

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI KONJENİTAL KALP HASTALARININ
İZLEMİNDE NT-pro BNP DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice Altuğ DEMİROL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal YILMAZ

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve şahsında diğer öğretim üyelerine,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a,

Beraber çalıştığım hemşire ve hastane personeline,

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoşgörü ve paylaşmanın değerini öğreten aileme,

Asistanlık eğitimim süresince her durumda yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve kızıma teşekkür ederim.

ÖZET

Brain natriüretik peptid, diüretik, natriüretik, vazodilatatör etkileri olan, volüm ve basınç yüküne cevap olarak ventrikülden salgılanan bir hormondur. Bu çalışmanın amacı, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı olan hastaların izleminde NT-proBNP düzeylerini değerlendirmek ve soldan sağa şantın azalması veya artması ile ilişkisini saptamaktır.

Çalışmaya ventriküler septal defekt ve sekundum atrial septal defekt tanısı olan 40 hasta ve masum üfürümü olan 20 çocuk alındı. Hastaların yaşları 15 gün-16 yaş arasındaydı, diğer sistemlere ait kronik hastalıkları yoktu. Başvurularında ve altı ay sonraki kontrollerinde kardiyolojik değerlendirmeleri yapıldı ve NT-proBNP için kan örnekleri alındı.

Atrial septal defekt grubunda ilk ölçülen ortalama defekt çapı 5.84 ± 1.03 mm, altı ay sonraki 3.86 ± 1.03 mm bulundu. Ventriküler septal defekt grubunda ilk ölçülen defekt çapı 4.04 ± 0.56 mm, altı ay sonraki 3.20 ± 0.73 mm bulundu. Atrial septal defekt grubunda ortalama NT-proBNP düzeyi 180.36 ± 11.14 pg/ml, ventriküler septal defekt grubunda 160.19 ± 8.01 pg/ml, kontrol grubunda 102.04 ± 8.23 pg/ml bulundu. Atrial septal defekt ve kontrol grubu ilk ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Ventriküler septal defekt ve kontrol grubu NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Atrial septal defekt ve Ventriküler septal defekt grubunun ilk ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Atrial septal defekt ve Ventriküler septal defekt grubunda altı ay izlemden sonra alınan NT-proBNP değerleri sırasıyla 101.78 ± 12.18 ve 147.84 ± 16.03 pg/ml bulundu. Her iki grubun ikinci ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda NT-proBNP düzeyinin kontrollere göre yüksek olduğu, EKO ile değerlendirilen defekt çapındaki küçülme oranı ile paralel olarak azaldığı görüldü.

Anahtar kelimeler: NT-proBNP, ASD, VSD

ABSTRACT

EVALUATION OF NT-PROBNP LEVELS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES WITH LEFT-TO-RIGHT SHUNT FOLLOW-UP

Brain natriuretic peptid which is a hormon secreted from ventricle in response to volume and pressure loads has diuretic, natriuretic and vasodilatory effects. The aim of this study is to evaluate NT-proBNP levels in patients' follow-up with congenital heart diseases with left-to-right shunt, and to determine its relationship with decrease or increase in left-to right shunt.

40 patients with ventricular septal defect and secundum atrial septal defect and 20 children with innocent heart murmur are taken to this study. Patients's ages were between 15 days and 16 years, they had no other systemic chronic disease. The cardiologic evaluations and blood samples were taken for measurement of NT-proBNP at the application of the study and the subsequent control at the six months.

Mean measured defect diameter in atrial septal defect group was found 5.84 ± 1.03 mm at the first measurement, and after six months was 3.86 ± 1.03 mm. The first measured mean defect diameter in ventricular septal defect group was found as 4.04 ± 0.56 mm and after six months the mean defect diameter in ventricular septal defect group was found as 3.20 ± 0.73 mm. Mean NT-proBNP level was found 180.36 ± 11.14 pg/ml in atrial septal defect group, 160.19 ± 8.01 pg/ml in ventricular septal defect group and 102.04 ± 8.23 pg/ml in control group. When atrial septal defect group and control group was compared, statistically significant difference was found in the first measured NT-proBNP levels of the groups ($p < 0.05$). When NT-proBNP levels of ventricular septal defect group and control group were compared, statistically significant difference was found between these groups ($p < 0.05$). The first measured NT-proBNP levels of atrial septal defect and ventricular septal defect were not found statistically significant difference ($p > 0.05$). After six months follow-up, NT-proBNP levels of atrial septal defect and ventricular septal defect were found as 101.78 ± 12.18 and 147.84 ± 16.03 pg/ml, respectively. The second measured NT-proBNP levels were found statistically significant difference between these groups ($p < 0.05$).

As a result, we showed that NT-proBNP level was higher in congestive heart failure in children with congenital heart diseases with left-to-right shunt and was parallel with the rate of decrease in the defect diameter evaluated with echocardiography when compared with control group.

Key Words: NT-proBNP, ASD, VSD

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Atriyal Septal Defekt	2
1.1.1. Embriyoloji	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Sınıflandırma	3
1.1.3.1. Ostiyum sekundum ASD	3
1.1.3.2. Sinüs venozus defekti	5
1.1.3.3. Ostiyum primum defekti	5
1.1.3.4. Koroner sinüs defekti	5
1.1.4. Tanı	6
1.1.5. Prognoz ve Tedavi	6
1.2. Ventriküler Septal Defekt	6
1.2.1. Epidemiyoloji	6
1.2.2. Sınıflandırma	7
1.2.2.1. Perimembranöz VSD	7
1.2.2.2. Musküler VSD	7
1.2.3. Fizyopatoloji ve Klinik Bulgular	8
1.2.4. Tanı	9
1.2.5. Prognoz ve Komplikasyon	10
1.2.6. Tedavi	10
1.3. Natriüretik Peptidler (NP)	11
1.3.1. Atrial Natriüretik Peptid	12
1.3.1.1. Fizyoloji	13
1.3.1.2. ANP'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri	15

1.3.2. Brain Natriüretik Peptid (BNP)	15
1.3.2.1. Moleküler Özellikleri	15
1.3.2.2. BNP sekresyonu	16
1.3.2.3. Natriüretik Peptid Reseptörleri	17
1.3.2.4. BNP'nin etkileri	18
1.3.2.4. Rutin tanıda kullanılan ölçüm yöntemleri	19
1.3.2.5. NP ölçümünde kan alma koşulları	20
1.3.2.6. BNP ve NT-proBNP arasındaki farklar	21
1.3.3. C Tipi Natriüretik Peptid (CNP)	21
1.3.4. Dendroaspis Natriüretik Peptid (DNP)	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Hasta Seçimi	22
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	22
2.3. Hasta Takibi	23
2.4. NT-proBNP Ölçümü	23
2.5. İstatistiksel Analiz	23
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	30
5. KAYNAKLAR	34
6. ÖZGEÇMİŞ	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Natriüretik peptitlerin özellikleri	12
Tablo 2. Olguların demografik özellikleri	25
Tablo 3. Kontrol grubu ile Grup II'nin (ASD'li olgular) ilk alınan NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 4. Kontrol grubu ile Grup III'ün (VSD'li olgular) ilk alınan NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 5. ASD ve VSD gruplarının NT-proBNP ve defekt çaplarının karşılaştırılması	26
Tablo 6. ASD ve VSD grubunun defekt çapları ile NT-proBNP düzeyi arasındaki grup içi karşılaştırmalar	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler	12
Şekil 2. ANP' nin sentez, depo ve sekresyonu	13
Şekil 3. Kardiyak NP'lerin Uyarılma Mekanizmaları ve Fizyolojik Etkileri	14
Şekil 4. NP'nin Sentez ve Sekresyonu	17
Şekil 5. ASD, VSD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	27
Şekil 6. ASD'li olguların ilk ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki	28
Şekil 7. ASD'li olguların ikinci ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki	29
Şekil 8. VSD'li olguların ilk ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki	30
Şekil 9. VSD'li olguların ikinci ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki	31

KISALTMALAR LİSTESİ

NP	: Natriüretik peptid
BNP	: Brain natriüretik peptid
ANP	: Atrial natriüretik peptid
CNP	: C tip natriüretik peptid
DNP	: Dendroapsis natriüretik peptid
NT-proBNP	: N terminal pro-brain natriüretik peptid
ASD	: Atriyal septal defekt
QP/QS	: Pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı
S1	: Birinci kalp sesi
S2	: İkinci kalp sesi
P2	: Pulmoner ikinci sesi
AV	: Atriyoventriküler
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
EKG	: Elektrokardiyografi
VSD	: Ventriküler septal defekt
NT-proANP	: N-terminal-proatrial natriüretik peptid
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
NPR	: Natriüretik peptid reseptör
c-GMP	: Siklik guanozin monofosfat
c-AMP	: Siklik adenozin monofosfat
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
Na/K ATP'az	: Sodyum potasyum adenozin trifosfataz
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
EDTA	: Etilen Di Amin Tetra Asetikasit
FDA	: Food and Drug Administration
FÜTF	: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
PDA	: Patent Duktus Arteriozus

1. GİRİŞ

Natriüretik peptidler (NP), kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle ederler. Brain natriüretik peptid (BNP), diğer üyeleri atrial natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur (1).

Brain natriüretik peptid; diüretik, natriüretik, vazodilatatör etkileri olan, volüm ve basınç yüküne cevap olarak ventrikülden salgılanan bir hormondur. BNP grubuna ait olan N terminal-probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyinin ölçümü konjestif kalp yetmezliğinin tanı ve prognozunda kullanılmaktadır (2). NT-proBNP ventriküllerden sentezlenen, fizyolojik ve patofizyolojik etkileri olan yeni tanımlanmış bir hormondur (3). Dolaşıma katıldıktan sonra etkilerini öncelikle böbrekler, vasküler doku ve adrenal bezde göstermektedir. Natriürezis ve diürezise sebep olarak intravasküler hacmin ve kan basıncının düşmesini sağlarlar. BNP'nin plazma seviyesi 4.8 ± 0.2 pmol/L'dir. Atılımı böbrekler yolu ile olup klirens hızı ANP'den daha yavaş, yarı ömrü daha uzundur. BNP'nin yarı ömrü 22 dakikadır. ANP'nin plazma seviyesi BNP'nin 45 katıdır. Tespit edilmiş üç tip natriüretik peptit mevcuttur. Birbirlerinin yapısal olarak yüksek homoloğu olmalarına rağmen, sentez yerleri farklıdır ve muhtemelen farklı etkileri mevcuttur. Sol ventrikül disfonksiyonunda ANP ve BNP'nin her ikisinin de değerlerinin artmasına rağmen, BNP değeri ANP'ye göre on kat daha fazla artar (4). BNP, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak ventriküler miyositler tarafından sentezlenmektedir. Prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon ve inaktif NT-proBNP olarak ayrılırlar. Son yıllarda BNP akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadır (5). NT-proBNP plazma seviyeleri BNP ile benzerken, ani kardiyak fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır. BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir belirleyici olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda BNP gibi NT-proBNP'nin de ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve özellikle ventrikülün iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir göstergesi olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan klinik çalışmalar nefes darlığı

şikayetiyle acil servise başvuran hastalarda klinik değerlendirme ile beraber NP düzeyinin, kalp yetersizliği ve diğer nefes darlığı yapan nedenlerin ayırıcı tanısında yararlı bir inceleme metodu olduğunu göstermektedir (6).

Bu çalışmanın amacı, soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığı (KKH) olan hastaların izleminde NT-proBNP düzeylerini değerlendirmek ve soldan sağa şantın azalması veya artması ile ilişkisini saptamaktır.

1.1. Atriyal Septal Defekt

1.1.1. Embriyoloji

Atriyal septumun ortasında doğuma kadar açık kalan ve fetal kan dolaşımının devamında büyük önemi olan bir delik (foramen ovale) bulunur. Foramen ovale'nin dorsal kenarında sol atriyum içine doğru, açık bir kapı kanadı tarzında, valvula foraminis ovalis çıkar ve vena kava inferior'dan dökülen kanın sol atriyuma geçmesini sağlar. Atriyum bölmesinin meydana gelişi oldukça karışık bir süreçtir ve olaya birbiri ardına gelişen iki septum iştirak eder. İlk gelişen (4.haftanın sonunda) ve geçici bir zaman için sağ ve sol atriyumu birbirinden tam olarak ayıran septum primum, ortak atriyumun tavanından lümene doğru büyür ve yalnız valvula foraminis ovalis geride kalacak şekilde tamamen körelir. Septum primum alt ucu ve atriyovenriküler (AV) kanalın endokardiyal yastıkları arasındaki açıklık ostiyum primum'dur. Daha sonra alt ve üst endokardiyal yastıkların uzantıları septum primum kenarı boyunca büyüyerek zamanla ostiyum primumu kapatır. Ostiyum primum kapanmadan önce septum primum üzerinde delikler belirir ve bunların birleşmesiyle ostiyum sekundum oluşur (5-6. haftada). Bu esnada septum primumun sağ tarafından büyüyerek ilerleyen septum secundumun ortasında kalan delik ile foramen ovale son şeklini alır. Bu deliğin ventral kenarı kalınlaşarak limbus foraminis ovalis'i oluşturur (7, 8).

1.1.2. Epidemiyoloji

En sık görülen konjenital kalp hastalıklarından biri olan Atriyal Septal Defekt (ASD)'in insidansı 1500 canlı doğumda bir olarak bilinir (9). İzole sekundum tipi ASD'ler konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %7'sini oluşturur. ASD olgularının çoğunluğu sporadiktir. Bununla birlikte, Holt-Oram sendromunun bir parçası olarak

otozomal dominant kalıtım şeklinde görülebilir (10). Kızlarda erkeklerden daha siktır (2:1) (11).

1.1.3. Sınıflandırma

Atrial septal defektin birçok morfolojik tipi bulunmaktadır. En sık ostiyum sekundum defekt görülür (olguların % 75'i). Sekundum defekt fossa ovalis bölgesinde izlenir. Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalileri sekundum defektli olguların %2'sinde görülür. Ostiyum primum defektler ASD'li olguların %15'ini oluşturur. Primum defektler, AV septal defekt grubundandır. Genellikle inferiyor ve süperiyor yaprakların birleşmesi ile oluşan ortak AV kapakta farklı mitral ve triküspit orifisler izlenir. Bu oluşum sonucu ön mitral yaprakta üç yapraklı görünüm izlenir. Sinüs venozus defektler ASD'li olguların %10'unu oluşturur. Sinüs venozus defekt septumun üst bölümünde süperiyor vena kava'ya komşu bölgede izlenir. Sıklıkla sağ pulmoner venin dönüş anomalisi ile birlikte dir. İnferyor sinüs venozus defektler nadirdir. İnferyor vena kava'nın ağzında izlenir. En nadir ASD koroner sinüs defektidir. Koroner sinüsün ağzında veya gövdesinde izlenebilir (12).

1.1.3.1. Ostiyum sekundum ASD

Fossa ovalis bölgesindeki ostiyumlar ostiyum sekundum tipi defektlerdir ve ASD'nin en yaygın formudur. Sekundum ASD'ler bir ya da birden fazla olabilirler. Büyük defektlerde pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı (Qp/Qs) genellikle 2-4/1 arasındadır. ASD'li bebeklerdeki bulguların az olmasının nedeni; erken yaşamda sağ ventrikül kasının kalın ve kompliyansının düşük olması, böylece soldan sağa şantın daha az olmasıdır. Bebek büyüdükçe ve pulmoner vasküler direnç düştükçe sağ ventrikül duvarı inceler, böylece soldan sağa geçen kan miktarı artar. Artan kan miktarı ile beraber sağ atriyum ve ventrikül genişler ve pulmoner arterin dilatasyonuna neden olur (10). Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde ASD genellikle asemptomatik seyreder, yenidoğan döneminde veya sıklıkla yaşamın 6-8. haftasından itibaren üfürüm duyulması ile dikkati çekerler. Ortalama tanı yaşı 1-2 yaştır (11).

Atrial septal defektten geçen kan akımının miktarı ve yönü, sağ ve sol ventriküllerin kompliyansı ile ilişkilidir (10, 11, 13, 14). Yenidoğanda sağ ventrikül kalın duvarlıdır, kompliyansı sol ventrikülünkine yakındır, bu nedenle defekt geniş bile olsa ASD'den soldan sağa şant minimaldir. Yaşamın ilk haftalarında pulmoner

vasküler rezistans düştükçe sağ ventrikül karakteristik ince duvarlı yapısını kazanır ve kompliyansı artar, bundan sonra normal koşullarda sağ ventrikül kompliyansı sol ventrikül kompliyansından fazla olacağından ASD'de şant soldan sağa doğru olur. Erişkin çağda sol ventrikül kompliyansının azalmasına paralel olarak soldan sağa şant daha da artar (15). Defektin çapı şant miktarını belirlemede daha ikincil rol oynar. Klasik olarak ASD'de defekt çapının şant miktarı ile ilişkisi olmadığı kabul edilirse de, son zamanlarda defekt çapı ve defekt alanı ile Qp/Qs arasında anlamlı korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (16). Çapı <6 mm, Qp/Qs <1.5, sağ ventrikül yüklenmesi olmayan, interventriküler septum hareketleri normal, pulmoner arter basıncı <30 mmHg olan izole defektler küçük ASD; çapı >7 mm, Qp/Qs >1.5, sağ ventrikül yüklenmesi olan izole defektler orta-geniş ASD olarak nitelendirilirler (15).

Geniş defektlerde atriyumlar arasında basınç farkı izlenmez. ASD aracılığıyla sol-sağ şantlar geç sistol ve diyastolde oluşur. Şantın miktarı defektin boyutuna, pulmoner ve sistemik vasküler direnç yanında sağ ve sol ventrikülün kompliyansına bağlıdır. Sol ventrikül kompliyansını etkileyen hastalıklar sol-sağ şant miktarını artırır. Sol-sağ şantlar akciğer kan akımını artırarak sağ ventrikül volüm yüküne neden olur. Geniş şantlar pulmoner hipertansiyona (PH) neden olabilir (17-19).

Küçük defektler, yenidoğan ve çocukluk döneminde genellikle asemptomatik seyreder (20). Orta-geniş defektli hastalarda çocukluk döneminde çabuk yorulma şikayeti görülebilir. Çocuk büyüdükçe ve özellikle 2. dekatta egzersiz intoleransı daha dikkat çekici hale gelir. Süt çocukluğu döneminde kilo alamama, sık akciğer enfeksiyonu, takipne ve kalp yetersizliği bulguları hastaların %6-7'sinde rastlanılan bir durumdur (21).

Kalp muayenesinde ciddi volüm yüküne bağlı olarak sağ ventrikül aktivitesi alınır. Birinci kalp sesi (S1) normaldir. İkinci kalp sesinde (S2) solunum ile değişmeyen geniş çiftleşme bulunur, bu bulgu ASD'ye özgü olmakla beraber her zaman bulunmayabilir. Sağ ventrikül çıkış yolunda artmış akıma bağlı olarak sistolik üfürüm alınır. Geniş şantlarda triküspit kapakta diyastolik üfürüm alınabilir. PH gelişmesi ile S2'deki çiftleşme daralır ve P2'nin (Pulmoner kapak sesi) şiddeti artar. Şantın tersine dönmesi (Eisenmenger sendromu) sonucu siyanoz ve çomak parmak gelişir (22). Bu tipik dinleme bulguları orta-geniş şantlı hastalarda duyulur. Küçük ASD ve şant miktarı az olan hastalarda sabit çiftleşme duyulmayıp, sadece yumuşak

sistolik pulmoner akım üfürümü duyulabilir, bu durum masum üfürümden ayırt edilmelidir (23).

1.1.3.2. Sinüs venozus defekti

Vena kaval ar ile sağ pulmoner venleri ayıran atriyum duvarının gelişim bozukluğu sonucu olan bu defekt sıklıkla süperiyor vena kava, nadiren inferiyor vena kava ağzında yer alır (11, 24). Sinüs venozus defektleri hemen daima pulmoner venöz dönüş anomalisi ile birlikte, sağ pulmoner venlerin biri veya nadiren tümü sağ atriyuma veya vena kavaya açılırlar (15).

1.1.3.3. Ostiyum primum defekti

Bu defekt daima atriyoventriküler septal defekt (AVSD)'ler kompleksinin bir parçasıdır. Embriyolojik olarak AV septum ve endokardiyal yastıkların gelişmesinde bozukluk sonucu oluşan AVSD, tek AV kapak ve ortak AV bileşke ile karakterizedir. Endokardiyal yastıkların füzyon bozukluğu sonucu embriyolojik AV kanalda AV kapağın süperiyor ve inferiyor "bridging" yaprakçıkları oluşur. Parsiyel AVSD'de "bridging" yaprakçıkların birbirine sıkıca yapışması sonucu ortak AV bileşkede ayrı ayrı sağ ve sol AV kapaklar oluşur, ancak sol AV kapak tipik olarak 3 yaprakçıklıdır. "Bridging" yaprakçıklar inferiyorda ventriküler septumun kristasına, interventriküler şanta izin vermeyecek şekilde tutunurlar. Sol AV kapağın septuma tutunma yerinin daha aşağıda sağ AV kapakla aynı düzeyde olması ve AV septumun defektif oluşu nedeniyle oluşan yapı "primum ASD" adını alır. Defektin kenarlarını, posterosuperiyorda fossa ovalis ve septum primumdan gelişen atriyal septal dokular, anteroinferiyorda ventriküler septuma tutunan "bridging" yaprakçıklar yapar. AV node posteriyora kaymıştır. Üç yaprakçıklı sol AV kapakta, süperiyor ve inferiyor "bridging" yaprakçıklar arasında ventriküler septumun orta kesimine bakan açıklık kleft izlenimini verir ve sıklıkla buradan yetersizlik görülür (24-26).

1.1.3.4. Koroner sinüs defekti

Koroner sinüsün sağ atriyal orifisinin olması gereken yerde lokalize olan bu defekt, ASD'lerin en nadir tipidir. Genellikle sol atriyum tavanına açılan bir persistan sol süperiyor vena kava ile birlikte, Koroner sinüs sol atriyum arası defekt ("unroofed" koroner sinüs) vardır (11, 24, 26, 27).

1.1.4. Tanı

Elektrokardiyografi (EKG)'de tipik bulgu sağ aks sapması (ostiyum primum defektler hariç) ve V1'de rSR veya rsR' izlenmesidir. Sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir. Bazı olgularda PR mesafesi uzar. İnferiyor derivasyonlarda ters p dalgaları sinüs venosus tipi düşündürür. Aşırı sağ veya sol aks sapması primum ASD'yi düşündürür. Telekardiyografide sağ taraf boşluklarında genişleme, pulmoner arterde genişleme ve pulmoner vasküler yapılarda genişleme izlenir (22).

Tanı ekokardiyografi ile konur. Şantın yönü, yerleşimi ve büyüklüğü hakkında bilgi edinilir. Sağ taraf volüm yükünü gösteren genişlemiş sağ atrium ve ventrikül ASD varlığını düşündürür. Ostiyum sekundum ve primum defektler özellikle subkostal pencereden transtorasik yöntemle daha iyi değerlendirilir. Sinüs venozus defektleri görüntülemek daha güç olabilir, bu nedenle ek görüntüleme pencereleri gerekebilir (28, 29). Renkli Doppler ekokardiyografi ile ASD şantının genişliği ve yönü değerlendirilir. Doppler hızı yönünün akıma paralel olduğu subkostal kesitler renkli Doppler inceleme için de en uygun kesitlerdir. Tanı şüpheliyse şant büyüklüğü noninvaziv testlerle güvenilir olarak belirlenemez. Pulmoner damar hastalığı şüphesi varsa kardiyak kateterizasyon defektin varlığını doğrular, şant oranının ve pulmoner basıncın ölçülmesine olanak tanır (10).

1.1.5. Prognoz ve Tedavi

Çocuklarda spontan kapanmanın izlenebilmesi için 2-4 yaşına kadar beklenir. Adolesan ve yetişkinlerde ASD genellikle tanı konulur konulmaz kapatılır (22). Çocukluk döneminde hasta asemptomatik de olsa, Qp/Qs oranı >1.5, defekt çapı >7 mm, sağ ventrikül volüm yüklenmesi bulguları varsa, istirahatte veya egzersiz ile PH varsa ASD elektif koşullarda kapatılmalıdır (29). İnfantlarda ASD'nin kapatılmasının ana endikasyonu semptomlara yol açmasıdır (30). ASD kapatılması, perkutan transkateterizasyon veya açık kalp ameliyatı şeklinde yapılabilir (31).

1.2. Ventriküler Septal Defekt

1.2.1. Epidemiyoloji

Ventriküler septal defekt (VSD), ventriküler septumun herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilir. Bu defektler posteroinferiyor bir pozisyonda, triküspit kapağın septal yaprakçığının önündedir (10). Tüm kalp hastalıkları içinde en sık (%25-30) görülen konjenital kalp hastalığıdır. Perimembranöz tip en sık (%80)

görülen VSD tipidir (10, 32). Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. VSD genellikle izole olarak izlenmekle beraber kompleks konjenital kalp defektleri ile beraber izlenebilir. Defektler restriktif (sağ ventrikül basıncının sistemik basıncın yarısından daha az olduğu) veya non restriktif (sol-sağ ventrikül basınçlarında eşitlenme) olarak gruplara ayrılır (33).

1.2.2. Sınıflandırma

Ventriküler septum üç ana bölümde incelenir:

- Giriş (inlet)
- Çıkış (outlet)
- Trabeküler

Bunlar aort kapağının altındaki ufak membranöz septuma yaslanır. Musküler VSD'ler miyokard tarafından tamamen sınırlandırılır. Musküler VSD'ler trabeküler, outlet veya inlet yerleşimli olabilir. Membranöz VSD'ler sıklıkla inlet, outlet veya trabeküler dağılıma sahiptir ve kısmen bir AV kapak ile bir arteriyel kapağın yaprakçıkları arasında fibröz devamlılık ile sınırlanır (34).

1.2.2.1. Perimembranöz VSD

Aynı zamanda konoventriküler defektler olarak adlandırılır. En sık görülen izole VSD tipi olup (%80) membranöz septumda bulunur. Bu defektler genellikle septal bandın anterior ve posterior parçaları arasında, konal ve inlet septum arasında yerleşimlidir. Bu VSD'lerin özellikle büyükleri outlet, trabeküler ya da inlet septumlara doğru uzantı gösterebilir. Bu uzantıları sonucu komşu oldukları musküler septum ve yerleşim yerlerine göre sınıflandırılabilir (35):

- Perimembranöz inlet (Atriyoventriküler Kanal Tipi)
- Perimembranöz trabeküler
- Perimembranöz outlet

1.2.2.2. Musküler VSD

Tüm VSD'lerin %5-20'sini oluştururlar. Bu defektlerin tüm kenarları kas dokusundan oluşur ve musküler septumun herhangi bir kısmında yerleşmiş olabilirler. Sıklıkla birden fazla sayıdadırlar. Yerleşim yerine göre üç gruba ayrılır:

- Midmusküler (en sık görülen tipidir)
- Apikal musküler

- Anterior musküler (35).

1.2.3. Fiziopatoloji ve Klinik Bulgular

Küçük VSD'de, defekt çapı 0.5 cm^2 'den küçüktür. Sol ventrikül basıncı yüksek olduğu için şant soldan sağa doğrudur. Defekt küçük olduğundan soldan sağa şant azdır ve Qp/Qs 2'den azdır. Bu yüzden kalpte hipertrofi ve dilatasyon yoktur, pulmoner damar yatağı normaldir. Bu hastalarda kalp yetersizliği ve PH gelişmez. Bu yüzden hastanın hiçbir yakınması yoktur. Genellikle başka bir nedenle doktora gidildiğinde veya rutin muayene sırasında üfürüm duyulması ile tanı konulur. Tek klinik bulgu, sternum sol alt kenarında ve mezokardiyak odakta duyulan 3 ila 5/6 şiddetindeki haşın, pansistolik üfürümdür. Genellikle üfürüme trill de eşlik eder. Bazen küçük musküler VSD'lerde haşın üfürüm pansistolik gibi başlar, fakat sistolün tam ortasında aniden kesilebilir. Bunun nedeni sistol sırasında septumun da kasılması ve VSD'nin kapanmasıdır. Telekardiyografi ve EKG genellikle normaldir. Orta büyüklükte VSD'de defekt çapı $0.5-1 \text{ cm}^2$ arasındadır. Qp/Qs 2-3 arasındadır. Soldan sağa şant fazla olduğundan sol ventrikül yüklenmesi görülür. Ana pulmoner arter, sol atriyum, sol ventrikül genişler, ayrıca sol ventrikül hipertrofisi başlar. Pulmoner basınç hafif yükselmiştir. Hastada klinik bulgular mevcuttur. Çarpıntı, terleme, çabuk yorulma, pnömoni, bronşit ve bronkopnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları sık görülür ve kalp yetersizliği bulguları bulunabilir. Muayenede 3-4/6 haşın pansistolik üfürüme ek olarak mitral kan akımının artmasına sekonder, apekte middiyastolik rülman duyulur. Telekardiyografide hafif kardiomegali, akciğer damarlanmasında artış ve pulmoner konusta belirginleşme görülebilir. EKG'de ise sol aks deviasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi vardır. Büyük VSD'de defekt çapı 1 cm^2 'den büyüktür. Aşırı miktarlarda sol-sağ şant vardır. Qp/Qs 4 veya daha fazladır. Pulmoner arter, sol atriyum ve sol ventrikül çok genişlemiş, pulmoner basınç artmıştır. Tanı ve tedavide gecikme olursa hızla PH gelişir. Pulmoner direnç ve basınç giderek artar. Pulmoner basınç, sistemik basıncı geçince şant tersine döner ve geriye dönüşümsüz Eisenmenger sendromu gelişir. VSD gibi soldan sağa şanlı hastalarda, defekt büyük bile olsa yenidoğan döneminde semptom bulunmaz. Çünkü yenidoğanda fetal hayattaki gibi pulmoner vasküler direnç ve pulmoner basınç yüksek, dolayısı ile sağ ventrikül basıncı da yüksektir. Bu nedenle soldan sağa şant

azdır. Geniş defektli hastalarda pulmoner basınç ancak 4-6 hafta içinde normale düşer. Bu yüzden klinik bulguların ortaya çıkışı doğumdan 4-6 hafta sonra olur ve 4-6. haftadan itibaren hastalarda ağır kalp yetersizliği bulguları (takipne, takikardi, aşırı terleme, erken yorulma, kilo alamama), sık akciğer enfeksiyonu, ağlarken hafif siyanoz veya renkte koyulaşma gibi bulgular ortaya çıkar. Muayenede sol prekordiyum belirgin ve apekte sol ventrikül aktivitesi artmıştır. Dinlemekle 3-4/6 şiddetinde pansistolik üfürüm ve mitralde geçen kan hacmi arttığından apekte middiyastolik rülman duyulur ve ayrıca trill alınabilir. İkinci kalp sesi serttir (PH bulgusu). PH derecesi arttıkça her iki ventrikül basıncı giderek birbirine yaklaşır ve hatta eşitlenir. Bu durumda VSD'ye ait pansistolik üfürüm giderek pansistolik ve haşin niteliğini kaybeder. Kısa sistolik, yumuşak, düşük frekanslı bir hale gelir. Her iki ventrikül basıncı eşitlenince VSD üfürümü tamamen kaybolabilir. Yerine PH'a bağlı pulmoner ejeksiyon üfürümü ve erken diyastolik pulmoner yetersizlik üfürümü duyulur. S2 çok serttir. Telekardiyografide belirgin kardiyomegali, akciğer damarlanmasında belirgin artış ve pulmoner konusta aşırı belirginleşme vardır. EKG'de ise PH'un derecesine bağlı olarak biventriküler hipertrofi veya sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir. Eisenmenger sendromu gelişince kardiyomegali geriler. Pulmoner konus çok belirgindir ve akciğer damarlanması periferde azalmış, santral bölgelerde artmıştır (Budanmış ağaç görünümü). EKG'de sol ventrikül hipertrofisi vardır. PH arttıkça sağ ventrikül hipertrofisi de eklenerek biventriküler hipertrofi oluşur, ardından sağ aks deviyasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisine dönüşür (36).

1.2.4. Tanı

Kesin tanı ekokardiyografi ve kateterizasyon ile konulur. Ekokardiyografi ile defektin yeri, çapı, sayısı belirlenebilir. Ayrıca kalp odacıkları ve damarların çapları ölçülmekle sol-sağ şantın miktarı tahmin edilebilir. Renkli Doppler ile şant gösterilebilir. İlave defektler ve varsa kapak anormallikleri de görülebilir. "Pulse Doppler" ile defekt üzerinde gradient ölçülerek ventrikül basıncı ve varsa PH'un derecesi saptanabilir. (10, 37, 38). Kateterizasyon tanı amaçlı değil; ancak klinik bulgularla ekokardiyografi bulguları uymadığında veya pulmoner vasküler hastalık şüphesi olduğunda yapılır. Her kalp boşluğundan basınçlar ve oksijen saturasyonları alınarak, PH'un derecesi, şant miktarı, damar dirençleri ölçülür. İlave patolojiler

varsa araştırılır. Anjiyokardiyografi yapılarak defektin yeri, büyüklüğü belirlenir (37).

1.2.5. Prognoz ve Komplikasyon

Küçük VSD'lerin %30-50'si ilk bir yıl içinde olmak üzere toplam %75-80'i spontan kapanır. Orta ve büyük VSD'ler ise seyrek olarak kapanabilirler. Bununla birlikte küçülebilir ve klinik olarak önemsizleşebilirler. Küçük VSD'li çocuklarda (klinik bulgu yok, Qp/Qs <2 ve PH bulgusu yok ise) tedavi ve defektin kapatılması gerekmez. Olası komplikasyonlar için çocuk kardiyoloji ünitelerince izlenmeleri ve infektif endokardit için profilaksi almaları yeterlidir. Komplikasyon olarak vakaların %5'inde aort valv prolapsusu ve aort yetersizliği veya pulmoner infundibuler ve/veya subinfundibuler stenoz gelişebilir. Geniş VSD'li hastalarda sık akciğer enfeksiyonu atakları ve ağır kalp yetersizliği ile hasta kaybedilebilir veya önlem alınmazsa Eisenmenger sendromu gelişerek inoperabl duruma gelebilirler (10, 37, 38).

1.2.6. Tedavi

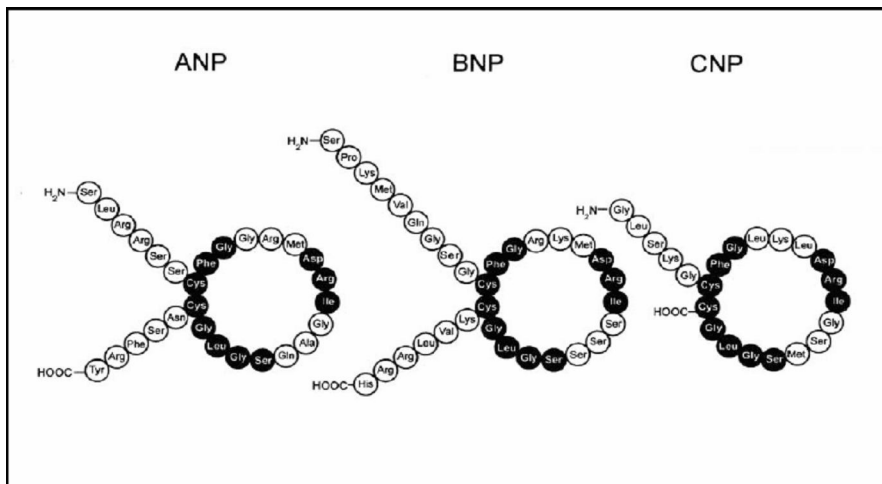
Küçük defektlerde aort valv prolapsusu ve aort yetersizliği gibi özel durumlar dışında ameliyat endikasyonu yoktur. Bu tip hastalara ameliyat gerekmediği anlatılmalı ve hiçbir kısıtlama olmaksızın normal yaşamını sürdürmesi belirtilmelidir. Sadece belli aralıklarla kontrol edilmeleri ve ağız/diş temizliği, dental ve cerrahi girişimlerde infektif endokarditten korunmak için antibiyotik kullanmaları önerilmelidir (39). Orta defektlerde ise kalp yetersizliği bulguları varsa kalp yetersizliği tedavisi ile yakın izlem gerekir. Defekt kapanmaz ve Qp/Qs >2 ise okul öncesi dönemde ameliyat önerilir. Zamanla Qp/Qs <2 olursa klinik izlem ve infektif endokardit profilaksisi yeterlidir. Büyük defektlerde, yoğun kalp yetersizliği tedavisi yapılır. Hasta medikal tedavi ile 6 ay veya 1 yaşın üzerine çıkarılmaya çalışılır, transkateterizasyon veya açık kalp ameliyatı ile VSD primer sütür veya yama ile kapatılır. Eğer kalp yetersizliği kontrol altına alınamazsa, PH gelişmişse, ağır büyüme gelişme geriliği varsa, sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle yaşamı tehlikeye giriyorsa, yaşına bakılmaksızın acilen ameliyat edilir. Eğer hasta prematüre, defekt birden fazla, hastanın klinik durumu açık kalp ameliyatını tolere edemeyecek kadar bozuk ise veya ilave defektler varsa, önce pulmoner artere bant konularak daraltılır ve sol-sağ şant azaltılır. Hasta 1 yaşını geçtikten sonra ise bant çıkarılır ve transkateter yolla defekt kapatılmaya çalışılır. Hastada Eisenmenger sendromu

gelişmişse VSD kapatılamaz. Medikal tedavi ile izlenir ve kalp-akciğer transplantasyonu planlanır. Cerrahi tedavinin sonuçları iyidir. Bazı hastalarda rezidüel defekt kalabilir, ritim bozukluğu ve tam AV blok gelişebilir (36). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve PH'a yol açmayan, Qp/Qs'in 1.5'dan küçük olduğu küçük VSD'li hastalarda cerrahi tedavi gerekemeyebilir. Aort yetmezliğine yol açmayan bu defektlerin ilerleyen yaşla beraber kapanma olasılığı yüksektir. Ancak aortik kapakta prolapsus yaparak aort yetmezliğine neden olan defektlerde gecikilmeden onarım gerekir. 10 yaşın üstündeki hastalarda kapanmamış küçük VSD'ler konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Bu hastalarda enfektif endokardit gelişimini önlemek amacı ile defekt kapatılabilirken, antibiyotik profilaksisi ile bu komplikasyonun gelişme riski de minimaldir (35).

1.3. Natriüretik Peptidler (NP)

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri ANP, BNP, CNP, DNP'dir. Prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için 'brain natriüretik peptid' olarak adlandırılır. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur.

Atrial natriüretik peptid, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşan disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil 1) (40).



Şekil 1. Halkasal Yapılı Natriüretik Peptitler

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen NP, prohormon olarak sentezlenir. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanları şeklinde bulunurlar (41).

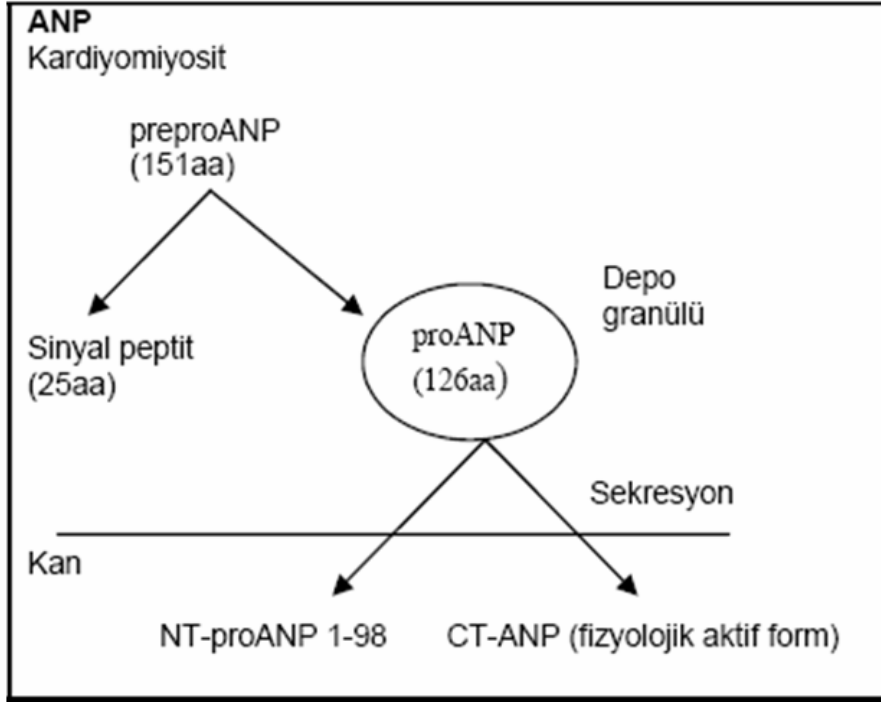
Tablo 1. Natriüretik peptitlerin özellikleri (41)

	ANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
Kromozomdaki yerleşim	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ct - ANP (28 AA) Nt - ANP (98 AA)	BNP (32 AA)	NT parçası (1-76) NT-proBNP (1-108)	CNP - 22 CNP - 53	İnsandaki DNP benzeri peptit
Aktif hormon	Endokrin / parakrin	Endokrin / parakrin	-	parakrin	Bilinmiyor
Oluşum	proANP'nin bölünmesi ile	proBNP'nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerden salınarak	proCNP'nin bölünmesi ile	Bilinmiyor
Yarı ömür	-	20 dak.	120 dak.	-	Bilinmiyor
Klirens Mekanizması	Nötral endopeptidaz Klirens Reseptörü NPR - C	Nötral endopeptidaz Klirens Reseptörü NPR - C	Renal klirens	Nötral endopeptidaz Klirens Reseptörü NPR - C	Bilinmiyor
KKY tanısı için üst sınır	Bilinmiyor	100 pg / ml	< 75yaş : 125 pg / ml > 75yaş : 450 pg / ml	-	-
Doku dağılımı	Kardiyak atriyum ve ventriküller	Kardiyak ventriküller	Kardiyak ventriküller	Beyin, over, uterus, testis, epididimis	Yılan venomu

1.3.1. Atrial Natriüretik Peptid

Atrial natriüretik peptid, kalp atriyumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptid hormondur (42). ANP granülleri sola göre sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atriyal appendikste daha fazladır (43). Normal insanda atriyal kas hücreleri içinde 126 aminoasitli bir prohormon olarak bulunan ANP, dolaşıma 28 aminoasitli olarak salınmaktadır. Plazmadaki ANP'nin moleküler ağırlığı 3085.5 dalton (44-46) ve normal insanda ortalama plazma ANP konsantrasyonu 65 ng/l'dir (47). Damar içi volüm artışı nedenli atriyum duvar geriminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyoepitidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere

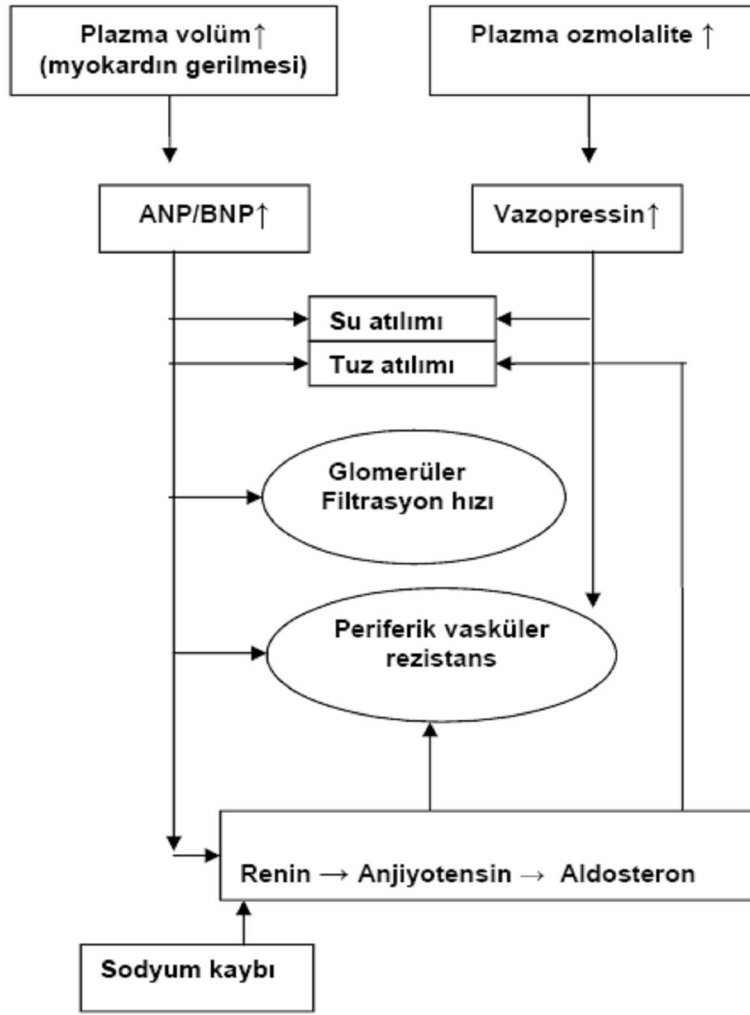
sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliği de ANP'nin antiparalel dimeri olan beta-ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (Şekil 2) (48).



Şekil 2. ANP' nin sentez, depo ve sekresyonu

1.3.1.1. Fizyoloji

Atrial natriüretik peptid ve BNP, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin antagonistleridir. Mineralokortikoidlerin ve tuzun uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vücut savunmasında önemli bir role sahiptirler. Kan basıncının, kan hacminin ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde büyük işlev görürler. NP'ler, vücudu fazla tuz ve su birikimine karşı savunurlar, vazokonstrüktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederken vasküler gevşemeyi aktive, sempatik durumu inhibe ederler. ANP üretiminin genetik kaybı veya natriüretik peptid reseptör-A (NPR-A) yıkımı, hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi ile sonuçlanır (49).



Şekil 3. Kardiyak NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri (50).

Adrenal, renal ve vasküler dokularda, ANP'ye yüksek afinite gösteren reseptörlerin bulunduğu tespit edilmiştir (51). ANP, hedef dokulardaki spesifik reseptörler yoluyla etki eder. ANP'nin reseptörlere bağlanmasıyla özellikle guanilat siklaz aktive olur. Siklik guanozin monofosfat (c-GMP) artar ve siklik adenozin monofosfat (c-AMP)'ta düşüşe yol açan adenilat siklaz inhibisyonu meydana gelir (52). NP'lerin tespit edilmiş üç reseptörü vardır (Natriüretik peptid reseptör (NPR)-A, B, C). ANP ve BNP, NPR-A'ya yüksek afinite ile bağlanırlar; fakat ANP, BNP'den 4-70 kat daha potenttir. CNP, NPR-B'ye yüksek afinite ile bağlanır. NPR-A mRNA'sı böbreklerde, adrenal bezde, kalpte ve az miktarda beyinde bulunur. Diğer taraftan CNP'nin bağlandığı NPR-B beyinde, hipotalamusta ve adrenal medullada bulunur. Vücut sıvı homeostazının santral regülasyonunu etkilediği düşünülmektedir

(53). Bu ikinci haberci sistemler hedef dokularda ANP'nin etkili olmasına yardımcı olmaktadır (47). ANP hiçbir hedef dokuda Na⁺/K-ATP'az (adenozin trifosfataz) aktivitesini değiştirmez (43).

1.3.1.2. ANP'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Atrial natriüretik peptid, konjestif kalp yetersizlikli hastalara verildiği zaman kardiyak output, kardiyak indeks, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve ejeksiyon hızında belirgin bir artışla birlikte sağ atriyum ve pulmoner arter basınçlarında düşüş meydana geldiği gösterilmiştir (53). Konjestif kalp yetmezliğinde ANP ve aldosteron, pulmoner wedge (kama) basınç, kardiyak indeks ve sistemik damar direncinde değişiklikler meydana getirir (54). Sol ventrikül end-diyastolik basınç (LVEDP) ve atriyal çapta artışın olduğu kardiyak dekompanseasyon durumlarında ANP sistemi kronik olarak aktive olur (55). Atriyal basınçta artışa sebep olan atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi gibi durumlarda ANP kanda yükselir (56, 57). ANP, direkt vazodilatör etkisi ile kalbin ön-yük ve ard-yükünü azaltarak, kalp yetmezliğinde aktive olmuş diğer nörohümorale vazokonstriktör sistemlerin etkisini dengelemeye çalışsa da, kalp yetmezliğinde tabloya hakim olan vazokonstriksiyondur. Bu nedenle, kalp yetmezliğinde anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin tedavide önemli bir yeri vardır.

1.3.2. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Brain natriüretik peptid, vücuttaki fazla su ve tuzun atılımını sağlayarak, su ve tuz dengesi ile kan basıncı dengesini sağlar. Damar genişleticiler gibi etkisi vardır. Bu etkisi renin- angiotensin sistemi ile dengelenir. Her iki sistem de vücudun su ve tuz dengesinin sağlanmasında rol oynar (59).

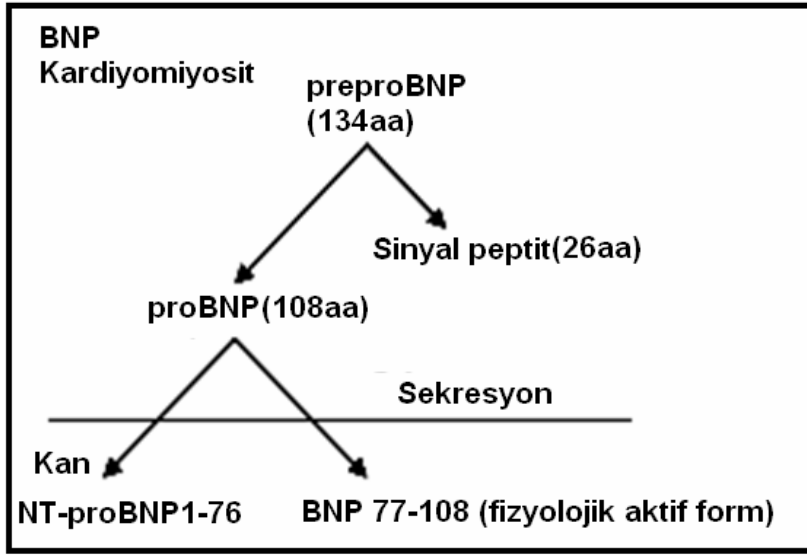
1.3.2.1. Moleküler Özellikleri

İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. mRNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünölen translate edilmemiş 3. bölgede dört adet AUUUAA tekrarlayan zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP öncü geninin posttranslasyonel işlenmesi ANP öncü geninden farklıdır. ANP regölasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde oluşurken, BNP regölasyonu gen ekspresyonu esnasında olur. BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde ani salınımlar ile üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün

C terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit içeren proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP dolaşımında bulunurlar. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (60).

1.3.2.2. BNP sekresyonu

Brain natriüretik peptidin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (61, 62). BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP, granüllerde depo edilir ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınır. PreproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (63). ProBNP, proANP'nin aksine sekretuar granüller içinde paketlenmez. ProBNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (64, 40). ProBNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılmasının, salgılanım sırasında mı olduğu yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır. NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (Şekil 4) (41).



Şekil 4. BNP' nin sentez ve sekresyonu

1.3.2.3. Natriüretik Peptid Reseptörleri

Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler aracılık eder. Transmembranöz yerleşim gösterirler. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcılarını c-GMP'tır. NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz, lizozomal degradasyon yoluyla NP yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinite yüksekliği sırasıyla ANP, BNP ve CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. NPR-C, NP'lerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmayan üçüncü reseptör tipidir. Dolaşımdan NP'lerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Böylece plazma NP konsantrasyonunda uygunsuz dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. NP'lerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir. NP'lerin bağlanmasından sonra, ligant-reseptör kompleksi internalize olur ve NP'ler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. NP'leri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ve beyinde bulunur (65). NP'lerin nötral endopeptidaz afiniteleri CNP > ANP > BNP şeklindedir. Bu durum BNP'nin

yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkımın, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olduğu düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, NT-proANP 1 saat, NT-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir (41).

1.3.2.4. BNP'nin etkileri

Natriüretik ve vazodilatör etkilere sahiptir. Atılımı yüksek oranda böbrekler ve karaciğerden gerçekleşir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunda, akut koroner sendromlarda, kapak hastalıklarında, pulmoner embolide ve KKH'da plazma BNP düzeyleri yükselmektedir. Kalp yetmezliğinin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi belirlemede önemlidir. Akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde, miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak önemlidir. Dekompanse kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan infüzyon şeklindeki preparatları ise pulmoner kapiller basınçta ve LVEDP'de azalma, kardiyak outputta artış oluşturarak semptomatik düzelmeye sağlamaktadır; ancak yaşam beklentisini artırdığı ispat edilmemiştir. Konu üzerindeki araştırmalar devam etmektedir (66).

ProBNP'nin aminoterminal bölgesinin 76 aminoasitlik kalıntısı NT-proBNP yakın zamanda tespit edilmiş ve kardiyak bozulma sonucu plazma seviyelerindeki artış gösterilmiştir. Normal hastalarda plazma seviyeleri BNP ile benzerken, kardiyak bozulma sonunda NT-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır. BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir marker olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda BNP gibi NT-proBNP'nin de ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventrikülün özellikle iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir göstergesi olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde biventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventriküler hasarlanmanın teşhisinde, tedavi planlanmasında ve takibinde, yüksek riskli grupların belirlenmesinde, mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (66).

Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstriksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu engelleyerek, toplayıcı kanalda da vazopressin'in

etkisini bloke ederek natriürez ve diürezini artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır (67). Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda altı dakikalık yürüyüş testinde, yürünen uzaklık ile pulmoner arter basıncı, ejeksiyon fraksiyonu ve BNP konsantrasyonları arasında anlamlı bir ters korelasyon olduğu gösterilmiştir. BNP, yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (68).

1.3.2.4. Rutin tanıda kullanılan ölçüm yöntemleri

Brain natriüretik peptid ve NT-prohormon ölçümü yapan, tam kan örneklerinde çalışılabilen birçok metot mevcuttur. Günümüzde bu metodların standardizasyonu gerçekleşmediğinden metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılık görülür. BNP ölçümü, konjestif kalp yetmezliği tanısında ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik bir belirteçdir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi, klinik kolaylık sağlar. <100 pg/ml düzeyindeki BNP, konjestif kalp yetmezliğinde yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bununla beraber BNP, akut dekompanse konjestif kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavi etkinliğinin belirlenmesinde kullanılır. Ani kardiyak ölüm tahmininde bağımsız ve güvenilir bir belirteçdir. Normal böbrek fonksiyonu varlığında, NT-proBNP'nin de konjestif kalp yetmezliğinde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak tanısall, ani kalp ölümünde prediktif ve akut koroner sendromda prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (63).

Atrial natriüretik peptid, EDTA'lı kanda oda sıcaklığında stabil değildir. Aprotinin eklenmesi, çok az etki oluşturur. Buna karşılık, NT-proANP EDTA'lı kanda birkaç gün dayanır. BNP ve NT-proBNP, EDTA'lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat, bazı yayınlara göre 2-3 gün stabil kalır. (69, 70) Bu nedenle BNP, NT-proANP ve NT-proBNP'nin invitro stabiliteleri (dayanıklılıkları) rutin klinik kullanım için uygundur. Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri ölçülen NP türü ve seçilen hasta grubuna göre değişmektedir. Kronik kalp

yetersizliği yönünden değerlendirilen hastalarda ölçülen serum NT-proBNP değerri 125 pg/ml altında olması durumunda kalp yetersizliği tanısı kuşkuludur ve yüksek olasılıkla kardiyak fonksiyon bozukluğu dışlanır (negatif tanısal değerri \geq % 97). NT-proBNP değerri 125 pg/ml üzerinde olması durumunda kardiyak fonksiyon bozukluğu düşünölmelidir (71, 72). 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 kuşkulunılır ve 1800 pg/ml üzerinde kalp yetersizliği tanısı kesinleşmektedir (73).

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. Önceki yapılan çalışmalarda bu test kullanılmıştır, ancak analiz zamanı 20 saat gibi uzun bir süre alır. 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Bayer Diagnostics) (74). FDA 2002 yılında BNP'nin N-terminal parçasını ölçümleyen yeni bir testi onaylamıştır (Elecsys® proBNP, Roche Diagnostics). Bu ölçüm sistemi ile NT-proBNP ölçümü yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ölçümü ile BNP ölçümü benzer sonuçlar vermiştir. BNP serumdan NPR-C ve endopeptitazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır. NT-proBNP 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'ye göre daha kullanışsız olmasıdır (74).

1.3.2.5. NP ölçümünde kan alma koşulları

Katekolamin ya da RAAS hormonlarının ölçümü için kan alımında uyulması gereken kurallar, natriüretik peptidler için de geçerlidir. Aynı hastadan alınan ardışık kan örneklerinde hasta hep aynı pozisyonda olmalıdır (yatar ya da oturur). Kan alımı standart sürede istirahat sonrası alınmalıdır, çünkü ANP egzersiz sonrası yükselir. Çalışmaların çoğunda kan alımı, yatar pozisyonda 10 dakikalık istirahat sonrasında gerçekleştirilmiştir. Gün içi farklılıklar düşünölerek, takip hastalarında kan örnekleri

günün aynı saatlerinde alınmalıdır. İlaç etkileşimleri yeterince bilinmemektedir. Ancak ACE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliğinde nörohormonal aktivasyonu baskılamaktadır (75).

1.3.2.6. BNP ve NT-proBNP arasındaki farklar

- NT-proBNP kan konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir
- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez
- NT-proBNP yarı ömrü daha uzundur
- NT-proBNP için daha az kan örneği gerekir ve oda sıcaklığında 3 gün stabil kalabilir

- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı daha fazladır
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP > BNP (2-10 kat)
- NT-proBNP, BNP'ye göre GFR'den daha fazla etkilenir
- BNP, EDTA'lı plazmada -20°C'de bir ay stabil kalır
- NT-proBNP, oda sıcaklığında EDTA'lı tam kanda 3 gün, plazmada 24 saat stabil kalır (75).

1.3.3. C Tipi Natriüretik Peptid (CNP)

Atrial natriüretik peptid ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epitel ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildedir ve 53 aminoasitlik CNP'den daha etkilidir. CNP'nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır (41).

1.3.4. Dendroaspis Natriüretik Peptid (DNP)

Dendroaspis natriüretik peptid, 38 aminoasitten oluşan en son bulunan natriüretik peptittir. Yeşil Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösterir. 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptit ile ortak, ancak N ve C-terminal bölgeleri farklı yapıdadır. DNP geni, gerek yılan gerekse memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın geçmişte, "DNP benzeri peptit" insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir. Ancak insandaki varlığı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, DNP'nin ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptit prekürsörü olduğunu ileri sürmektedirler (48, 64).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 28.11.2008 tarih ve 2008-2009/03 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra Ocak 2009-Haziran 2009 tarihleri arasında, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji kliniğinde gerçekleştirildi. Hasta aileleri, çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. NT-proBNP ölçümleri için gerekli finansal destek, Fırat Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ın 1758 nolu projesi ile sağlandı. NT-proBNP ölçümü, FÜTF Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığı (Sekundum ASD, VSD) olan 40 hasta ve kontrol grubu olarak masum üfürümü olan 20 çocuk alındı. Hastaların yaşları 15 gün ile 16 yaş arasında değişmekteydi. Çalışma üç grupta yapıldı:

Grup 1 (Kontrol grubu) : Kalpte üfürüm nedeniyle başvuran 20 çocuk

Grup 2: Sekundum ASD'li 20 hasta

Grup 3: VSD'li 20 hasta (11 perimembranöz, 9 müsküler tip)

Kontrol grubu olarak hastanemiz çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm nedeniyle başvuran 10 kız ve 10 erkek çocuk alındı. Bu hastaların böbrek, karaciğer ve endokrin sistem hastalığı gibi kronik hastalıkları yoktu. Böbrek fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Hastaların, elektrokardiyografik, telekardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri normaldi.

Atrial septal defekt ve ventriküler septal defektli hastalardan sağdan sola şant gelişenler ile operasyon yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Ailelerden izin alındıktan sonra 20 dakikalık istirahat periyodunu takiben, NT-proBNP ölçümü için hastalardan yatar pozisyonda 2.5 ml kan örneği alındı. Alınan kan örneği düz tüpe konulduktan sonra bekletilmeden 4000 devir/dk.'da 5 dakika süreyle santrifüj edilip serum elde edildi. Serum örneği, daha sonra NT-proBNP çalışılmak üzere -70 °C'de saklandı. Serum örneklerinin bu şekilde

saklanmasıyla NT-proBNP düzeyinin en fazla bir yıl stabil kaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (76).

Kontrol grubu hastalarından sadece ilk başvuru anında NT-proBNP düzeyi için kan örneği alındı.

2.3. Hasta Takibi

Hastalara eş zamanlı, GE Vivid pro7 Ekokardiyografi cihazı ile transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Atrial septal defekt ve ventriküler septal defektli hastaların standart ekokardiyografik değerlendirmeleri ile birlikte ölçülen defekt çapları kaydedildi. Hastalar ilk değerlendirmeden 6 ay sonra tekrar değerlendirildi. NT-proBNP için ikinci kez serum ayrıldı ve transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirmeleri yapıp, defekt çapları tekrar kaydedildi.

2.4. NT-proBNP Ölçümü

İlk başvuru anında ve 6 ay sonraki kontrolde alınan kan örnekleri bir saat içinde santrifüje edildikten sonra -70 °C'de saklanıp toplu olarak çalışıldı. NT-proBNP, Pathfast (Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc. Tokyo, JAPAN) cihazı ile elektrokemiluminesans immünoanaliz metodu ile NT-proBNP kiti kullanılarak ölçüldü. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve serum örneklerinin oda ısısına (+25°C) gelmesi beklendi. Üretici firmanın verdiği NT-proBNP referans aralığı 8.1-128.3 pg/ml idi.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için sürekli değişkenler, ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson testi uygulandı. ASD ve VSD grubunun tanı anında ve 6 ay sonraki kontrolde bakılan NT-proBNP değerleri ile defekt çapları, grup içi Paired Samples t-testi ile karşılaştırıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya sekundum ASD tanısı ile takip edilen 20 hasta, VSD tanısı ile izlenen 20 hasta alındı. Kontrol grubu kalpte masum üfürüm olarak değerlendirilen 20 çocuktan oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 15 gün ile 16 yıl arasındaydı. Grup I (kontrol grubu) 10 kız (%50) ve 10 erkek (%50) çocuktan oluşmakta idi. Grup II (ASD'li olgular) ve grup III (VSD'li olgular) hastalarının her ikisinde de 12 kız (%60) ve 8 erkek (%40) hasta bulunmaktaydı. Yaş ortalamaları Grup I'de 58.35 ay, Grup II'de 21.53 ay, Grup III'de 34.73 ay olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri

	Grup I (Kontrol grubu) (n=20)	Grup II (ASD) (n=20)	Grup III (VSD) (n=20)
Yaş (ortalama±SD) ay	58.35±45.50	21.53±33.88	34.73±35.60
Cinsiyet (Erkek/Kız)	10/10	12/8	12/8

SD: Standart deviasyon

Atrial septal defektli olgularda (Grup II) ilk ölçülen NT-proBNP düzeyi 180.36±11.14 pg/ml, ventriküler septal defektli olgularda (Grup III) 160.19±8.01 pg/ml, kontrol grubunda 102.04±8.23 pg/ml bulundu. Atrial septal defektli olgularda (Grup II) ilk ölçülen NT-proBNP düzeyleri ve kontrol grubunda ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 3). VSD'li olgularda ilk ölçülen NT-proBNP düzeyleri ve kontrol grubunda ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 3. Kontrol grubu ile Grup II'nin (ASD'li olgular) ilk alınan NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=20) (Grup I)	ASD'li olgular (n=20) (Grup II)	
NT-proBNP (pg/ml) ¹ Ort ± SD	102.04±8.23	180.36±11.14	P<0.001
(min-max)	(60.6-184)	(123-248)	

¹: ilk ölçülen NT-proBNP ortalama değeri

Ort : Ortalama

SD: Standart deviasyon

Tablo 4. Kontrol grubu ile Grup III'ün (VSD'li olgular) ilk alınan NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu	VSD'li olgular	
	(n=20) (Grup I)	(n=20) (Grup III)	
NT-proBNP(pg/ml) ¹ Ort ± SD	102.04±8.23	160.19±8.01	P<0.001
(min-max)	(60.6-184)	(98.9-216)	

¹: ilk ölçülen NT-proBNP ortalama değeri

Ort : Ortalama

SD: Standart deviasyon

Atrial septal defekt ve ventriküler septal defekt grubunun ilk ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). ASD ve VSD grubunda 6 ay izlemden sonra alınan NT-proBNP'nin ikinci değerleri sırasıyla 101, 78±12.18 pg/ml ve 147.84±16.03 pg/ml bulundu. Her iki grubun ikinci ölçülen NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$) (Tablo 5).

Atrial septal defekt grubunda ilk ölçülen ortalama defekt çapı 5.84±1.03 mm, 6 ay sonra ölçülen ortalama defekt çapı 3.86±1.03 mm bulundu. VSD grubunda ilk ölçülen defekt çapı 4.04±0.56 mm, 6 ay sonra ölçülen defekt çapı 3.20±0.73 mm bulundu (Tablo 5, Şekil 5).

Tablo 5. ASD ve VSD gruplarının NT-proBNP ve defekt çaplarının karşılaştırılması

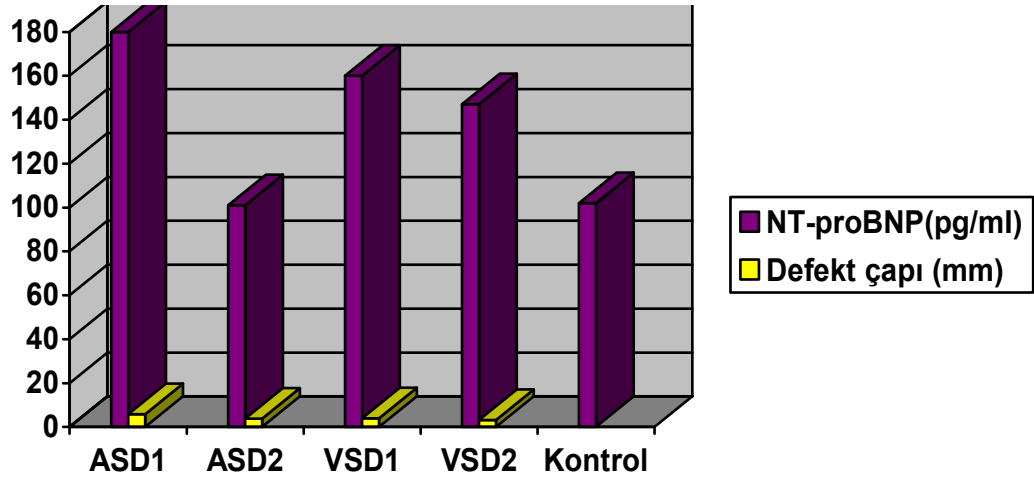
	ASD'li olgular	VSD'li olgular	
	(n=20) (Grup II)	(n=20) (Grup III)	
NT-proBNP(pg/ml) ¹ Ort ± SD	180.36±11.14	160.19±8.01	P>0.05
NT-proBNP(pg/ml) ² Ort ± SD	101.78±12.18	147.84±16.03	P<0.05
Defekt çapı a (mm) Ort ± SD	5.84±1.03	4.04±0.56	
Defekt çapı b (mm) Ort ± SD	3.86±1.03	3.20±0.73	

¹: ilk ölçülen NT-proBNP ortalama değeri

²: 6 ay sonra ölçülen ikinci NT-proBNP ortalama değeri

a: İlk ölçülen defekt çapı

b: İkinci ölçülen defekt çapı



Şekil 5. ASD, VSD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Atrial septal defekt grubunun tanı anında ve 6 ay sonraki kontrolde ölçülen NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Yine tanı anında ve 6 ay sonraki kontrolde ölçülen defekt çapları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 6).

Ventriküler septal defekt grubunun tanı anında ve 6 ay sonraki kontrolde ölçülen NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Aynı şekilde defekt çapları da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. ASD ve VSD grubunun defekt çapları ile NT-proBNP düzeyi arasındaki grup içi karşılaştırmalar

	NT-proBNP ¹ (pg/ml) (x) Ort ± SD	NT-proBNP ² (pg/ml) (y) Ort ± SD	Defekt çapı-a (mm) (z) Ort ± SD	Defekt çapı-b (mm) (t) Ort ± SD	P<0.05
VSD grubu (n=20)	160.19±8.01	147.84±16.03	4.04±0.56	3.20±0.73	
ASD grubu (n=20)	180.36±11.14	101.78±12.18	5.84±1.03	3.86±1.03	x-y z-t

¹: ilk ölçülen NT-proBNP ortalama değeri

²: 6 ay sonra ölçülen ikinci NT-proBNP ortalama değeri

a: İlk ölçülen defekt çapı

b: 6 ay sonra ölçülen defekt çapı

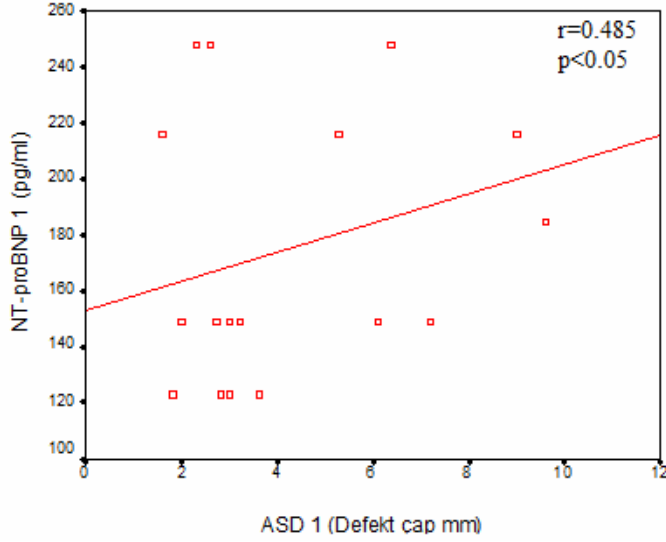
x: NT-proBNP¹

y: NT-pro BNP²

z: Defekt çapı-a

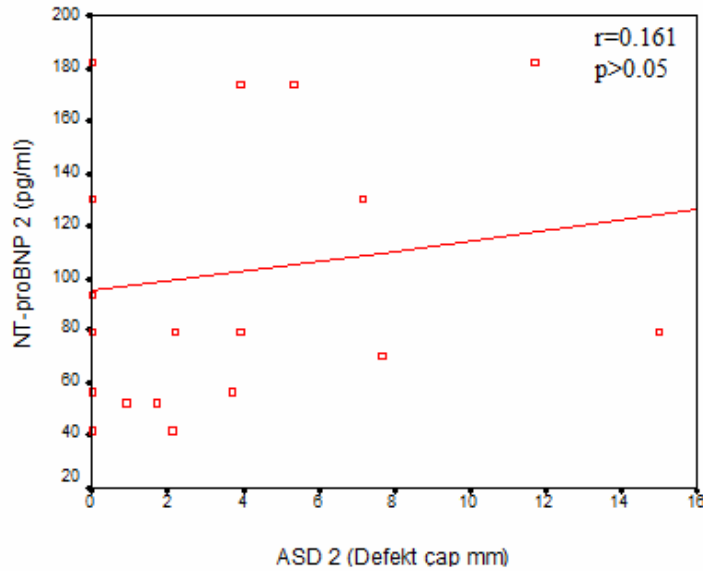
t: Defekt çapı-b

Atrial septal defekt grubunun ilk ölçülen defekt çapının büyüklüğü ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.485$, $p<0.05$) (Şekil 6).



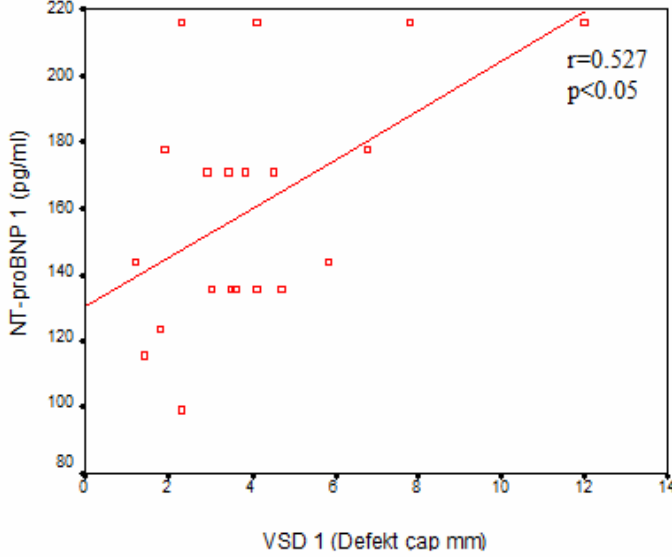
Şekil 6. ASD'li olguların ilk ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki

Atrial septal defekt grubunun ikinci ölçülen defekt çapı ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.161$, $p>0.05$) (Şekil 7).



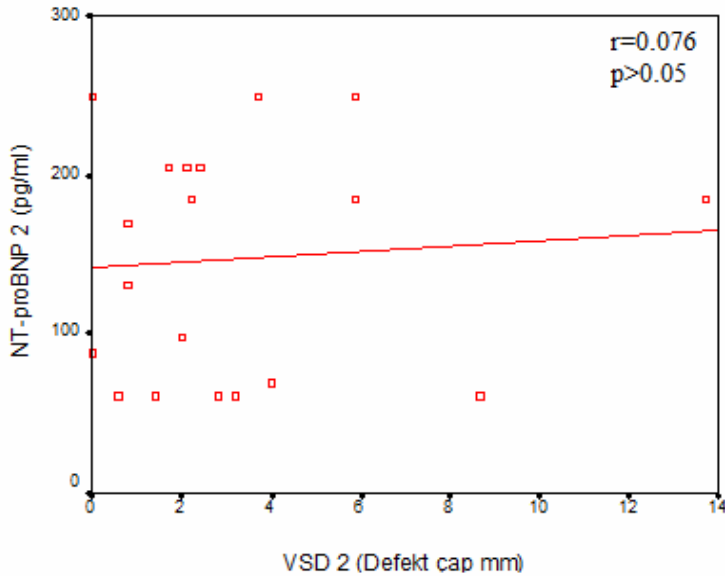
Şekil 7. ASD'li olguların ikinci ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki

Ventriküler septal defekt grubunun ilk ölçülen defekt çapı ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.527$, $p<0.05$) (Şekil 8).



Şekil 8. VSD'li olguların ilk ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki

Ventriküler septal defekt grubunun ikinci ölçülen defekt çapı ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.076$, $p>0.05$) (Şekil 9).



Şekil 9. VSD'li olguların ikinci ölçülen NT-proBNP düzeyi ve defekt çapı arasındaki ilişki

Atrial septal defektli olgularımızdan sadece bir olguda altı aylık izlem sonunda defekt çapında 2.1 mm artış olduğu saptandı. Aynı olguda defekt çapındaki artışa paralel olarak NT-proBNP düzeyinde 185 pg/ml'den 350 pg/ml olacak şekilde bir artma olduğu tespit edildi.

Ventriküler septal defektli olgularımızdan ise altı aylık izlem sonunda  hastanın defekt çapında 1 mm artış olduğu, NT-proBNP düzeylerinin de sırasıyla 171 pg/ml'den 321 pg/ml, 27.1 pg/ml'den 60.4 pg/ml, 312 pg/ml'den 450 pg/ml olacak şekilde artma olduğu tespit edildi. Bir hastanın defekt çapında ise 1.9 mm artma olduğu ve buna paralel olarak da NT-proBNP düzeyinin 496 pg/ml'den 554 pg/ml olacak şekilde arttığı saptandı.

4. TARTIŞMA

Brain natriüretik peptid, konjestif kalp yetmezliğinde ventrikül duvar geriliminin artması durumunda, ventriküler hacim ve/veya basınç fazlalığında ventriküllerden salınan bir polipeptittir. Klinik tablonun şiddeti ile düzeyinin orantılı olarak yükseldiği bilinmektedir. Bu yüzden tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir indikatör olarak nitelendirilmiştir. NT-proBNP, proBNP'den BNP ile birlikte salınan bir moleküldür. Sol ventrikül disfonksiyonu ve klinik tablonun şiddeti ile doğru orantılı olarak düzeyinin yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çocuklarda kalp yetmezliği semptomlarının nonspesifik olduğu bilinmektedir. NT-proBNP ölçümü çocuklarda kalp yetmezliğinin erken teşhisi, tedavi izlemi ve prognozu konusunda hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olarak tıp dünyasında yerini almıştır (77).

Çalışmamızda sol-sağ şanta neden olan ASD ve VSD'li hastalarda NT-proBNP düzeylerine bakıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NT-proBNP düzeyinin ASD ve VSD'li grupta daha yüksek olduğu tespit edildi.

Kunii ve ark. (78), volüm yükü olan konjenital kalp hastalarında (ASD, VSD, PDA) plazma BNP seviyelerini araştırmışlardır. VSD ve PDA'lı hastalarda BNP düzeyinin Qp/Qs oranı, sol ventrikül diyastol sonu volümü ile korele olduğu tespit edilmiştir. ASD'li hastalarda BNP düzeyinin, Qp/Qs oranı ve sağ ventrikül diyastol sonu volümü ile korele olduğu tespit edilmiş, ASD, VSD, PDA'lı hastalarda BNP düzeylerinin hastalığın şiddeti ile korele olduğu bulunmuştur. Özellikle VSD'li hastalarda BNP düzeyinin cerrahi endikasyonun belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Lercher ve ark.'nın (79) yaptığı ASD ve VSD'li hastaları da içeren bir çalışmada, kalp hastalığı olan, yaşları 1 ay-3 yaş arasındaki 142 çocukta NT-proBNP düzeyinin kalp hastalığı olmayan çocuklara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Mir ve ark. (80) yaptıkları çalışmada, VSD'li hastaların da olduğu konjenital kalp hastalığı olan 31 çocuk hastada konjestif kalp yetmezliği semptomları ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, NT-proBNP düzeyi ile konjestif kalp yetmezliği semptomları arasında pozitif bir korelasyon, ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Koch ve ark. (81), konjestif kalp yetmezliği semptomları olmayan konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda BNP düzeylerini araştırmışlar, çalışma sonucunda sol-sağ şanlı lezyonu olanlarda BNP düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. BNP konsantrasyonu ile şant volümü arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı hastalarda BNP düzeyinin arttığı bulunmuştur. Bu bulgu BNP'nin ventriküler miyositlerden volüm ve basınç yüküne cevap olarak salındığını göstermesi açısından önemlidir. Nir ve ark. (82) sol-sağ şantın fazla olduğu kardiyak defektli çocuklarda NT-proBNP düzeyinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Eerola ve ark. (83) yaptıkları çalışmada, volüm ve basınç yüklenmesi olan ASD, PDA ve aort koarktasyonlu hastalar değerlendirilmiş. ASD ve PDA'da NT-proANP ve NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. ASD çapı ile NT-proBNP düzeyi korele bulunmuş, Natriüretik peptid düzeylerinin semptomatik hastalarda asemptomatik olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Geiger ve ark. (84) sol-sağ şanlı hastalar (ASD, VSD, PDA) ve sağ kalp lezyonu (pulmoner stenoz, triküspit kapak yetmezliği, PH) olan hastalar ile kardiyak hastalığı olmayan, ancak gastrointestinal, solunum veya santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalar arasında NT-proBNP düzeyini karşılaştırmışlardır. Konjenital kalp hastalığı olanlarda daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve NT-proBNP düzeyinin kalp hastalığı tanısında yardımcı bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ASD ve VSD grubunun birinci kan örneklerinde her iki grup arasında NT-proBNP düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken, 6 ay sonra alınan ikinci kan örneklerinde ASD grubundaki NT-proBNP düzeyinin VSD grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Atrial septal defektli hastaların 6 aylık izlemde ölçülen defekt çapındaki küçülme oranının VSD'li hastalara göre daha fazla olması nedeniyle sol-sağ şantın azaldığı ve dolayısıyla NT-proBNP düzeyinin ASD'li grupta daha fazla azaldığı düşünüldü.

Ozhan ve ark.'nın (85) yaptığı bir çalışmada yaşları 1-562 hafta arasında olan ASD veya VSD tanılı 35 çocuk hasta incelenmiştir. EKO ile Qp/Qs oranı ölçülerek şant miktarları belirlenmiş, Qp/Qs oranı dolayısıyla sol-sağ şantı büyük olan

hastalarda BNP düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da defekt çapı büyük olan hastalarımızda NT-proBNP düzeyinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ASD'li hastalarda altı ay ara ile bakılan defekt çaplarında belirgin küçülme saptandı, NT-proBNP düzeylerinin de buna paralel olarak azaldığı saptandı. Sadece bir hastada defekt çapının arttığı ve buna paralel olarak da NT-proBNP düzeyinde artma olduğu tespit edilmiştir.

Schoen ve ark.'nın (86) yaptığı benzer bir çalışmada ASD'li hastalarda bir yıl ara ile bakılan NT-proBNP düzeyinde ASD'nin kapanması sonrasında belirgin azalma tespit edilmiş, NT-proBNP düzeyi ile sağ ventrikül diyastol sonu volümü ve sol-sağ şant miktarı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Mainwaring ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada ise VSD'li 2 ay-15 yaş arasındaki çocukların defekt kapatılma operasyonu öncesinde ve operasyon sonrası 1, 24, 48 ve 72. saatlerde BNP düzeylerine bakılmış, operasyon öncesi BNP ve Qp/Qs arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Operasyon sonrası BNP düzeylerinin operasyon öncesi değerlere göre ilk 48 saatte artma eğiliminde olduğu sonra giderek azaldığı bulunmuştur. Bu durumun, ventrikülde operasyon sırasında oluşan diastolik disfonksiyon veya dolaşımdaki bazı mediatörlerin etkisiyle olabileceği düşünülmüş, ancak kesin patofizyoloji açıklanamamıştır.

Holmgren ve ark.(88) yaptıkları çalışmada, sol ventrikül volüm yüklenmesi (VSD, PDA), sağ ventrikül volüm yüklenmesi (ASD, parsiyel anormal venöz dönüş), sol ventrikül basınç artışı (aort koarktasyonu ve darlığı) ve sağ ventrikül basınç artışı (pulmoner stenoz) şeklinde gruplandıkları toplam 61 çocuk hastada ANP ve BNP düzeylerine bakmışlardır. VSD ve PDA'lı grupta ANP ve BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlar, ASD grubuyla karşılaştırıldığında, VSD ve PDA'lı hastalarda sol-sağ şantın ve Qp/Qs oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada volüm yükü olan gruplarda basınç yükü olanlara göre NP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Mir ve ark.'nın (89) yaptığı benzer bir çalışmada da ASD'li hastaları da içeren sağ ventrikül volüm yükü olan hastalarda BNP düzeylerinin volüm yükü ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda da sol-sağ şant nedeniyle volüm yükü oluşturan ASD ve VSD hastalarımızda NT-proBNP düzeyi yüksek bulundu.

Ventriküler septal defektte şantın miktarı, defekt çapının büyüklüğü ve pulmoner damar direncinin derecesi tarafından belirlenir (38, 90). Atrial septal defektte şantın miktarı, defekt çapının büyüklüğü, sağ ve sol ventrikül kompliyansları, pulmoner ve sistemik damar yataklarının dirençleri ile ilişkilidir (90). Defekt çapının büyük olması sol-sağ şantı artırıp kalp yetmezliği oluşma riskini artıracaktır. Çalışmamızda defekt çapı ve NT-proBNP düzeyi arasında pozitif ilişki tespit edildi.

Wu ve ark.'nın (91) yaptığı bir çalışmada, 2 ay-2 yaş arasındaki 51 VSD'li hasta, kalp yetmezliği olmayan, orta ve ağır şiddette kalp yetmezliği olan şeklinde gruplandırılmış ve NT-proBNP düzeylerine bakılmıştır. Kalp yetmezliği şiddetine göre NT-proBNP düzeylerinin arttığı bulunmuştur. NT-proBNP düzeyine göre VSD'li hastalarda kardiyak fonksiyonun değerlendirilebileceği belirtilmiştir.

Taşkesen ve ark. (92), akut poststreptokoksik glomerulonefrit tanılı 28 çocukta baktıkları NT-proBNP düzeylerini kontrol grubuna göre çok yüksek bulmuşlar. Bu sonucun, ödem ve sol ventrikül volüm yüklenmesi nedeniyle olduğunu açıklamışlardır.

Zhang ve ark. (93), konjenital kalp hastalığı olan 71 çocuğu konjestif kalp yetmezliği olan ve olmayan şeklinde gruplandırmışlar, BNP ve NT-proBNP düzeylerini ölçmüşlerdir. Her iki grupta ölçülen BNP ve NT-proBNP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş, konjestif kalp yetmezliği olan grupta daha yüksek saptanmıştır.

Suda ve ark.'nın (94) yaptığı bir çalışmada, VSD tanılı 59 çocuk hastada ANP ve BNP düzeylerine bakılmıştır. Defekt çapı büyük olanlarda pulmoner arter basıncını daha yüksek bulmuşlardır. Bununla korele olarak da ANP ve BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamız sonucunda, soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda NT-proBNP düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, takipler sırasında defekt çapındaki küçülme oranı ile paralel olarak NT-proBNP düzeyinin azaldığı görüldü. Soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıklı çocukların izleminde ekokardiyografik değerlendirmeye ek olarak soldan sağa şantın oranının belirlenmesinde NT-proBNP düzeyinin ölçülmesinin de faydalı olacağı kanaatindeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Han B, Hasin Y. Cardiovascular effect of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin 1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 41-52.
2. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-321.
3. Hosada K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-1156.
4. Koller K, Goeddel D. Molecular biology of natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
5. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 29-36.
6. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.
7. Özyay B, Ketenci B, Günay R, Çimen S, Demirtaş M. Atriyal Septal Defekt: Dünü, Bugünü, Yarını. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2007; 38: 172-175.
8. Arthur E, Baue MD. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Appleton and Lange* 1996; 67: 1115-1120.
9. Šamánek M. Children with congenital heart disease: probability of natural survival. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 152-158.
10. Bernstein D. The Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ. (editors) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2007: 1883-1891.
11. Porter CJ, Feldt RH, Edwards WD, Seward JB, Schaff HV. Atrial Septal Defects. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (editors). *Moss and*

- Adams' Heart disease in infants, children and adolescents: including the fetus and young adult. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 603-617.
12. Bourdillon PD, Foale RA, Somerville J. Persistent left superior vena cava with coronary sinus and left atrial connections. *Eur J Cardiol* 1980; 11: 227-234.
 13. Vick GW, Titus JL. Defects of the Atrial Septum Including the Atrioventricular Canal. In: Garson A Jr, Bricker JT, McNamara DG (editors). *The science and practice of pediatric cardiology*. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1990: 1023-1054.
 14. Cumming GR. Functional closure of atrial septal defects. *Am J Cardiol* 1968; 22: 888-892.
 15. Saylam GS. Atrial Septal Defekt. *T Klin Kardioloji* 2003; 16: 220-236.
 16. Fuse S, Tomita H, Hatakeyama K, Kubo N, Abe N. Effect of size of a secundum atrial septal defect on shunt volume. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1447-1450.
 17. Metcalfe K, Rucka AK, Smoot L. Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 955-963.
 18. Schott JJ, Benson DW, Basson CT. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX 2-5. *Science* 1998; 281: 32-34.
 19. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB, Roehl SL, Kensey RC. Prostaglandin E1 in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. *Circulation* 1981; 64: 899-905.
 20. Park MK, George R. *Specific Congenital Heart Defects. Pediatric Cardiology for Practitioners*. 4th edition, St. Louis: Mosby, 2002: 34-51
 21. Cockerham JT, Martin TC, Gutierrez FR, Hartmann AF, Goldring D, Strauss AW. Spontaneous closure of secundum atrial septal defect in infants and young children. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1267-1271.
 22. Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 3th edition, Chapter 30 Congenital Heart Disease 1996: 503-505.
 23. Reynolds JL. An audible shunt murmur in atrial septal defect. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 318-319.

24. Ho SY, McCarthy KP, Josen M, Rigby ML. Anatomic echocardiographic correlates: an introduction to normal and congenitally malformed hearts. *Heart* 2001; 86: 3-11.
25. Feldt RH, Edwards WD, Porter CJ, Dearani JA, Seward JB, Puga FJ. Atrioventricular Septal Defects. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (editors). *Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 618-635.
26. Martins JDF, Anderson RH. The anatomy of interatrial communications- what does the interventionist need to know? *Cardiol Young* 2000; 10: 464-473.
27. Lei MH, Chang CI, Lo CY, Kuan P, Lien WP. Coronary sinus septal defect mimicking left atrial membrane. *Am Heart J* 1994; 127: 1621-1624.
28. Muhler EG, Engelhardt W, Von Bernuth G. Detection of sinus venosus atrial septal defect by two-dimensional echocardiography. *Eur Heart J* 1992; 13: 453-456.
29. Oelberg DA, Marcotte F, Kreisman H, Wolkove N, Langleben D. Evaluation of right ventricular systolic pressure during incremental exercise by Doppler echocardiography in adults with atrial septal defect. *Chest* 1998; 113: 1459-1465.
30. Aldo R, Castaneda MD. *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant*. WB Saunders Company 1994; 8: 143-155.
31. Cowley CG, Lloyd TR, Bove EL, Gaffney D, Dietrich M, Rocchini AP. Comparison of results of closure of secundum atrial septal defect by surgery versus Amplatzer septal occluder. *Am J Cardiol* 2001; 88: 589-591.
32. McDaniel NL, Gutgesell HP. Ventricular septal defect. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (editors). *Heart disease in infants, children and adolescents*. 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 636-651.

33. Soto B, Ceballos R, Kirklin J. Ventricular septal defects: a surgical viewpoint. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1291-1297.
34. Perloff J. Ventricular Septal Defect. In: *the clinical recognition of congenital heart disease*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999: 467-489.
35. Uysalel MA. Ventriküler Septal Defekt. *T Klin J Cardiol* 2003; 16: 237-247.
36. Çil E. Ventriküler Septal Defekt. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 80-82.
37. Freedom RM. Tetralogy of fallot and pulmonary atresia and ventricular septal defect. In: Freedom RM, Mawson JB, Yoo SJ, Benson LN (editors). *Textbook of Angiocardiography*. Armonk: Futura Publishing Co, 1997: 493-533.
38. Gumbiner CH, Takao A. Ventricular septal defect. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (editors). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998: 1119-1140.
39. Barreira JL, Baptista MJ, Moreira J, Azevedo A, Areias JC. Understanding of endocarditis risk improves compliance with prophylaxis. *Rev Port Cardiol* 2002; 21: 939-951.
40. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
41. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
42. Sterzel R, Luft C, Lang E. Effects of atrial natriuretic factor in rats with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 63-68.
43. Genes J. Atrial natriuretic factor. *Circulation* 1987; 75 (Suppl.1): 1-118.
44. Saxenhofer L, Gnadinger M. Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure. *Kidney Int* 1987; 32: 554.
45. Strom T, VVeil J. Platelet receptors for atrial natriuretic peptide in man. *Life Sciences* 1987; 40: 769-773.

46. Imada T, Takayanagi R. Identification of a peptidase which processes atrial natriuretic factor precursor to its active form with 28 amino acid residues in particulate fractions of rat atrial homogenate. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 143: 587-592.
47. Pai S, Cutler R. Atrial natriuretic peptide A. *Dialysis Transplantation* 1988; 17: 190-191.
48. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Gianness D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
49. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995; 378: 65-68.
50. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
51. De Lean A, Racz K. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984; 115: 1636-1638.
52. San A, Selçuk NY. Atrial Natriüretik Peptid. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1993; 1: 1-6.
53. Koller K, Goeddel D. Molecular biology of natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
54. Cody J, Atlas A, Laragh J. Atrial natriuretic factor in normal subjects and 1 heart Failure Patients. *J Clin Invest* 1986; 78: 1362.
55. Mendel R, Plefler I, Ortola F. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) is elevated in rats with myocardial infarction and failure independent of sodium intake. *Kidney Int* 1987; 31: 2709-2711.
56. Ackermann M. Atrial natriuretic peptide localization in the Human Heart. *JAMA* 1986; 256: 1048-1049.

57. Miller W, Edvards B, Zimmerman R. Dissociation between atrial natriuretic factor and renal sodium excretion in response to tachycardia in the dog. *Kidney Int* 1987; 31: 280-281.
58. Semizel E, Bostan ÖM, Çil E. Konjestif Kalp Yetmezliği. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 140-145.
59. Taemura G, Fujifars H, Horike K. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989; 80: 1137-1147.
60. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135: 561-576.
61. Yasue H, Yashimura M, Sumida H. Localiztion and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patiens with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
62. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
63. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
64. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl 1): 46-51.
65. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriüretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
66. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.

67. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-1139.
68. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243-251.
69. Omland T, Persson A, O'Brien R, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-2914.
70. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction-comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NTproBNP). *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 159-163.
71. Gustafsson F, Badskjær J, Stensgaard HF, Poulsen AH, Hildebrandt P. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003; 3: 141-146.
72. Al-Barjas M, Nair D, Ayrton P, Morris R, Davar J. How can the role of N-terminal pro B natriuretic peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? *Eur J Heart Failure* 2004; 3: 223-224
73. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
74. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-769.
75. Özden RB. Akut Koroner Sendromda NT-proBNP'nin Yeri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, 2005.*
76. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal

- proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 942-944.
77. Hasçelik Ş. Çocukluk Çağı Kalp Yetmezliği Olgularında NT-proBNP Ölçümü. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2004.
78. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 191-197.
79. Lercher AH, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E, et al. Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem* 2006; 52: 1415-1419.
80. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110: 76-77
81. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 861-866
82. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004; 93: 603-607.
83. Eerola A, Jokinen E, Pihkala JI. Serum levels of natriuretic peptides in children with various types of loading conditions. *Scand Cardiovasc J* 2008; 1: 1-7.
84. Geiger R, Lercher AH, Url C, Schweigmann U, Puschendorf B, Sommer R, et al. NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol* 2007; 123: 63-65.

85. Ozhan H, Albayrak S, Uzun H, Ordu S, Kaya A, Yazıcı M. Correlation of B-type natriuretic peptide with shunt severity in patients with atrial or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 272-275.
86. Schoen SP, Zimmermann T, Kittner T, Braun MU, Fuhrmann J, Schmeisser A, Strasser RH. NT-proBNP correlates with right heart haemodynamic parameters and volumes in patients with atrial septal defects. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 660-666.
87. Mainwaring RD, Parise C, Wright SB, Juris AL, Ahtel RA, Fallah H. Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 2066-2069.
88. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 263-269.
89. Mir TS, Falkenberg J, Friedrich B, Gottschalk U, Lê TP, Laer S, Weil J. Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 396-401.
90. Tutar E: Soldan sağa geçişli doğuştan kalp hastalıkları. Cin Ş (editor). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. 3. Baskı, Ankara: Antıp matbaacılık, 2004;455-460.
91. Wu YR, Chen SB, Huang MR, Zhang YQ, Sun K, Chen S. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005; 43: 161-164.
92. Taşkesen M, Taşkesen T, Katar S, Karadere A, Taş MA. Elevated plazma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med* 2009; 217: 295-298.
93. Zhang SR, Zhang YH, Xu Q, Qiu HX, Chen Q. Values of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluation of cardiac

function in children with congenital heart disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009; 11: 429-432.

94. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003; 45: 249-254.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım ve 2003 yılında mezun oldum. 2004 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2004 yılı Haziran ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitime devam etmekteyim.