–4640.
110. Yamaji R, O.T., Moriya M, Naito M, Tsuruo T, Miyatake K, Nakano Y. 1996. Brain capillary endothelial cells expresstwoformsoferythropoietinreceptormRNA. *Eur J Biochem* 239: 494–500.
111. Masuda S, O.M., Yamagishi K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. 1994. Anovelsiteoferythropoietinproduction: Oxygen-dependentproductioninculturedratastrocytes. *J Biol Chem* 269: 19488–19493.
112. Tsai P T, O.J., Kertesz N, Groszer M, Matter C, Gao J, Liu X, Wu H, Carmichael S T. 2006. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post-stroke recovery. *J Neurosci* 26: 1269–1274.
113. Suzuki N, O.O., Takahashi S, Higuchi M, Mukai H Y, Nakahata T, Imagawa S, Yamamoto M. 2002. Erythroidspecificexpressionoftheerythropoietinreceptorrescued its null mutant mice from lethality. *Blood* 100: 2279– 2288.

114. Leist M, G.P., Grasso G, Bianchi R, Villa P, Fratelli M, Savino C, Bianchi M, Nielsen J, Gerwien J, et al. 2004. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 305: 239–242.
115. Ehrenreich H, W.K., Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, Schellinger PD, Bohn M, Becker H, Wegrzyn M, et al. 2009. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 40: e647–e656.
116. Parsa CJ, K.J., Riel RU, Pascal LS, Thompson RB, Petrofski JA, Matsumoto A, Stamler JS, Koch WJ. 2004. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart: A potential role for cardiac fibroblasts. *J Biol Chem* 279: 20655–20662.
117. BrinesM, P., VillaP, BrinesC, MenniniT, DePaolaM, Erbayraktar Z, Erbayraktar S, Sepodes B, ThiemermannC, et al. 2008. Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci* 105: 10925–10930.
118. Schmeding M, Hunold G, Ariyakhagorn V, Rademacher S, Boas-KnoopS, LippertS, NeuhausP, NeumannUP. 2009. Erythropoietin reduces ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in rats. *Transpl Int* 22: 738–746.
119. Sepodes B, M.R., Pinto R, Sharples E, Oliveira P, McDonald M, Yaqoob M, Thiemermann C, MotaFilipeH. 2006. Recombinant human erythropoietin protects the liver from hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Transpl Int* 19: 919–926.
120. Maxwell PH, P.C., Ratcliffe PJ. 1993b. Inducible operation of the erythropoietin 30 enhancer in multiple cell lines: Evidence for a widespread oxygen-sensing mechanism. *Proc Natl Acad Sci* 90: 2423–2427. .
121. Wenger RH, S.D., Camenisch G. 2005. Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci STKE* 2005: re12.
122. WangGL, J., RueEA, SemenzaGL. 1995b. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci* 92: 5510–5514.
123. Hoffman EC, R.H., Chu F-F, Sander F, Conley LH, Brooks BA, Hankinson O. 1991. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. *Science* 252: 954–958.
124. Tian H, M.S., Russell DW. 1997. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev* 11: 72–82.
125. Huang LE, G.J., Schau M, Bunn HF. 1998. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an oxygen-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci* 95: 7987–7992.
126. Ivan M, K.K., Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. 2001. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O₂ sensing. *Science* 292: 464–468.
127. Cockman ME, M.N., Mole DR, Jaakkola P, Chang GW, Clifford SC, Maher ER, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Maxwell PH. 2000. Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 275: 25733–25741.
128. Epstein AC, G.J., McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, Mukherji M, Metzen E, Wilson MI, Dhanda A, et al. 2001. *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 107: 43–54.
129. Ivan M, H.T., Gervasi DC, Michelson KS, Gunzler V, Kondo K, Yang H, Sorokina I, Conaway RC, Conaway JW, et al. 2002. Biochemical purification and pharmacological

- inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci* 99: 13459–13464.
130. Arany Z, H.L., Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, Bunn HF, Livingston DM. 1996. Participation by the p300/CBP family of proteins in the cellular response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci* 93: 12969–12973.
 131. Miller CB, J.R., Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. 1990. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322: 1689–1692.
 132. Fischl M, G.J., Levine JD, Groopman JE, Henry DH, Kennedy P, Miles S, Robbins W, Starrett B, Zalusky R, et al. 1990. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 322: 1488–1493.
 133. Horiguchi H, K.F., Oguma E, Willmore WG, Hradecky P, Bunn HF. 2000. Cadmium and platinum suppression of erythropoietin production in cell culture. *Blood* 96: 3743–3747.
 134. Messinezy M, W.N., El-Hemaidi I, Marsden JT, Sherwood RS, Pearson TC. 2002. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. *Brit J Haematol* 117: 47–53.
 135. Prchal JF, P.M.b.C.O.H.
 136. Rosa R, P.M.-O., Beuzard Y, Rosa J. 1978. The first case of a complete deficiency of diphosphoglycerate mutase in human erythrocytes. *J Clin Invest* 62: 907.
 137. Jelkmann W. 1992. Erythropoietin: Structure, c.o.p., and function. *Physiol Rev* 72: 449–489.
 138. Gnarr JR, Z.S., Merrill MJ, Wagner JR, Krumm A, Papavassiliou E, Oldfield EH, Klausner RD, Linehan WM. 1996. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci* 93: 10589–10594.
 139. Gordeuk VR, P.J.V.c.i.C.p.S.T.H.
 140. Ang SO, C.H., Hirota K, Gordeuk VR, Jelinek J, Guan Y, Liu E, Sergueeva AI, Miasnikova GY, Mole D, et al. 2002. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet* 32: 614–621.
 141. Percy MJ, C.Y., Harrison C, Mercieca J, Hoffbrand VJ, Dinardo CL, Dantos PCJL, Fonseca GHH, Gualandro SFM, Pereira AC, et al. 2012. Two new mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Am J Hematol* 87: 439–442.
 142. Ladroue C, C.R., Leporrier M, Gad S, Le Hello C, Galateau-Salle F, Feunteun J, Pouyssegur J, Richard S, Gardie B. 2008. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med* 359: 2685–2692.
 143. Aykut Köroğlu. Otomatik kan sayım ilkeleri ve sonuçların yorumlanması. Hematoloji birinci basamak kursu eğitim kitabı, e.Y.T., Türk Hematoloji Derneği, İzmir, 2000; 11-22.
 144. Virgil F. Hairbanks. Iron-deficiency anemia. *Manual of clinical hematology*, e.J.J.M., Little Brown Company, Boston, 1995: 17-38.
 145. A-Marsh WL, B.J., Darey TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Haematol Pathol* 1987;1:117–123.
 146. Bessman JD, G.P.J., Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322–326

147. Tonelli M, S.F., Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163–168.
148. Ani C, O.B.E.r.b.c.d.w.p.m.i.p.w.k.s.J.N.S.E.a.o.p.N.
149. Felker GM, A.L., Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):40-7.
150. Douglas SW, A.J.T.a.o.c.d.s.o.m.r.a.i.m.B.-.
151. Weiss G, G.L.A.o.c.d.N.E.J.-.
152. Cowley CG, B.J.S.R.B.-T.n.p.l.i.c.d.P.C.-.
153. Januzzi JL Jr, C.C., Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54. .
154. Ellis FH, B.R., Swan HJC. Defect of the atrial septum in the elderly Report of successful surgical correction in 5 patients 60 years of age or older. *N Engl J Med* 1960;262:219.
155. Troughton RW, F.C., Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriüretik peptide (N-BNP) concentration. *Lancet* 2000;355:1126-30.
156. Castello JM, B.C., Checchia PA, et al. Alteration in the natriuretic hormone system related to cardiopulmonary bypass in infants with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2004;25:347-53. .
157. defect., Q.e.o.t.c.i.p.c.o.c.n.p.b.a.a.t.c.o.a.s. and I.M. Muta H1, Maeno Y, Akagi T, Kato H.
158. Mainwaring RD, P.C., Wright SB, et al. Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair. *Ann Thorac Surg* 2007;84:2066–9. .
159. Chikovani O, H.J., Keller R, et al. B-Type natriuretic peptide levels predict outcomes for children on extracorporeal life support after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;34:1179-87
160. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect K Suda, M.M., M Matsumoto - *Pediatrics international*, 2003 - Wiley Online Library.
161. Maeda K, T.T., Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular enddiastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *American Heart Journal* 1998;5:825-32. .
162. Zivny J, O.B., Neuwirt J, Prochazka J, Pelouch V. Effect of beta adrenergic blocking agents on erythropoiesis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226:222-225. .
163. Teixeira AM, G.P., Santos P, Alves R, Parada B, Costa E, et al. Recombinant human erythropoietin treatment protects the cardio-renal axis in a model of moderate chronic renal failure. *Ren Fail* 2010; 32:1073-1080. .
164. Toba H, N.K., Oshima Y, Kojima Y, Tojo C, Nakano A, et al. Erythropoietin prevents vascular inflammation and oxidative stress in subtotal nephrectomized rat aorta beyond haematopoiesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37:1139-1146. .
165. Cohen RS, K.P., Yushak M, Mancini D, Maurer MS. The effect of erythropoietin on exercise capacity, left ventricular remodeling, pressure-volume relationships, and quality of life in older patients with anemia and heart failure with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail* 2010; 16:96-103. .

166. Palazzuoli A, S.D., Calabrò A, Spinelli T, Quatrini I, Campagna MS, et al. Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53:462-467. .
167. Klopsch C, F.D., Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M, et al. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J Cell Mol Med* 2009; 13:664-679. .
168. Kao RL, X.A., Rui T, Huang W, Martin CM. The effect of erythropoietin on microcirculation perfusion and tissue bioenergetics of the small intestine in a hemorrhagic shock and resuscitation rat model. *J Trauma* 2010; 68:1342-1348.
169. 109) Chong ZZ, K.J., Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation* 2002;106:2973-9.
170. Moon, C., Krawczyk, M., Paik, D., Lakatta, E. G. And Talan, M. I. Cardioprotection by recombinant human erythropoietin following acute Experimental myocardial infarction: dose response and therapeutic window. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005;19, 243-250
171. Cai Z, M.D., Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia reperfusion injury. *Circulation* 2003;108:79-85. .
172. Silverberg, D.S., Wexler, D., Sheps, D., Blum, M., Keren, G., Baruch, R., Schwartz, D., Yachnin, T., Steinbruch, S., Shapira, I. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37, 1775-1780. .
173. 165(11):1304-1309., G.J.e.a.C.e.l.a.p.i.p.w.c.h.f.c.w.n.a.i.m.A.I.M.
174. Namiuchi, S., Kagaya, Y., Ohta, J., Shiba, N., Sugi, M., Oikawa, M., Kunii, H., Yamao, H., Komatsu, N., Yui, M. et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2005) 45, 1406-1412. .
175. Ferrario, M., Massa, M., Rosti, V., Campanelli, R., Ferlini, M., Marinoni, B., De Ferrari, G. M., Meli, V., De Amici, M., Repetto, A. et al. Early haemoglobin independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* (2007) 28, 1805-1813. .
176. Szummer, K., Lindahl, B., Sylvén, C. and Jernberg, T. Relationship of plasma erythropoietin to long-term outcome in acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* (2010) 143, 165-170. .
177. Heeschen C, A.A., Lehmann R, et al. Erythropoietin is a potent physiological stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102:1340-6.
178. Zhan YL1, Z.B., Kang T1, Xiong LB3, Zou J1, Wei YF1. Multiplicative interaction between mean corpuscular volume and red cell distribution width with target organ damage in hypertensive patients. *J Clin Lab Anal.* 2017 Sep;31(5). doi: 10.1002/jcla.22082. Epub 2016 Oct 13.
179. Wu TH1, F.J., Chen SL3, Yen AM3, Wen CJ4,5, Lu YR6, Chen HH7, Chiu SY8,9, Liou HH10. Gradient Relationship between Increased Mean Corpuscular Volume and Mortality Associated with Cerebral Ischemic Stroke and Ischemic Heart Disease: A Longitudinal

- Study on 66,294 Taiwanese. *Sci Rep.* 2018 Nov 8;8(1):16517. doi: 10.1038/s41598-018-34403-w.
180. Karaman S1, C.A.D.M., MPV, and Procalcitonin Levels Determine Prognosis in Acute Coronary Syndrome? *Do Emerg Med Int.* 2019 Jul 18; doi: 10.1155/2019/6721279. eCollection 2019.
181. R. Warwick, N.M., M. Shaw ve ark., "Kırmızı hücre dağılım genişliği ve koroner arter baypas cerrahisi," *Avrupa Kardiyo-Göğüs Cerrahisi Dergisi*, cilt. 43, hayır. 6, sayfa 1165–1169, 2013.
182. Cotter G, F.G., Adams KF, Milo-Cotter O, nO'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure--is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008;155(1):9-18.
183. Massin MM, R.b.r.c.d.w.a.c.o.a.s.f.c.h.d.i.c., *Pediatric Cardiol* 2012 Oct;33(7):1021-5.
184. Allen LA, F.G., Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF Jr (2010) kalp yetmezliği. *J Cardiac Fail* 16: 230–238.
185. Çavuşoğlu E, C.V., Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, Marmur JD (2010) Koroner anjiyografiye yönlendirilen seçilmemiş bir popülasyonda kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki. *Int J Cardiol* 141: 141–146.
186. CHARM araştırmacıları için Felker GM, A.L., Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJV, Pfeiffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB (2007) kalp yetmezliği: CHARM Programı ve Duke Databank verileri. *J Am Coll Cardiol* 50: 40–47.
187. Förhécz Z, G.T., Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L (2009) Kalp yetmezliğinde kırmızı hücre dağılım genişliği: klinik olayların tahmini ve etkisiz eritropoez, inflamasyon, böbrek fonksiyonu ve beslenme durumu belirteçleri ile ilişkisi. *Am Heart J* 158: 659–666.
188. Gossmann J, B.R., Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, Geiger H, Scheuermann EH (2001) Anjiyotensin II infüzyonu, anjiyotensin II tip 1 reseptöre bağımlı bir yol yoluyla plazma eritropoietin seviyelerini artırır. *Kidney Int* 60: 83–86.
189. Mladenovic J, A.J.E.a.m.n.v.p.i.k.o.h.i.v.ç.B.J.H.
190. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrandt P, Keren A, Motro M, Moyé LA, Otterstad JE, Pratt CM, Ponikowski P, Rouleau JL, Sestier F, Winkelmann BR, Genç JB, İleri Kronik Kalp Yetmezliği İmmün Modülasyon Tedavisi Araştırmacılarının Klinik Değerlendirmesi (2008) Kronik kalp yetmezliğinde spesifik olmayan bir immünomodülasyon tedavisinin sonuçları (ACCLAIM çalışması): plasebo kontrollü randomize bir çalışma. *Lancet* 371: 228–236.
191. Levine B, K.J., Mayer L, Fillit HM, Packer M (1990) Şiddetli kronik kalp yetmezliğinde yüksek dolaşımdaki tümör nekroz faktörü seviyeleri. *N Eng J Med* 323: 236–241.
192. Munger MA, J.B., Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM (1996) İskemik veya idiyopatik dilate kardiyomyopatiye ikincil olarak hafif veya orta derecede kalp yetmezliğinde dolaşımdaki proenflamatuar sitokin konsantrasyonları. *Am J Cardiol* 77: 723–727.
193. Pierce CN, L.D.M.d.d.c.i.i.e.h.e.i.s.i.P.
194. Deswal A, P.N., Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL (2001) İleri kalp yetmezliğinde sitokinler ve sitokin reseptörleri: Vesnarinone çalışmasından (VEST) sitokin veritabanının analizi. *Circulation* 103: 2055-2059.
195. Hampole CV, M.A., Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ (2009) Pulmoner hipertansiyonda prognostik bir belirteç olarak kırmızı hücre dağılım genişliğinin kullanışlılığı. *Am J Cardiol* 104: 868–872.

196. M. Tonelli, F.S., M. Arnold, L. Moye, B. Davis ve M. Pfeffer, "Koroner hastalığı olan kişilerde kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ve kardiyovasküler olay oranı arasındaki ilişki," *Circulation* , cilt. 117, hayır. 163-168, 2008.
197. T. Işık, M.K., E. Ayhan, İH Tanboğa, M. Ergelen ve H. Uyarel, "Kabul kırmızı hücre dağılım genişliğinin primer perkütan girişimden sonra zayıf miyokard perfüzyonunun gelişimi üzerindeki etkisi" *Ateroskleroz* , cilt. 224, s. 143-149, 2012.
198. J. Kim, K.K., JH Lee ve ark., "Hastane dışı kardiyak arrestte tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak kırmızı kan hücresi dağılım genişliği" *Resuscitation* , cilt. 83, s. 1248-1252, 2012.
199. LA Allen, G.F., MR Mehra ve ark., "Kalp yetmezliğinde prognostik bir belirteç olarak kırmızı hücre dağılım genişliğinin validasyonu ve potansiyel mekanizmaları, *Journal of Cardiac Failure* , cilt. 16, hayır. 3, s. 230-238, 2010.
200. GM Felker, L.A., SJ Pocock ve ark., "Kalp yetersizliğinde yeni bir prognostik belirteç olarak kırmızı hücre dağılım genişliği: CHARM Programı ve Duke Databank'tan veriler," *Amerikan Kardiyoloji Koleji Dergisi* , cilt. 50, hayır. 1, s. 40-47, 2007.
201. JS Friedman, M.L., MD Fleming ve ark., "SOD2 eksikliği anemisi: protein oksidasyonu ve değiştirilmiş protein ekspresyonu hasar, stres yanıtı ve antioksidan cevap verme hedeflerini ortaya çıkarır," *Blood* , cilt. 104, hayır. 8, sayfa 2565-2573, 2004.
202. Tsuboi, K.M., T. Kasai ve ark., "Kırmızı kan hücresi dağılım genişliğinin perkütan koroner girişimden sonra diyabetik hastalarda uzun süreli mortalite üzerine etkisi," *Circulation Journal* , cilt. 77, hayır. 2, s. 456-461, 2013. .
203. Vural Polat, S.I., Mustafa Etli, Helin El Kılıç, Özgür Gürsu, Esra Eker and Fatih Ozdemir. Red Cell Distribution Width as a Prognostic Indicator in Pediatric Heart Disease and after Surgery. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 681679. Published online 2014 Mar 12. doi: 10.1155/2014/681679.
204. Z. Ye, C.S.v.I.K., "Periferik arter hastalığı olan hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için kırmızı hücre dağılım genişliğinin kullanışlılığı", *American Journal of Cardiology* , cilt. 107, hayır. 8, sayfa 1241-1245, 2011.
205. S. Poludasu JD Marmur, J.W., W. Han ve E Çavuşoğlu, "eritrosit dağılım genişliği (RDW) perkütan koroner müdahale altına giren hastalarda uzun süreli mortalitenin bir göstergesi olarak," *Thrombosis and Haemostasis* , c. 102, no. 3, s. 581-587, 2009.