

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**N-TERMİNAL-PROBRAIN NATRİÜRETİK PEPTİT
DÜZEYLERİNİN KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ VE
AKCİĞER KAYNAKLI SOLUNUM SIKINTISI OLAN İNFANT
VE ÇOCUKLARIN
TANI VE İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ**

Dr. Melike SEZĐİN EVİM

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**N-TERMİNAL-PROBRAIN NATRİÜRETİK PEPTİT
DÜZEYLERİNİN KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ VE
AKCİĞER KAYNAKLI SOLUNUM SIKINTISI OLAN İNFANT
VE ÇOCUKLARIN
TANI VE İZLEMİNDEKİ ÖNEMİ**

Dr. Melike SEZGİN EVİM

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Birsen UÇAR

ESKİŞEHİR

2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Melike SEZGİN EVİM'e ait "N-terminal-probrain natriüretik peptit düzeylerinin konjestif kalp yetersizliği ve akciğer kaynaklı solunum sıkıntısı olan infant ve çocukların tanı ve izlemindeki önemi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:14.11.2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Abdülkadir KOÇAK Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özcan BÖR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Birsen UÇAR'a, görüşlerinden yararlandığım Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ ve Prof. Dr. Abdülkadir KOÇAK'a istatistiksel analizler için yardımcı olan Yrd. Doő. Dr. Cengiz BAL'a, projemize destek veren Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri Komisyonu'na teşekkür ederim.

ÖZET

Evim Sezgin, M. N-terminal probrain natriüretik peptit düzeylerinin konjestif kalp yetersizliği ve akciğer kaynaklı solunum sıkıntısı olan infant ve çocukların tanı ve izlemindeki önemi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Solunum sıkıntısı (dispne) hem kalp yetersizliğinin hem de akciğer hastalıklarının bir bulgusudur. Tedavisi birbirinden farklı olan bu iki durumun ayırımının hızla yapılması çok önemlidir. Kardiyak bir hormon olan N-terminal pro-brain natriüretik peptidin (NT-proBNP) erişkinlerde dispnenin kardiyak nedenlerinin akciğerle ilgili nedenlerinden ayırımında kullanılması ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, çocuklarda yapılmış çalışmalar son derece azdır. Bu çalışmanın amacı; solunum sıkıntısı ile başvuran çocuklarda NT-proBNP'nin kalp yetersizliği ile akciğer kaynaklı solunum sıkıntısının ayırımında, kalp yetersizliği olan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve akciğer hastalıklarının kalp yetersizliği ile komplike olup olmadığının belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Kasım 2005-Mayıs 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine solunum sıkıntısı ile başvuran, yaşları 1 ay-17.5 yıl arasında değişen toplam 76 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 41'inde konjestif kalp yetersizliği, 35'inde ise akciğer hastalıklarına bağlı solunum sıkıntısı bulguları vardı. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların 25'inde kalp yetersizliği kalp hastalığına, 16 hastada ise akciğer hastalığına bağlı gelişmişti. Kontrol grubu olarak kalp ve akciğer hastalığı olmayan 32 olgu alındı. NT-proBNP düzeyi çalışılmak üzere venöz kan örneği alındı. Çalışma grubundaki tüm hastalara başvuru anında Ross skorlaması yapıldı ve ilk 24 saat içinde ekokardiografik inceleme ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildi. Başvuru anında alınan serum NT-proBNP düzeyi kalp yetersizliği olan hastalarda akciğer hastalığı olan hastalardan ve kontrol grubundan yüksek idi ($p<0.05$) (ortanca değerleri 7 321 pg/ml, 241 pg/ml ve 87.71 pg/ml). NT-proBNP değeri, kalp yetersizliği kardiyak nedene bağlı olan hastalarda, akciğer hastalıklarına bağlı olan hastalardan yüksek idi, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Akciğer hastalığı sırasında kalp yetersizliği gelişen hastaların NT-proBNP değerleri kalp yetersizliği olmaksızın akciğer hastalığı olan olgulardan belirgin olarak yüksek idi ($p<0.05$) (median değerleri 2 728 pg/ml ve 241 pg/ml). Kalp yetersizliğine bağlı eksitus olan altı hastanın NT-proBNP değeri kalp yetersizliği olup yaşayan hastalardan yüksek idi ($p<0.05$). Kalp yetersizliği düzeldikten sonra alınan NT-proBNP değeri, başvuru anında alınan değerden belirgin olarak düşük idi ($p<0.001$). Kalp yetersizliğine bağlı dispnenin akciğer nedeni dispneden ayırımında NT-proBNP için *cutoff* değeri 726.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %94.3 olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği olan hastalarda NT-proBNP değeri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve Ross skoru arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda NT-proBNP'nin çocuklarda kalp yetersizliğine bağlı dispnenin akciğer nedeni dispneden ayırımında, kalp yetersizliğinde tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, kalp yetersizliği ile komplike olmuş akciğer hastalarının belirlenmesinde ve kalp yetersizliğinde prognoz tahmininde güvenle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, NT-proBNP, solunum sıkıntısı, akciğer hastalığı, çocuk

ABSTRACT

Evim Sezgin, M. The value of serum NT-proBNP levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive heart failure and respiratory distress due to pulmonary etiologies in infants and children. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2007. Respiratory distress (or dyspnea) is a symptom of both pulmonary disease and heart failure. Because the treatment of the two conditions are different, early differential diagnosis is very important. Although there are a lot of articles investigating whether NT-proBNP could be used as a marker for differentiating cardiac or pulmonary etiologies of dyspnea in adults, the studies including children are scattered. The aim of this study is to determine whether NT-proBNP can differentiate cardiac or pulmonary etiologies of dyspnea and if NT-proBNP can be used for evaluating the effect of treatment in children with heart failure and for detecting severe pulmonary diseases which are complicated with heart failure. Seventy-six children between 1 month-17.5 years old with dyspnea who admitted to Pediatric Emergency Department of Medical Faculty Eskisehir Osmangazi University from November 2005 to May 2007 were enrolled for this study. Forty one patients had heart failure and 35 patients had dyspnea due to pulmonary disease. Twenty-five patients had heart failure due to heart disease and 16 patients had heart failure caused by pulmonary disease. Thirty-two children who had neither lung nor heart disease were included as a control group. Serum samples were collected for NT-proBNP analysis. Ross scoring was made for all children in the study group on admission. Left ventricular systolic functions of the patients were evaluated by echocardiography within the first 24 hours. Serum NT-proBNP levels were significantly higher in children with heart failure than in children with pulmonary disease and control group (median levels 7 321pg/ml, 241 pg/ml and 87.71 pg/ml, respectively; $p<0.05$). Serum NT-proBNP levels were higher in heart failure with cardiac reason than heart failure due to pulmonary diseases but this difference was not statistically significant ($p>0.05$). Serum NT-proBNP levels were higher in children with heart failure due to pulmonary diseases than in children with pulmonary diseases without heart failure (median levels 2 728 pg/ml and 241 pg/ml, respectively; $p<0.05$). Serum NT-proBNP levels were higher in children who died from heart failure than the others who survive with heart failure ($p<0.05$). After treatment the serum NT-proBNP levels significantly decreased in comparison with NT-proBNP levels collected on admission with heart failure ($p<0.001$). The cutoff level of NT-proBNP for differentiating heart failure from pulmonary disease was 726.8 pg/ml (sensitivity 100% and specificity 94.3%). No correlations between NT-proBNP levels with both left ventricular systolic functions and Ross scores were found. We conclude that serum NT-proBNP levels can differentiate respiratory distress due to heart failure from dyspnea due to primary pulmonary diseases and can be used to monitor the effects of treatment of heart failure. NT-proBNP can also be used for the diagnosis of pulmonary diseases which are complicated with heart failure and for determining the prognosis of the heart failure in children.

Key words: Heart failure, NT-proBNP, respiratory distress, pulmonary disease, child.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Konjestif Kalp Yetersizliği.....	3
2.1.1. Konjestif Kalp Yetersizliğinin Tanımı.....	3
2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi.....	3
2.1.3. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi.....	16
2.1.4. Kalp Yetersizliğinin Tanısı.....	19
2.1.5. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi.....	23
2.2. Alt Solunum Yolu Hastalıkları ve Kalp.....	28
2.2.1. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları.....	28
2.2.2. Alt Solunum Yolu Hastalıklarında Meydana Gelen Kardiyak.....	29
Değişiklikler	
2.2.3. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Akciğer İnfeksiyonları.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1. Hasta Grubu.....	33
3.2. Kontrol Grubu.....	35
3.3. NT-proBNP için Örneklerin Alınması ve NT-proBNP Ölçümü.....	36
3.4. Ekokardiyografik İnceleme.....	36
3.5. İstatistiksel Analizler.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	54
5.1. NT-proBNP'nin Dispnenin Ayırıcı Tanısında Kullanımı.....	54

5.2. Akciğer Hastalıklarında NT-proBNP Düzeyleri.....	55
5.3. Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Başvuru Anında ve Tedavi Sonrasında.....	57
Alınan NT-proBNP Değerlerinin ve Ross Skorlarının Karşılaştırılması	
5.4. Kalp Yetersizliği Düzeldikten Sonra Konjenital Kalp Hastalıklarında.....	59
NT-proBNP Düzeyi	
5.5. Kalp Yetersizliği Grubunda Eksitus Olan Hastalarla Yaşayan Hastaların.....	59
NT-proBNP ve Ross Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması	
5.6. Kardiyak Nedenli Dispnenin Akciğer Kaynaklı Dispnenen Ayrımında.....	60
NT-proBNP İçin <i>Cutoff</i> Değeri	
5.7. NT-proBNP Düzeyleri ile Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının İlişkileri....	62
5.8. Ross Skoru ile NT-proBNP Değerinin İlişkisi.....	63
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67
EK-1: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, NT-proBNP ve Ross skorlarının dağılımı	
EK-2: Hasta değerlendirme formu	

KISALTMALAR

ACE:	(Angiotensin converting enzyme) Anjiyotensin konverting enzim
ANP:	Atrial natriüretik peptit
ASD:	Atriyal septal defekt
ASYİ:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
AT1 reseptör:	Anjiyotensin II reseptör 1
AV:	Atriyovenriküler
AVP:	Arginin-vazopressin
BNP:	Brain natriüretik peptit
CK-MB:	Kreatin kinaz myokard/beyin izoformu
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ET-1:	Endotelin-1
FS:	(Fractional shortening) Fraksiyonel kısalma
GFR:	Glomerül filtrasyon hızı
IL-1:	İnterlökin-1
LVIDd:	(Left ventricular internal dimension at end diastole) Sol ventrikül diyastol sonu iç çapı
LVIDs:	(Left ventricular internal dimension at end systole) Sol ventrikül sistol sonu iç çapı
LVMass-d:	(Left ventricular diastolic mass) Sol ventrikül diyastolik kütlesi
LVMass-s:	(Left ventricular systolic mass) Sol ventrikül sistolik kütlesi
NE:	Norepinefrin
NEP:	Nötral endopeptidaz
NPR-A:	Natriüretik peptit reseptör A
NPR-B:	Natriüretik peptit reseptör B
NPR-C:	Natriüretik peptit reseptör C

NT-proBNP:	N-terminal proBNP
NT-proBNP 1:	Başvuru anında alınan NT-proBNP
NT-proBNP 2:	Taburcu olurken alınan NT-proBNP
NYHA:	New York Heart Association
PDA:	Patent duktus arteriozus
PHT:	Pulmoner hipertansiyon
RAAS:	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
Ross 1:	Başvuru anında değerlendirilen Ross skoru
Ross 2:	Taburcu olurken değerlendirilen Ross skoru
RSV:	Respiratuvar sinsitial virüs
SD:	Standart sapma
RVSP:	Sağ ventrikül sistol sonu basıncı
SVT:	Supraventriküler taşikardi
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TPVDA:	Total pulmoner venöz dönüş anomali
VSD:	Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
2.1: Kardiyak debiyi etkileyen faktörler.....	3
2.2: Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler.....	4
2.3: BNP ve NT-proBNP'nin yapısı.....	8
2.4: Natriüretik peptitler ve reseptörleri.....	9
2.5: Natriüretik peptitlerin etkileri.....	10
4.1: Tüm çalışma ve kontrol gruplarının (a) ve solunum ve kontrol.....	42
gruplarının (b) serum NT-proBNP 1 düzeylerinin karşılaştırılması	
4.2: Hasta gruplarının başvuru anındaki Ross skoru (Ross 1) açısından.....	43
karşılaştırılması	
4.3: Konjestif kalp yetersizliği olan grupların (ayrı ayrı ve birlikte) tedavi.....	45
öncesi ve sonrası NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması	
4.4: Konjestif kalp yetersizliği olan grupların (ayrı ayrı ve birlikte) tedavi.....	46
öncesi ve sonrası Ross skorlarının karşılaştırılması	
4.5: Konjestif kalp yetersizliği (tüm kalp yetersizliği grubu) ile akciğer.....	49
hastalığına bağlı solunum sıkıntısının ayırıcı tanısında NT-proBNP 1	
için ROC eğrisi	
4.6: Kardiyak nedenli kalp yetersizliği ile akciğer hastalığına bağlı solunum.....	50
sıkıntısının ayırıcı tanısında NT-proBNP 1 için ROC eğrisi	
4.7: Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği ile akciğer hastalığına bağlı.....	50
solunum sıkıntısının ayırıcı tanısında NT-proBNP 1 için ROC eğrisi	
4.8: <i>Cutoff</i> değeri olan 726.8 pg/ml'ye göre çalışma ve kontrol gruplarının.....	51
serum NT-proBNP 1 düzeylerinin dağılımı	

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
2.1: Artmış BNP düzeylerinin görüldüğü durumlar.....	12
2.2: Kardiyak debiyi etkileyen faktörlere göre kalp yetersizliği nedenleri.....	17
2.3: Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri.....	18-19
2.4 Kalp yetersizliğinde görülen klinik bulgular.....	20
2.5: Konjenital kalp hastalıklarının solunum mekaniklerine etkisi.....	32
patofizyoloji ve sonuç	
3.1: Ross skorlama sistemi.....	34
3.2: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.....	35
4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.....	38
4.2: Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği gelişen hastaların.....	39
etiyojolojiye göre dağılımları	
4.3: Konjenital kalp hastalığı olan hastaların tanıları.....	39
4.4: Akciğer hastalığına bağlı gelişen kalp yetersizliği olan ve sadece.....	40
akciğer hastalığı olan hastaların etiyojolojiye göre dağılımı	
4.5: Çalışma ve kontrol gruplarında NT-proBNP 1 düzeyleri.....	41
4.6 : Hasta gruplarının başvuru sırasındaki Ross skoru (Ross 1) açısından.....	43
karşılaştırılması	
4.7: Kalp yetersizliği olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP.....	44
değerleri	
4.8: Kalp yetersizliği olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ross skoru.....	45
açısından karşılaştırılması	
4.9: Konjestif kalp yetersizliği olup düzelen hastaların NT-proBNP 2.....	47
değerlerinin akciğer hastalığı grubunun ve kontrol grubunun NT-proBNP 1 değerleri ile karşılaştırılması	
4.10: Kalp yetersizliği olup eksitus olan hastaların yaşları, etiyojolojik tanıları.....	48
ve NT-proBNP değerleri	
4.11: Eksitus olan ve olmayan kalp hastaların NT-proBNP 1 değerleri ve.....	48
ve Ross 1 skorlarının karşılaştırılması	
4.12: Dispnenin ayırıcı tanısında kalp yetersizliği ile akciğer kaynaklı.....	49
dispnenin ayırımı için 726.8 pg/ml NT-proBNP <i>cutoff</i> değerinin değerlendirilmesi	

- 4.13: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP değerleri ile.....52
ekokardiyografik olarak değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyon
parametreleri arasındaki Spearman korelasyon testi sonuçları
- 4.14: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların başvuru anında alınan.....52
NT-proBNP 1 değerleri ile Ross 1 skoru arasındaki korelasyonun sonuçları
- 4.15: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların taburcu olurken alınan.....53
NT-proBNP 2 değerleri ile eş zamanlı Ross 2 skoru arasındaki korelasyonun
sonuçları
- 4.16: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP 1 değerleri ve kalp...53
yetersizliğinin şiddeti arasında Spearman korelasyon testi sonuçları

GİRİŞ

Konjestif kalp yetersizliği; kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kadar kanı perifere pompalayamamasıdır (1). Nedeni ne olursa olsun ortak patofizyolojik cevaba neden olur: sempatik aktivite artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, arginin-vasopressin (AVP) ve çeşitli sitokinlerin artışı gibi. Başlangıçta yararlı gibi görünen tüm bu sistemler olay kronikleştikçe istenmeyen, zararlı sonuçlara neden olmaktadır. Natriüretik peptitlerin ise vazodilatatör ve natriüretik olarak yararlı etkileri vardır (2). Bu nöroendokrin mekanizmalar kalp yetersizliğinde çeşitli ve önemli tedavilerin hedefidir ve prognozu belirlemede anahtar rol oynarlar (3). Bir çoğununun egzersizle, pozisyonla değişmesi, çok geniş dağılım aralığının olması, çalışılmasının güç olmasından dolayı kalp yetersizliğinin tanısında kullanımları sınırlıdır (4).

Brain natriüretik peptit (BNP) basınç ve volüm yüküne cevap olarak kalpten salınan bir hormondur (5). ProBNP'nin yıkımı sonucunda N-terminal pro-brain natriüretik peptit (NT-proBNP) ve BNP oluşur. NT-proBNP'nin büyük bir molekül olmasından dolayı dolaşımdan uzaklaştırılması uzun sürmektedir (6). NT-proBNP ve BNP düzeylerinin çalışılması kolaydır, ucuzdur, hızla sonuç verir, pozisyondan, egzersizden etkilenmez (4, 7). Erişkinlerde dispnenin ayırıcı tanısında kardiyak nedenlerin akciğerle ilgili nedenlerden ayırımında BNP ve NT-proBNP'nin önemini araştıran çok sayıda çalışma vardır (8, 9). Sadece kalp yetersizliğinin tanısında değil, tedavinin izleminde, uzun ve kısa dönem sağ kalımın belirlenmesinde de kullanılabileceği bildirilmektedir (10, 11).

Çocuklarda kalp yetersizliğinde, BNP ve NT-proBNP'nin kullanılabilirliği ile ilgili az sayıda çalışma vardır (4, 12). Çocuklarda kalp yetersizliği nedenlerinin erişkinlerden farklı olması, semptom ve fizik muayene bulgularının yaşa bağlı olarak değişim göstermesi, BNP ve NT-proBNP'nin yaş ve cinsiyetle ilişkisinin erişkinlerden farklı olması, ayrıca çocuklarda en sık kalp yetersizliği nedeni olan bazı konjenital kalp hastalıklarında kalp yetersizliği olmadan da BNP ve NT-proBNP'nin yüksek olmasından dolayı erişkinlerde yapılan BNP ve NT-proBNP ile ilgili çalışmaların sonuçları çocuklara uygulanamaz.

Çocuklarda yapılan çalışmalarda daha çok kalp yetersizliği olmayan konjenital kalp hastalıklarında ekokardiyogram (EKO) ve kalp kateterizasyonu bulguları ile BNP değerlerinin ilişkileri araştırılmıştır (13, 14). Çocuklarda NT-proBNP'nin kalp yetersizliğinin ayırıcı tanısı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, sağ kalım ile ilişkisi ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır (15, 16). BNP ve NT-proBNP için kalp yetersizliği ayırıcı tanısında erişkinlerde olduğu gibi belirlenmiş tek bir *cutoff* değeri yoktur.

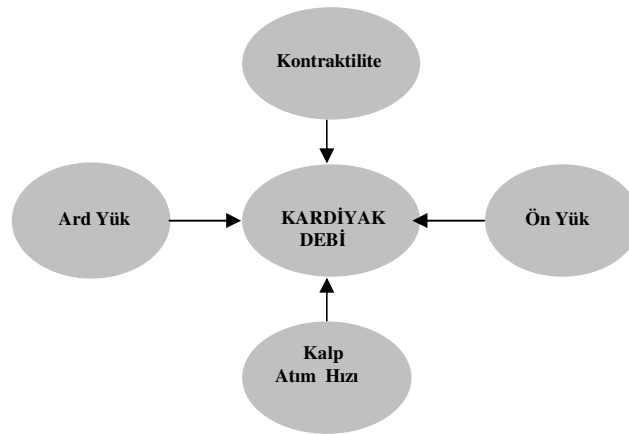
Biz çalışmamızda NT-proBNP'nin dispne ile gelen infant ve çocuklarda kardiyak nedenli dispnenin akciğer kaynaklı dispneden ayırımında, kalp yetersizliğinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve akciğer hastalıklarının kalp yetersizliği ile komplike olup olmadığının belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık. Ayrıca çocuklarda kalp yetersizliği şiddetini belirlemede kullanılan Ross skoru ile NT-proBNP değerlerinin ilişkisini değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjestif Kalp Yetersizliği

2.1.1. Konjestif Kalp Yetersizliğinin Tanımı

Konjestif kalp yetersizliği; kalbin vücudun metabolik gereksinimlerini karşılayacak kadar kanı, perifere pompalayamaması olarak tanımlanır (1). Temelde etkilenen kardiyak debidir. Kardiyak debiyi belirleyen ön yük, ard yük, kalp kası kontraktilitesi ve kalp atım hızından bir ya da birkaçında oluşan bozukluklar kalp yetersizliğinin meydana gelmesine neden olur (17) (Şekil 2.1).

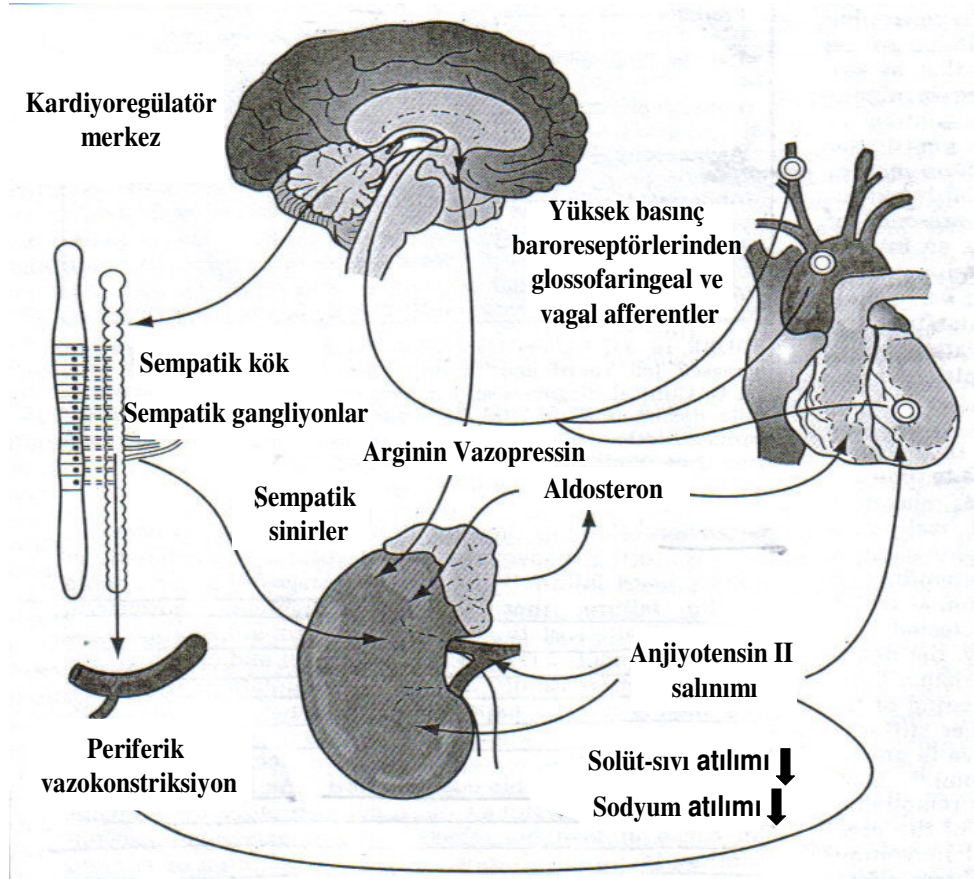


Şekil 2.1: Kardiyak debiyi etkileyen faktörler.

2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Kalp yetersizliği ard arda gelen ve artan birçok endokrin kaskat ile karakterizedir (2) (Şekil 2.2). Kalp yetersizliğinin başlangıcında, kardiyak *output* düşmesi ile birlikte sol ventrikül, karotid sinüs, aortik ark ve renal aferent arteriyollerde bulunan mekanoreseptörler uyarılır. Bu reseptörlerin uyarılması çok sayıda patofizyolojik adaptasyona neden olur: sempatik aktivite artması, RAAS aktivasyonu, AVP ve endotelin salınımı gibi. Başlangıçta hayati organların kanlanması korumaya yönelik bu mekanizmalar, olay kronikleştikçe şiddetli vazokonstriksiyon, artmış ard yük, su ve elektrolitlerin fazla birikimi, aritmi, myokard fibrozisi ve apoptozis gibi istenmeyen olaylara neden olur. Natriüretik peptitler; vazodilatatör, su ve tuz atılımını artırıcı, sempatik sinir sisteminin aktivitesini azaltıcı, antiproliferatif etkileri nedeniyle istenmeyen bu olaylara karşı cevap oluşturmaya çalışırlar (2, 18). Bu nöroendokrin mekanizmalar kalp

yetersizliğinde çeşitli ve önemli tedavilerin hedefidir ve prognozu belirlemede anahtar rol oynarlar (3). Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler ve etkileri aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 2.2: Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler.

Sempatik Sinir Sistemi

Kalp yetersizliğinin erken döneminde, muhtemelen ilk olarak gösterilen nöroendokrin anormallik norepinepinefrin (NE) artışıdır (19). Kalp yetersizliğinde plazma ve idrarda NE artmıştır ve bu artışın düzeyi kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozuyla yakından ilişkilidir (19, 20). β -adrenerjik uyarı sonucu sinüzal taşikardi, α -adrenerjik uyarı ile de periferik vazokonstriksiyon meydana gelir. Sonuçta diyastolik doluş zamanı azalır, arteriyel vazokonstriksiyon ard yükü, venokonstriksiyon ön yükü artırarak olumsuz etki yapar. Aynı zamanda pozitif inotropik etkileri de vardır. Uzun süreli NE uyarısı sonucu kalpte β_1 reseptörlerinde

azalma meydana gelir, bunun sonucu NE'nin inotropik etkisine yanıt azalır. NE direkt ve RAAS'nin aktivasyonu ile de indirekt olarak myokarda apoptozisi artıracak, aritmojenik etki yapacak, myokardiyal hipertrofi ve fibroze neden olacaktır; bütün bunlar kalp yetersizliğini daha da kötüleştirecektir. Özetle NE kalbe toksiktir (2, 3, 10). Tedavide β -adrenerjik blokörlerin kullanılması ile antiaritmojenik etki sağlanır, kardiyak *remodeling* geriletir, apoptozis önlenir (20).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Kalp yetersizliğine bağlı renal kanlanmanın azalması ve artmış β -adrenerjik uyarı jukstaglomerüler aparatustan renin salınımına neden olur (20). Renin inaktif olan anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin konverting enzim de (ACE), anjiyotensin I'i, anjiyotensin II'ye çevirir. Anjiyotensin II'nin iki tip reseptörü vardır. Anjiyotensin II reseptör 1 (AT1 reseptör) arteriyal vazokonstriksiyon, hücrel hipertrofi, myozitlerde apoptozis, polidipsi, NE salınımı, kan damarlarının NE'ye duyarlılığında artış, AVP ve aldosteron salınımına aracılık ederken, anjiyotensin II reseptör 2 vazodilatasyon yapar, *remodeling* baskılar. Aldosteron salınımı ile distal kıvrıntılı tübülüslerden, sodyum ve suyun emilimi artar. RAAS'nin sadece endokrin değil, kardiyovasküler sistem, beyin ve böbrek dokusunda otokrin ve parakrin aktiviteleri de vardır (3). Hatta kompanse kalp yetersizliğinde kanda RAAS normal iken, doku düzeyinde RAAS aktiftir. Doku düzeyinde anjiyotensin I-anjiyotensin II dönüşümü ACE'den farklı bir mekanizma ile gerçekleşebilir (18). NE gibi anjiyotensin II de kardiyak myozitlere direkt toksik etkilidir. RAAS'nin aktivasyon düzeyi kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir (2). ACE inhibitörleri, AT1 reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılmaktadır (21).

Arginin-Vazopressin (Antidiüretik Hormon)

Kardiyak *outputta* azalmaya bağlı olarak aktive olan baroreseptörler, hipofiz arka lobundan AVP salınımını uyarır. AVP, etkilerini iki reseptör üzerinden gösterir: V_1 reseptörleri vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna neden olurken, V_2 reseptörleri böbreklerin toplayıcı kanalları ve distal tübüllerinde "akuaporin-2" denilen bir su kanalı üzerine etki ederek serbest su emilimini artırarak daha fazla suyun birikimine neden olur (3). Kalp yetersizliği olan hastalarda, kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında AVP düzeyinin yüksek olduğu ve yüksek plazma AVP düzeyinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Sitokinler

Endotelin-1 (ET-1): Damar endotel hücrelerinden dolaşıma salınır. Bilinen üç endotelin vardır ve ET-1 en güçlü vazokonstriktördür. ET-1 salınımını NE, anjiyotensin II, trombin, interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi birçok madde uyarırken, hipoksi ve iskemi de direkt olarak ET-1 salınımına neden olur. Natriüretik peptitler ve prostoglandinler ET-1 üretimini inhibe eder. ET-1, etkisini iki ayrı reseptör üzerinden gösterir: ET-A reseptör, vazokonstriksiyon, hücresel proliferasyon ve hipertrofiye neden olur; ET-B reseptör, nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapar (18, 23). ET-1'in kardiyak myozitlere toksik etkisinde hücre içi kalsiyum artışının da rol alabileceği ileri sürülmektedir (20). ET-1 kalp yetersizliğinde artmıştır ve artmış mortalite ile ilişkilidir (2). Kalp yetersizliğinde ET-1 düzeyindeki artış, sentezindeki artıştan daha çok akciğerlerdeki yıkımında azalmaya bağlıdır (3). Kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişiminde ET-1 aracılık eder (20). Yakın zamandaki çalışmalar anjiyotensin II'nin mitojenik ve vazokonstriktör etkilerini ET-1 üzerinden gerçekleştirdiğine işaret etmektedir. Ayrıca preeklampsi ve Raynaud fenomeni gibi artmış vazokonstriksiyonun baskın olduğu hastalıklarda ET-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (23).

Kinin Peptitler: Etkili vazodilatatörlerdir. Su ve tuz atılımını artırır. Lökositlerin endotele yapışmasını azaltarak iskemik reperfüzyon hasarından koruyucu etki gösterirler (2).

Tümör nekrozis faktör- α : Myokardiyal fonksiyonları baskılar ve negatif inotropik etkilidir. İnterstisyel fibrozis, apoptozis ve *remodelinge* neden olur. Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda TNF- α düzeyi ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (2). Yetersizlikteki myokardın inflamatuvar sitokinlerin kaynağı olabileceği ve bu nedenle lokal konsantrasyonlarının artmasına yol açabileceği öne sürülmüştür (18).

İnterlökinler: İnterlökin-6 ve interlökin-1 β da TNF- α gibi kalp yetersizliğinde yüksek bulunmuştur. İnterlökin-1 β 'nin kardiyak myozit hücre kültürlerinde hipertrofiyi ve apoptozisi uyardığı gösterilmiştir (18). IL-1 kalp kasılmasını

baskılayıcı etkisini nitrik oksit üzerinden gerçekleştirir (2). IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler makrofaj ve lökositlerden salınır. Bu hücreler infektif kardiyomyopatilerin yanı sıra myokard infarktüsünden ve reperfüzyonundan sonra özellikle myokarda bulunurlar. IL'ler fizyolojik konsantrasyonlarda yararlı adaptif etkiler gösterirken, aşırı düzeyleri adaptasyonu bozucu etkiye sahiptir (20).

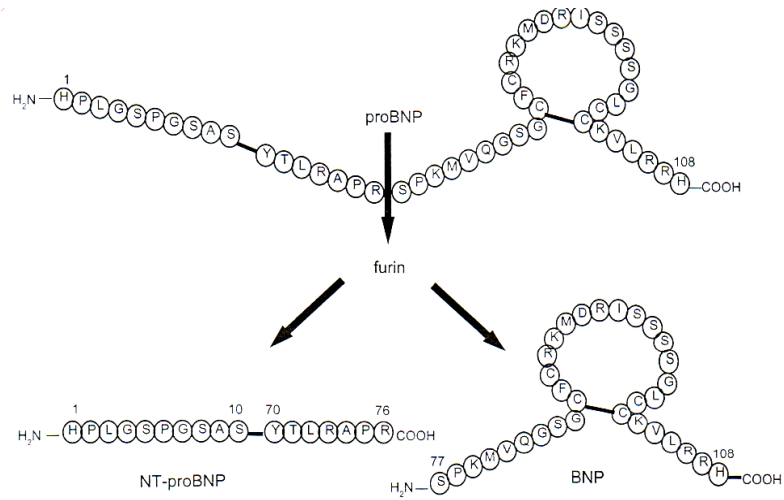
Natriüretik Peptit Ailesi

Kalbin endokrin bir organ olduğu yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. deBold ve ark. (24) tarafından 1981'de atriyum ekstrelerinin ratlara verilmesi ile diürez ve natriürez olduğu gösterilerek kalbin endokrin etkilerinin olduğu ispatlanmıştır. Elde edilen bu peptide "atriyal natriüretik peptit"(ANP) denilmiştir (25). Sudoh ve ark. (26) tarafından 1988'de beyin parçalarında ANP'ye benzer bir peptit gösterilmiştir ve bu peptide "brain natriüretik peptit" adı verilmiştir . İlerleyen dönemlerde BNP'nin kardiyak myozitler tarafından üretildiği ve ANP ile aynı reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir. Natriüretik peptitlerin ortak özelliği 17 aminoasitlik disülfid bağı ile kapanmış yüzük yapısıdır (6).

Atrial Natriüretik Peptit: Yirmi sekiz aminoasit içerir, geni birinci kromozomdadır. Yüz yirmi altı aminoasit içeren pro-ANP'nin serin proteaz korin ile enzimatik yıkımı sonucu ANP oluşur. Çeşitli yayınlar pro-ANP'nin ANP gibi etkilerinin olduğunu bildirmektedir. Heriki parça da serumda tespit edilebilir. Normal kalpte kaynağı atriyumdur. ANP salınımı için en önemli uyarıcı atriyumun duvar geriliminin artmasıdır. ANP geninin aktivasyonu yavaştır. ANP hücre içi granüllerde depolanır ve salınımının uyarılmasını takiben hızla dolaşıma verilir. Egzersiz gibi uyarılarda bile dolaşıma salınabilir (2, 5). ANP'nin konjenital kalp hastalıklarında arttığı, kalp yetersizliği gelişmiş olan konjenital kalp hastalıklarında kalp yetersizliği olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PHT gelişmiş konjenital kalp hastalıklarında, PHT olmayanlara göre plazma ANP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (27). Atrial septal defekti (ASD) olan hastalarda sağ atriyum volümü ve sağ atriyum alanı ile plazma ANP arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (28).

Brain Natriüretik Peptit: Geni birinci kromozomdadır. Yüz sekiz aminoasit içeren proBNP'nin serin proteaz furin ile yıkımı sonucu 32 aminoasit içeren aktif BNP ve 76 aminoasit içeren NT-proBNP oluşur (Şekil 2.3). Herikisi de dolaşımda

bulunabilir. BNP çok az miktarda depolanır. BNP gen aktivasyonu hızlıdır. Bunun anlamı akut değişikliklerde BNP'deki artışın ANP'deki artıştan daha önemli olduğudur. Normal atriyum hem BNP hem de ANP'nin kaynağıdır. Kronik kalp yetersizliği gibi kronik myozit gerginliğinde ventriküllerde de natriüretik peptit yapılmaktadır. Bu BNP üretimi için daha önemlidir. Hatta bazı kaynaklarda BNP ventriküler hormon olarak adlandırılmaktadır. NT-proBNP'nin biyolojik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir (6). BNP hem basınç hem de volüm yüküne cevap olarak salınır (5).



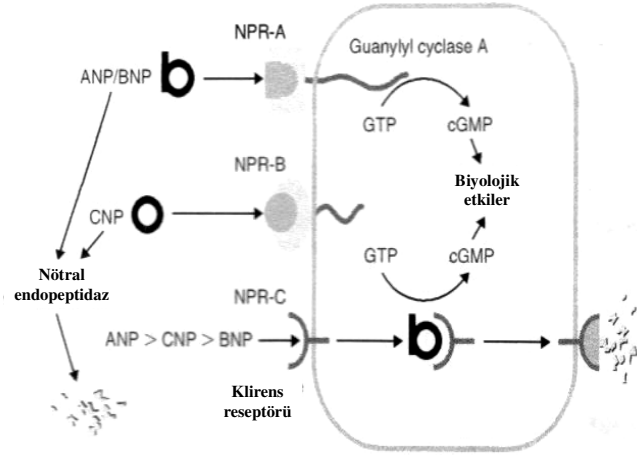
Şekil 2.3: BNP ve NT-proBNP'nin yapısı.

C Tip Natriüretik Peptit: Santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenen, aynı prokürsörden ayrılan 22 ve 53 aminoasit içeren iki ayrı peptittir. Dolaşımda ANP ve BNP'den çok daha az bulunmaları, lokal vazodilatör ve santral sinir sisteminde nörotransmitter benzeri etkileri olduğunu düşündürmektedir (2, 5).

Natriüretik Peptitlerin Reseptörleri

Natriüretik peptitler etkilerini, natriüretik peptit reseptör A ve B (NPR-A ve NPR-B) denilen iki tip reseptör üzerinden gösterir. Siklik guanilat monofosfat bağımlıdır. Heriki reseptör de adrenal bez ve böbrekte bulunurken NPR-A daha çok büyük damarlarda, NPR-B beyinde, özellikle hipofiz bezinde bulunmaktadır. NPR-A için ANP, BNP'den on kat daha fazla afinite gösterir. Bu da BNP için ayrı bir

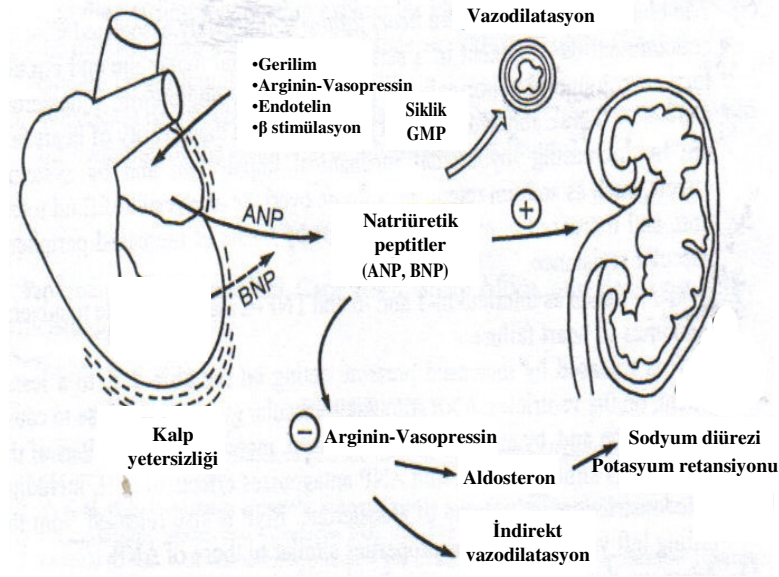
reseptör olduğunu düşündürür. Natriüretik peptit reseptör C (NPR-C) klirenste rol alır (5) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Natriüretik peptitler ve reseptörleri (NPR-A: Natriüretik peptit reseptör A, NPR-B: Natriüretik peptit reseptör B, NPR-C: Natriüretik peptit reseptör C, GTP: Guanilat trifosfat, cGMP: Siklik guanilat monofosfat).

Natriüretik Peptitlerin Etkileri

Natriüretik peptitler; glomerül filtrasyon hızını (GFR) artırır, natriürez ve diürez sağlar, periferik vazodilatasyon yaparak hem ard yükü hem de ön yükü azaltır, sempatik sinir sistemini, RAAS'yi, entotelin ve AVP salınımını inhibe ya da antagonize eder, kalp ve damar hücreleri için antiproliferatif ve antifibrotiktir (10) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Natriüretik peptitlerin etkileri.

Natriüretik Peptitlerin Eliminasyonu

Natriüretik peptit reseptör C ve endotel, düz kas, kalp kası, kalp fibroblastlarının yüzeyinde bulunan nötral endopeptidazlar (NEP) natriüretik peptitlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasından sorumludur (Şekil 2.4). NPR-C reseptörü BNP'ye, ANP'den daha az afinite gösterir ve BNP, NEP'e ANP'den göreceli olarak daha dirençlidir. Bu nedenle BNP'nin yarı ömrü ANP'den daha uzundur (5, 6). BNP eliminasyonunda böbrekler de görev alır. Büyük bir molekül olan NT-proBNP'nin eliminasyonunda hücrel reseptörler ve NEP rol almamaktadır, renal eliminasyon etkilidir. NT-proBNP'nin kandan temizlenmesi bu nedenle BNP'den daha uzun sürer (29). Böbrek yetmezliğinde NT-proBNP'deki artış, BNP'den daha fazladır (11). NT-proBNP ile GFR arasında güçlü bir ilişki vardır (5).

BNP'nin Klinik Özellikleri

Kalp yetersizliğinin nörohormonal profilini değerlendirmede kullanılacak belirteçler arasında BNP en iyi adaydır. Çünkü diğer maddeler gibi egzersiz ve pozisyonla etkilenmez, stabildir, ölçümü kolay olup geniş bir dağılım aralığı yoktur (2, 4). Kalp yetersizliğinden ölen hastaların otopsilerinde kandaki ve dokulardaki BNP ve ANP düzeyleri karşılaştırıldığında kandaki BNP'nin dokulardaki BNP'yi çok iyi yansıttığı, ANP için ise böyle bir ilişkinin gösterilemediği belirtilmiştir (30).

BNP'nin kandaki yarı ömrü yaklaşık 22 dakikadır ve son iki saat içinde pulmoner kapiller wedge basıncında meydana gelen değişiklikleri doğru olarak yansıtabilir. NT-proBNP'nin yarı ömrü ise 120 dakikadır ve NT-proBNP'nin ölçümüyle yaklaşık olarak son 12 saat içerisinde hemodinamik dengede meydana gelen anlamlı değişiklikler hakkında fikir sahibi olunabilir (31). Buzdolabında 2-8° C arasında BNP 4-24 saat kadar stabil kalırken, NT-proBNP 72 saatten fazla stabil kalabilir (29). Oda ısısında etilendiamin tetraasetat (EDTA) eklenmiş kanda BNP 24 saat, NT-proBNP ise 72 saat stabildir, dondurulma ve erime sürecinde bozulmaz (11).

Yenidoğan döneminde ilk bir hafta boyunca BNP düzeyinin yüksek olduğu, daha sonra normal düzeylere gerilediği, bu yükseklikte yenidoğan döneminde görülen hemodinamik değişikliklerin etkili olduğu belirtilmektedir. Sistemik kan basıncının yükselmesi, pulmoner direncin düşmesi, pulmoner kan akımının artması, sol ventrikül basınç ve volüm yükünün artması BNP sentezini uyarır. Bu dönemde görülen fizyolojik sıvı kaybının BNP'nin etkisiyle olduğu öne sürülmektedir (32-34). Doğumla birlikte BNP düzeylerindeki ani artışta BNP'nin dolaşımdan temizlenmesinde rol alan plasentanın ayrılmasının da etkili olduğu düşünülmektedir (35). Başka bir çalışmada ise erişkin düzeye düşüşün üçüncü aya kadar devam ettiği belirtilmektedir (36).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BNP'nin kadın cinsiyette yüksek olduğu, menapozdan sonra bu farklılığın azaldığı ve yaşla birlikte BNP'nin arttığı gözlenmiştir (37). Sağlıklı erişkin 767 gönüllüde yapılan çalışmada BNP'nin kadınlarda erkeklere göre %32 daha yüksek olduğu ve yaşla ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, hormon replasman tedavisi almayan kadınlara göre %21 daha yüksek BNP değerleri olduğu gösterilmiştir (38). Sağlıklı 18 yaş altı 195 çocukta yapılan çalışmada; 10 yaş altı kız ve erkek çocuklar arasında BNP düzeyleri arasında fark olmadığı, 10 yaş üstünde kızlarda erkeklere göre daha yüksek BNP düzeylerinin olduğu ve bu yüksekliğin kız çocuklarda Tanner evrelemesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir. Kadın ve erkekler arasında görülen bu farklılığın, östrojenin BNP gen ekspresyonunu uyarması ya da erkeklerde NEP'ler tarafından natriüretik peptitlerin metabolik klirensinin artmış olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir (32). Mir ve ark.'nın (39) yaşları bir ay

ile 32 yıl arasında değişen 434 olguluk serilerinde NT-proBNP düzeyleri için 18 yaş altında cinsiyet farkı görülmediği, 18 yaş üzerinde kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BNP'nin yaşla birlikte arttığı, bu artışta GFR'deki düşüşün yanı sıra diyastolik disfonksiyonun etkili olduğu bildirilmiştir (38).

BNP'nin Klinikte Kullanımı

BNP düzeyleri sadece kardiyak nedenli hastalıklarda değil kardiyak fonksiyonları etkileyen kalp dışı nedenlere bağlı olarak da artar (37, 40). Ayrıca subaraknoid kanama dışında serebral hasara bağlı gelişen serebral tuz kaybında da dolaşımda natriüretik peptitlerin arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (41, 42).

Tablo 2.1: Artmış BNP düzeylerinin görüldüğü durumlar.

Kalp Hastalıkları	Pulmoner Hastalıklar
Konjestif kalp yetersizliği	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Sistolik kalp yetersizliği	Pulmoner hipertansiyon
Diyastolik kalp yetersizliği	Pulmoner emboli
Akut koroner sendrom	Endokrin ve Metabolik Nedenler
Sol ventrikül hipertrofisi	Hipertroidi
Hipertrofik kardiyomyopati	Cushing sendromu
Restriktif kardiyomyopati	Primer hiperaldosteronizm
Konstriktif perikardit	Böbrek Yetmezliği
Kapak hastalıkları	Asitle Birlikte Karaciğer Sirozu
Atriyal fibrilasyon	Subaraknoid Kanama
Kardiyak amiloidoz	Sepsis
	Hipertansiyon
	Paraneoplastik Sendromlar

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda; myokard infarktüsünde BNP'nin erken ve geç dönem mortalite hakkında bilgi verdiği, BNP düzeylerinin infarkt alanının büyüklüğü ile korele olduğu (40, 43), infarkt olmadan da iskemide yükseldiği gösterilmiştir (44). Kalp kateterizasyonunda belirlenen azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF), yüksek sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve yüksek sol ventrikül diyastol sonu volümü olanlarda NT-proBNP düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu gösterilmiştir (45). Sol ventrikül kitlesi ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (46). Toplum taramalarında hipertansif bireylerde yaş ve cinsiyet eşlemeli sağlıklı kontrollerden daha yüksek NT-proBNP düzeyleri olduğu gösterilmiştir (47).

Koch ve ark. (14) kalp kateterizasyonu yapılan çocuklarda, soldan-sağa şantı olan hastalarda BNP değerinin şant miktarı, sistolik sağ ventrikül basıncı, pulmoner arter ortalama basıncı ve pulmoner direnç ile orantılı olduğunu göstermişlerdir. Suda ve ark. (48) da ventriküler septal defekt (VSD) ile izlenen çocuklarda BNP ile pulmoner/sistemik kan akımı oranı ve ortalama pulmoner arter basıncı arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. VSD'li hastaların BNP ile izlenerek artmış pulmoner akım ve PHT hakkında bilgi edinilebileceği ve kateter yapılmadan cerrahiye verilebileceği önerilmektedir (33). Asemptomatik ASD'si olan hastalarda BNP düzeyinin normal sınırlarda olduğu, transkateter yolla ASD kapatılmasından sonra volüm yükünde artıştan dolayı bir miktar BNP değerlerinin arttığı, daha sonra normale döndüğü gösterilmiştir (49). Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda basınç gradienti ≥ 60 mmHg olanlarda, < 60 mmHg olanlara göre BNP düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğu ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kateterizasyon yapılmadan BNP takibi ile girişim kararı alınabileceği belirtilmiştir (13).

Patent duktus arteriozusu (PDA) olan preterm infantlarda duktal şantın miktarı ile BNP düzeyinin korele olduğu (50, 51), semptomatik PDA'da asemptomatik PDA'dan daha yüksek BNP değerlerinin bulunduğu ve tedavi verilerek duktusu kapatılan hastalarda kapanmayan hastalara göre BNP'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir (34).

Ayrıca BNP'nin Kawasaki hastalığının akut döneminde arttığı, daha sonra normale döndüğü bildirilmiştir (52, 53). Doksorubisin kemoterapisinden sonra kardiyak hasara bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (54, 55).

BNP'nin Kalp Yetersizliğinde Kullanımı

NT-proBNP ve BNP değerlerini karşılaştıran çalışmalarda; sağlıklı erişkinlerde BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu, kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda ise NT-proBNP'nin BNP'den 2 ila 5 kata kadar yüksek olduğu; kalp yetersizliğinde NT-proBNP'nin BNP'den daha fazla yükselmesi nedeniyle NT-proBNP'nin kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi ve tanımlanmasında BNP'den daha seçici olduğu belirtilmektedir (56). Yine başka bir çalışmada kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda NT-proBNP/BNP oranının 7.9 gibi sabit bir değer olduğu bildirilmiştir (45). Soldin ve ark. (35) BNP ve NT-proBNP'yi sağlıklı çocuklarda kıyasladıklarında NT-proBNP'nin BNP'den beş kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Erişkinlerde dispne ile acil servise başvuran hastalarda dispnenin kardiyak mı yoksa akciğer kaynaklı mı olduğunun belirlenmesinde BNP'nin kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (57, 58). BNP'nin diyastolik ve sistolik kalp yetersizliği ayırımında kullanılamayacağı bildirilmiştir (4, 32).

Kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda BNP düzeylerinin fonksiyonel kapasite, uzun ve kısa dönem sağ kalım ile korele olduğunu ve kalp yetersizliğine yönelik verilen tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır (10, 11).

Çocuklarda konjestif kalp yetersizliği etiyolojisi ve patofizyolojisi erişkinlerden çok farklıdır. Erişkinlerde iskemik kalp hastalığına bağlı sistolik disfonksiyon büyük grubu oluştururken, çocuklarda en sık neden soldan sağa şanta bağlı volüm yüküdür. Sistolik disfonksiyon küçük bir grubu oluşturur (16, 59).

Dispne ile başvuran çocuklarının, kalp yetersizliği ve akciğer hastalığı ayrıcı tanısında BNP düzeylerinin kullanımı ile ilgili son derece kısıtlı sayıda çalışma vardır (15, 16, 30).

BNP'nin Tedavide Kullanımı

Kalp yetersizliğinde natriüretik peptit düzeylerin artmış olmasına rağmen, sentez ve salınımının azalması veya reseptörlerinde azalma olmasından dolayı natriüretik peptitlerde göreceli eksiklik vardır. ANP ve BNP'nin kalp yetersizliğinde dışarıdan verilmesi ile hemodinamik bozuklukların düzeldiği ve kalp yetersizliği bulgularının hafiflediğini gösteren klinik çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (60). Nesiritid, BNP'nin rekombinant formudur. Erişkinlerde kalp yetersizliği sırasında kullanımı ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde, 489 kalp yetersizliği olan hastada standart kalp yetersizliği tedavisine ek olarak nesiritid, nitrogliserin ve plasebo verilen gruplar karşılaştırıldığında; nesiritid alan grupta sistemik vasküler direnç, pulmoner kapiller wedge basıncı ve sağ atriyum basıncında azalma olduğu, dispne yakınmasının azalması açısından plasebo gruba göre belirgin iyileşme görülürken, nitrogliserin alan grupla belirgin farklılık olmadığı bildirilmiştir (61). Silver ve ark. (62) 305 hastayı içeren çalışmasında, standart tedaviye ek olarak nesiritid ve dobutamin alan gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, nesiritid grubunda kan basıncında belirgin düşüş olduğu ve hastaların diğer intravenöz tedavilere ihtiyaçlarının azaldığı, altı ay sonundaki mortalitenin nesiritid grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Wang ve ark. (63) nesiritid alan grup ile plasebo grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında; gruplar arasında idrar akımı, GFR, sodyum atılımı açısından belirgin farklılık bulunmazken, nesiritid alan grupta tedavi sonrasında bazal kreatinin düzeyine göre istatistiksel anlamı olmayan artış olduğu rapor edilmiş ve nesiritidin böbrek fonksiyonlarını bozabileceği için dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Kurien ve ark. (64) ise standart tedaviye nesiritid ilavesi ile böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olmadığını yayınlamışlardır. Bazı yayınlarda ise nesiritid tedavisinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu ya da mortalite üzerine belirgin iyileşme sağlamadığı, böbrek fonksiyonlarını kötüleştirebileceği rapor edilmiştir (10).

İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanan nesiritidin yarılanma ömrü 18-20 dakikadır. Erişkin yükleme dozu 2 µg/kg, idame infüzyon dozu ise 0.01-0.03 µg/kg/dk'dır. Çocuklardaki dozu ve farmakokinetiği bilinmemektedir. Çocuklarda yükleme yapılmadan erişkin dozlarında kullanıldığında hipotansif etkinin ve yine erişkinlerde bildirilen proaritmojenik etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir (65).

Jefferies ve ark. (66) 32 olguluk çocuk serisinde yükleme dozu yapılmaksızın, 0.01-0.03 µg/kg/dk dozunda nesiritid kullanımına bağlı ciddi bir yan etki görülmediği, aritmi, hipotansiyon gözlenmediği, hastaların susuzluk hissinde azalma olduğu, kendilerini daha iyi hissettikleri, idrar akımlarında belirgin artış olduğu, serum BNP düzeyinde belirgin, kreatinin ve potasyum düzeyinde hafif azalma olduğu, kalp hızında, santral venöz basınçta azalma olduğu, New York Heart Association (NYHA) sınıflaması ile belirlenen klinik durumlarında düzelme olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da yükleme dozu verilmediğinde hipotansif etkinin azalacağı vurgulanmıştır. Nesiritid tedavisi sırasında diğer ilaçlara devam edilmelidir (30).

2.1.3. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

Erişkinlerde görülen kalp yetersizliği %60-70 koroner kalp hastalığı sonucu meydana gelirken, koroner kalp hastalıkları pediatrik yaş grubunda nadiren kalp yetersizliği yapar (21). Çocuklarda kalp yetersizliğinin nedenlerine baktığımızda değişik sınıflandırmalar olduğunu görürüz: kardiyak debiyi değiştiren etmenlere, altta yatan kalp hastalığının konjenital ya da edinsel olmasına ve değişik yaş gruplarına göre yapılan sınıflandırmalar (1).

Kalp yetersizliği nedenleri, kalp debisini etkileyen faktörlere göre yapılan sınıflandırma Tablo 2.2'de özetlenmiştir (17, 67).

Tablo 2.2: Kardiyak debiyi etkileyen faktörlere göre kalp yetersizliği nedenleri.

<p>A. Kardiyak debinin azaldığı durumlar</p> <p><u>1. Kalp kasının kasılmasına ilişkin bozukluklar:</u> İskemik kalp hastalığı Myokard hastalıkları (myokardit, kardiyomyopati, bağ dokusu hastalıkları, metabolik hastalıklar...)</p> <p><u>2. Ön yükün artması:</u> Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalıkları (VSD, PDA, ASD...) Kapak yetersizlikleri (mitral yetersizliği, triküspit yetersizliği, pulmoner kapak yetersizliği...) Plasenta transfüzyonu, Aşırı sıvı yüklenmesi ve Böbrek yetmezliği</p> <p><u>3. Ard yükün artması:</u> Dış akım yolunda obstrüksiyon (aort stenozu, pulmoner stenoz, aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp), İç akım yolunda obstrüksiyon (mitral stenoz, triküspit atrezisi, kor triatriatum, pulmoner venöz obstrüksiyon) Sistemik hipertansiyon</p> <p><u>4. Kalp atım hızında değişiklikler:</u> Taşiaritmi ve bradiaritmi</p> <p>B. Kardiyak debi azalmasının olmadığı durumlar Anemi, hipoksi, hipertiroidi</p>
--

Çocukluk çağı kalp yetersizliği etiolojisinde en sık kullanılan sınıflandırma yaş grupları dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır (68, 69) (Tablo 2.3). Fetüs, yenidoğan ve sütçocukluğunda başlıca kalp yetersizliği nedeni doğumsal kalp hastalıkları iken, daha büyük çocuklarda postoperatif kalp hastalıkları, edinsel kalp hastalıkları ve sistemik hastalıklardır (67).

Tablo 2.3: Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri.

<p>Fetal Dönem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Kalp hızı anormallikleri: Supraventriküler takikardi (SVT), Atriyoventriküler (AV) blok 2.Yapısal anomaliler: AV kanal defekti, foramen ovale erken kapanması, sağ atriyal rabdomyom 3.Myokard hastalıkları: Endokardiyal fibroelastozis, viral myokardit, glikojen depo hastalığı 4.Yüksek outputlu: Talasemi, ikizden ikize tarnsfüzyon, Rh hemolitik hastalık, sistemik arteriovenöz malformasyon
<p>İlk 24 saat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Kalp kası disfonksiyonu: Perinatal asfiksi, geçici myokardiyal iskemi, sepsis, hipoglisemi, hipokalsemi 2.Hematolojik nedenler: Rh uygunsuzluğu, diğer hemolitik hastalıklar, hipervisikozite sendromu 3.Yapısal anomaliler: Triküspit yetersizliği, pulmoner yetersizliği, sistemik arteriovenöz fistül 4.Kalp hızı anormallikleri: SVT, tam AV blok 5.Neonatal myokardit
<p>İlk hafta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Yapısal anomaliler: Kritik aort stenozu, aort koarktasyonu, kesintili aortik ark, hipoplastik sol kalp Total pulmoner venöz dönüş anomalisi (obstrüksiyonlu), kritik pulmoner stenoz, PDA (pretermelerde) 2.Kalp kası disfonksiyonu yada kalp hızı anomalileri 3.Renal nedenler: Böbrek yetmezliği, sistemik hipertansiyon 4.Endokrin nedenler: Neonatal hipertiroidi, adrenal yetmezlik
<p>İlk iki ay</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Yapısal anomaliler: Aort düzeyinde şant (PDA, trunkus arteriozus, aortopulmoner pencere) ventriküler düzeyde şant (VSD, tek ventrikül, AV kanal), atriyal düzeyde şant (ASD), obstrüksiyonsuz total pulmoner venöz dönüş anomalisi (TPVDA)), sol koroner arterin pulmoner arterden çıkması, sol taraf obstrüktif lezyonu 2.Pulmoner anomali/kronik hipoksi: Santral kaynaklı hipoventilasyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, bronkopulmoner displazi 3.Kalp kası anomalisi: Kardiyomyopati/endokardiyal fibroelastozis, myokardit, Pompe hastalığı 4.Renal ve endokrin nedenler
<p>Geç infant dönemi</p> <p>İlk iki ayda görülen nedenlere ek olarak, Kawasaki hastalığı ve bakteriyel sepsis</p>

Tablo 2.3 devamı

<p>Çocukluk ve adölesan dönemi</p> <p>Ameliyat edilmemiş doğumsal kalp hastalıkları</p> <p><u>Sol ventriküler yetersizlik:</u> Aort yetersizliği, AV kapak yetmezliği, taşiaritmi</p> <p><u>Sağ ventriküler yetersizlik:</u> Eisenmenger sendromu, Pulmoner Stenoz, Ebstein anomalisi</p> <p>Ameliyat edilmiş doğumsal kalp hastalıkları</p> <p><u>Sol ventriküler yetersizlik:</u> Geniş sistemik-pulmoner arter şantı, aort yetersizliği, yapay kapak fonksiyon bozukluğu, kardiyopulmoner bypass sırasında ya da operasyonda arrest nedeniyle olan myokart iskemisine bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, Fallot teralojisinde VSD'nin tekrar açılması, geniş bronşiyal kollateral ve ya VSD ile birlikte pulmoner atrezi...</p> <p><u>Sağ ventriküler yetersizlik:</u> Rezidüel sağ ventrikül hipertansiyonu, Fontan ameliyatı sonrası, geç pulmoner yetersizlik</p> <p>Kazanılmış kalp hastalıkları: İnfektif endokardit, romatizmal ateş, kollajen doku hastalıkları</p> <p>Diğer sistemik hastalıklar: Sepsis, Kawasaki hastalığı, tiroid hastalıkları, akut ya da kronik böbrek yetmezliği, şiddetli hipertansiyon, nöromusküler hastalıklar..</p> <p>Konjenital sendromlar: Marfan, Noonan, hurler sendromları</p> <p>Pulmoner hipertansiyon: Kronik akciğer hastalığı ile birlikte ya da primer</p>

2.1.4. Kalp Yetersizliğinin Tanısı

Kalp yetersizliği tanısı; dikkatli bir öykü, detaylı fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri ile konulur. Klinik bulgular; hastanın yaşı, kalp hastalığının etiyojisi, etkilenen kalp boşluğu, kardiyak performanstaki bozukluğun gelişme hızı ve yaygınlığına bağlı olarak değişir.

Öyküde; sütçocukluğu döneminde takipne, beslenme güçlüğü, kilo alamama, tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonları (ASYİ), huzursuzluk, aşırı terleme, zorlu solunum, öksürük vardır. Çocukluk ve adolesan döneminde erişkinlere benzer şekilde yorgunluk, egzersiz intoleransı, iştahsızlık, dispne ve öksürük gibi semptomlar görülür (68-70).

Fizik muayenede bulgular üç ana grupta toplanabilir (1, 68 ,69, 71) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Kalp yetersizliğinde görülen klinik bulgular.

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

Kalp Yetersizliğinde Fizik Muayene Bulguları

1. Myokard performansında bozulmaya bağlı ortaya çıkan bulgular

a) Kardiyomegali: Ventriküler dilatasyon ve/veya hipertrofi sonucu gelişir. Kalp fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir.

b) Sinüzal taşikardi: İstirahatte kalp hızının sütçocuklarında 160/dk'nın, daha büyük çocuklarda 100/dk'nın üzerinde olması kalp yetersizliğinde sıklıkla rastlanılan bir bulgudur. Taşikardi, sistemik perfüzyon azaldığında kardiyak *outputu* artırmak için artmış adrenerjik uyarı sonucu gelişen adaptif bir mekanizmadır. Beta reseptör stimülasyonu sonucu gerçekleşir.

c) Galo ritmi: Kardiyak oskültasyon bulguları altta yatan kalp hastalığına bağlı olarak farklı olabilir. Kalp yetersizliği açısından 1. ve 2. kalp sesi tanımlayıcı değildir. Üçüncü kalp sesi pasif ventrikül doluşu sırasında duyulan sestir. Ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir ve yetersizlik düzelince kaybolur. Birinci ve 2. kalp sesi ile birlikte galo ritmini oluşturur. Bazı hastalarda 4. kalp sesi de duyulabilir.

d) Periferik arter nabızlarının zayıf alınması: Sistemik vazokonstriksiyon sonucunda sistemik kan akımının azalmasına bağlı olarak gelişir. Ekstremiteler

soğuk ve soluktur. Kapiller doluş zamanının uzaması ve ekstremitelerin alacalı renkte olması bozulmuş periferik kanlanmanın diğer bulgularıdır.

e) Pulsus paradoksus: Derin inspiyumda nabız basıncında azalma ile karakterizedir. Geniş soldan sağa şanlı hastalarda gelişebileceği gibi, perikardiyal effüzyon ve primer myokardiyal hastalıklarda da saptanabilir. İntrapulmoner basınçtaki değişikliklere bağlı olarak ventriküllerin doluşu ve atım hacminin etkilenmesiyle oluşur.

f) Pulsus alternans: Periferik arterlerin değerlendirilmesinde bir kuvvetli bir düşük nabız alınmasıdır. Kan basıncı ölçümüyle de tespit edilebilir. Bozulmuş ventriküler performansı gösterir.

g) Büyüme geriliği: Sistemik kan akımının azalması ve doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı oluşur. Solunum sıkıntısı nedenli kalori alımı zordur ve hastalarda artmış enerji tüketimi enerji ihtiyacını artırır.

h) Terleme: Bozulmuş myokardiyal performansa bağlı artmış adrenerjik uyarı nedeniyle gelişir (68, 69, 71).

2. Akciğer konjesyonuna bağlı bulgular

Sol ventrikül yetersizliği ya da pulmoner venlerdeki obstrüksiyona bağlı meydana gelir. Pulmoner kan akımının artışından çok pulmoner venlerdeki hidrostatik basıncın artışına bağlıdır.

a) Takipne: İnterstisyel akciğer ödemi nedeniyle hızlı ve yüzeysel solunum görülür. Kalp yetersizliğinin artması sonucu alveoler ve bronşiyoler ödem meydana gelmesi ile akciğer havalanmasını artırmak için artan negatif plevral basınç interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur.

b) Hışıltılı solunum: Peribronşial alanda sıvı birikmesi ile küçük hava yolu ödemi gelişir. Bunun sonucunda hışıltı duyulur. Bronşiyolit, pnömoni ya da astma ile karışabilir.

c) Raller: Bol miktarda sıvının alveoler boşluğa dolması sonucu duyulur. Şiddetli kalp yetersizliğinin ya da pnömoninin bulgusu olabilir. Kalp yetersizliğinde rallerin duyulması olayın ciddi olduğunu gösterir.

d) Öksürük: Bronşiyal mukoza ödemeine bağlıdır.

e) Siyanoz: Altta yatan kalp defekti ile ilişkisiz olarak santral siyanoz akciğer konjesyonu nedeniyle bozulmuş gaz değişimine bağlı, periferik siyanoz ise düşük kardiyak *output* ve dokularda oksijen kullanımında artışa bağlı gelişir.

f) Efor dispnesi: Daha çok büyük çocuklarda görülür. Fizik aktivite sırasında sol atriyumdaki basınç artışına ikincil artan pulmoner venöz basınç nedeniyle oluşur. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu yansıtır. Sütçocukları ve yenidoğanlarda beslenme gibi aktivite gerektiren durumlarda çabuk yorulma ile kendini gösterir.

g) Paroksizmal noktürnal dispne ve efor dispnesi: Nispeten büyük çocuklarda görülür (68, 69, 71).

3. Sistemik venöz konjesyona bağlı bulgular

a) Hepatomegali: Sistemik venöz konjesyonun en sık görülen bulgusudur. Karaciğer büyük ve hassastır. PHT, izole şiddetli pulmoner kapak stenozu, konstriktif perikardit, TPVDA ve triküspit kapak hastalığı gibi nedenlere bağlı sağ kalp yetersizliğinde de görülür. Triküspit yetersizliğinde karaciğer üzerinde sistolik pulsasyon alınabilir. Sütçocuklarında hepatik konjesyon sonucu sarılık oluşabilir. Kalp yetersizliğinin uzun sürmesi daha büyük çocuklarda da karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sarılığa neden olur, kardiyak siroz gelişebilir.

b) Boyun venlerinde genişleme: Sistemik venöz basıncıdaki artış sonucu boyun venlerinde genişleme görülür. Sütçocuklarında boyun kısa olduğu için değerlendirmek güç olabilir.

c) Periferik ödem: Kapiller basıncıdaki artış sonucu ödem meydana gelir. Sütçocuklarında nadiren görülür. Fasial ödem çocuklarda periferik ödeme göre daha sık görülür. Hidrotoraks ve hidroperikardiyum görülebilir (68, 69, 71).

Kalp Yetersizliğinde Laboratuvar Bulguları

Radyolojik bulgular: Telekardiogramda kalp gölgesinin genişlemiş olduğu, kardiyotorasik oranın sütçocuklarında 0.55'in, daha büyük çocuklarda 0.50'nin üzerinde olduğu görülebilir. TPVDA, restriktif kardiyomyopati ya da konstriktif perikarditte kalp büyüklüğü normal olabilir. Geniş sol-sağ şanlı hastalarda kalp yetersizliği olmadan da kardiyomegali olabilir. Telekardiogram ile kalp büyüklüğüne ek olarak pulmoner konjesyon hakkında da bilgi edinilebilir. Pulmoner venler genişlemiş ve sınırları düzensizdir. Kerley A ve B çizgileri interstisyel ödemi

gösterir. Plevral effüzyon görülebilir. Ayrıca perikardiyal alanda sıvı toplanmasına ait çadır kalp görünümü olabilir.

Elektrokardiyografi (EKG): Kalp yetersizliği tanısında yardımcı değildir. Etiyoloji hakkında fikir verebilir.

Ekokardiyografi : Kardiyak anatomi ve fizyoloji hakkında çok değerli bilgiler verir. Sağ ve sol ventrikül çapları, fraksiyonel kısalma (fractional shortening; FS), EF, sistolik zaman intervalleri, pulmoner/sistemik kan akımı oranı gibi fizyolojik bilgiler, intrakardiyak şantlar, kapak yetersizlikleri ve darlıkları gibi anatomik bilgiler *noninvaziv* olarak EKO ile elde edilebilir.

Diğer laboratuvar incelemeleri: Kan gazı incelemesinde, hafif kalp yetersizliğinde takipne nedeniyle respiratuvar alkaloz görülürken, ağır kalp yetersizliğinde ağır pulmoner konjesyona bağlı azalmış ventilasyon/perfüzyon oranı nedeni ile parsiyel oksijen basıncı düşer ve hafif asidemi görülebilir. Serum elektrolitleri genelde normaldir. Dilüsyonel hiponatremi, hipokloremi görülebilir. Respiratuvar asidozu kompanse etmek için böbreklerden bikarbonat üretimi artabilir. İdrar miktarı azalır ve dansitesi artar. İnflamatuvar hadiselerde beklenen eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği kalp yetersizliğinde görülmeyebilir. Bu yüzden hastaların tam kan sayımı lökositöz açısından değerlendirilmeli, infeksiyon odağı araştırılmalıdır (1, 68, 69, 71).

2.1.5. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Kalp yetersizliğinin tedavisi, primer hastalığın tedavisi ve destekleyici tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

Primer hastalığın tedavisi: Altta yatan kalp hastalığının düzeltilmesi ya da kalp yetersizliğine neden olan anemi, tiroid işlev bozukluğu, böbrek yetmezliği, infeksiyon, özellikle yenidoğanda hipoglisemi, hipokalseminin düzeltilmesini kapsar (21, 69).

Semptomatik ya da destekleyici tedavi: Buradaki hedef, doku perfüzyonunun, kalp debisinin korunmasıdır. Çocuklarda kalp yetersizliğinde kullanılan ilaç tedavilerinin çoğu erişkinlerden elde edilen bilgilere dayanmaktadır. Ancak altta yatan kalp hastalığının ve ilaçların farmakokinetiği erişkinlerden farklıdır (21).

Semptomatik tedavi ilaç ve ilaç dışı olarak ikiye ayrılır:

İlaç Dışı Tedaviler:

Hastanın istirahati ve sakinleşmesinin sağlanarak kalbin yükünün azaltılması, başın ve göğsün yükseltilerek akciğer konjesyonunun azaltılması, oksijen verilmesi, hastanın diyetinin ve sıvı alımının düzenlenmesini içerir. Hastanın artmış metabolik gereksiniminin sağlanması amacıyla kalori desteğinin sağlanması, su ve tuz alımının azaltılması gerekir. Akut dönemde artmış solunum çabası nedeniyle aspirasyon riski olacağından oral beslenmeye ara verilebilir (69).

İlaç Tedavisi

1. İnotropik ajanlar

a) Digoksin: Ventrikülün kasılma gücünü artırır. En çok myokard kasılmasının baskılı olduğu durumlarda etkilidir. Yetersizlik olmayan kalpte de kasılma gücünü artırdığı, bu nedenle soldan sağa geniş şant nedeniyle artmış hemodinamik yükü olan kalpte digoksinin myokardı koruyucu etkisi olduğunu düşünen otörler olduğu gibi tersine kasılması normal ise yararlı olmadığını düşünenler de vardır (68).

Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na-K ATPaz) kanalını inhibe edip hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak inotropik etkisini gösterir. Kalpte parasempatik tonusu artırır (21). Hem oral hem de parenteral formu vardır. Parenteral doz oral dozdan %25 daha az olarak planlanır. (70). Akut durumlarda intravenöz ve yükleme şemasına göre uygulanır. Hesaplanan total dozun yarısı hemen verilir, sekiz saat sonra dörtte biri, sekiz saat sonra tekrar dörtte biri verilir. Yükleme bittikten 12 saat sonra idameye geçilir. İdame tedavisinin günlük dozu total yükleme dozunun 1/4'üdür, ikiye bölünerek verilir. Terapötik aralığı yani tedavi edici ve toksik doz aralığı düşüktür, yakından takip edilmelidir. Yükleme öncesi ve sonrası EKG takibi yapılmalıdır. Yükleme dozu prematür bebeklerde 20 µg/kg, term yenidoğanlarda 25 µg/kg, sütçocuğu ve büyük çocuklarda 30-40 µg/kg'dır (68).

b) α ve β adrenerjik etkili ilaçlar: Bu ilaçlar şiddetli pulmoner konjesyon ve/veya organ hipoperfüzyonunda etkilidir. İnotropik etkilerinin yanında kronotropik etkilidirler. Myokardın oksijen ihtiyacını artırır. Aritmojenik olabilirler (21).

Dopamin: Esas olarak β adrenerjik, yüksek dozlarda da α adrenerjik etkilidir. 2-5 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda renal vazodilatatör, 5-10 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda kontraktileteyi artırıcı, zayıf periferik vazokonstriktör etkili iken, vazokonstriktör etkileri 15 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'dan daha yüksek dozlarda ortaya çıkar.

Dobutamin: İnotropik etkilidir. α ve β adrenerjik etkilidir. 2-20 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda kullanılabilir. Dobutamin, yüksek doz dopaminin vazokonstriktör etkisinden kaçınmak için dopamin tedavisine ek olarak kullanılabilir.

İzoproterenol: Sadece β adrenerjik etkilidir. Belirgin kronotropik etkisi vardır. Düşük kalp hızı olan hastalarda çok etkindir. Taşiaritmiye neden olabileceğinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

Epinefrin: α ve β adrenerjiktir. Kardiyojenik şokta kullanılır (1, 68, 69, 71).

c) Fosfodiesteraz inhibitörleri: Glikozit ve semptomimetik olmayan inotropik ajanlardır. Amrinon ve milrinon bu gruptaki ilaçlardır. Fosfodiesteraz III enzimini bloke ederek hücre içi siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırır (21). Pozitif inotropik etkisi yanında vazodilatatör etkilerinin de olmasından dolayı dopamin ve dobutamin ile birlikte kullanılmalıdır (70)

2. Diüretikler

Su ve sodyumun böbreklerden emilimini engelleyerek kan volümünü ve pulmoner sıvı yükünü azaltırlar. Pulmoner ve periferik konjesyonu azaltırlar.

a) Loop diüretikler (Furosemid): Çocukluk çağında en sık kullanılan diüretiktir. Çıkan Henle kulbunda etkilidir (70).

b) Tiazid grubu diüretikler (Hidroklortiazid ve klorotiazid). Distal kıvrımlı tübüllere etkilidir. Loop diüretiklerden daha az etkindir.

c) Potasyum tutucu diüretikler (Spironolakton): Aldosteron antagonistidir. Zayıf diüretik etkilidir, genellikle diğer diüretiklerin potasyum kaybettirici etkilerinden dolayı kombine olarak kullanılırlar (68).

Diüretikler kullanılırken serum elektrolitleri yakından izlenmelidir. Hipovolemi, hiponatremi, hipopotasemi, hiperpotasemi, metabolik alkaloz veya asidoz yapabilirler (71).

3. Vazodilatatörler

Venodilatatörler, arteriyel ve mikst vazodilatatörler olarak üçe ayrılır. Direkt inotropik etkileri yoktur. Venodilatatörler; venöz kapasitansı artırarak, ön yükü

azaltır, ventrikül doluş basıncını düşürürler. Arteriyel vazodilatatörler ise ard yükü azaltarak kardiyak performansı artırırılar.

-Nitrogliserin: Venöz vazodilatatördür.

-Sodyum nitroprussid, prazosin: Hem arteriyel hem de venöz vazodilatatörlerdir.

-Hidralazin: Arteriyel vazodilatatördür (71).

-ACE inhibitörleri: Çocuklarda en sık kullanılan vazodilatatör ilaçlardır. Hem arteriyel hem de venöz vazodilatatör etkisi, aldosteron salınımını azaltarak gerçekleştirdiği diüretik etkisi, antiproliferatif etkisi vardır. Kaptopril ve enalapril bu gruptadır (68). AT1 reseptör blokörleri henüz çocuklarda rutinde kullanılmamaktadır (21).

4. Beta blokör tedavi

Akut kalp yetersizliğinde kullanılmazlar ancak kronik kalp yetersizliğinde kullanımlarının egzersiz kapasitesini artırdığı, hastaneye başvuruları azalttığı ve uzun dönem mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (72). Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar metoprolol (β_1 adrenerjik blokör) ve carvedilol'dür (hem β hem de α blokör) (70). β blokörler kalp yetersizliğindeki yararlı etkilerini myokardın oksijen tüketimini azaltarak, antiaritmik etki ile, kardiyak NE'yi azaltarak, ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonu düzelterek gösterirler (73, 74). Ayrıca carvedilol serbest radikallerin neden olduğu kardiyak kontraktıl fonksiyon bozukluğunu inhibe ederek direkt antioksidan özellik gösterir (75).

Kalp Yetersizliği Tedavisindeki Yenilikler

NEP inhibitörleri (Candoxatril ve ecadotril): NEP inhibitörleri daha çok ANP eliminasyonunda etkilidir. Yapılan çalışmalarda plazma ANP düzeyini artırdıkları, aldosteron düzeyini, sağ atriyum basıncını, pulmoner kapiller wedge basıncını, kalbin ön yükünü ve vücut ağırlığını azalttıkları, sol ventrikül disfonksiyonundaki ilerlemeyi önledikleri gösterilmiştir (76-78). Candoxatril ve kaptoprili karşılaştıran bir çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda her ikisinin de iyi tolere edildiği ve egzersiz testlerinde benzer düzelmeye yol açtıkları belirtilmiştir (79). Furosemid ve candoxatril karşılaştıran çalışmada, candoxatrilin günde 40 mg furosemide eşdeğer diüretik etkisinin olduğu, bunu RAAS aktivasyona neden

olmadan yaptığı ve furosemide göre egzersiz kapasitesini daha çok artırdığı gösterilmiştir (80).

Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar (Levosimendan): Bu ajanlar troponin C - kalsiyum kompleksine bağlanarak, myokarda kalsiyum düzeyini artırmadan kalsiyumun etkisini uzatırlar. Pozitif inotropik, pozitif kronotropik ve vazodilatatör etkileri vardır. Bu etkilerini myokardın oksijen tüketimini artırmadan gerçekleştirirler. Vazodilatatör etkilerini, adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanallarını açarak gerçekleştirirler.

Endotelin reseptör antagonistleri: ET-A reseptör selektif inhibitörleri darusentan ve sitaxsentandır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kalp yetersizliğinde yararlı oldukları gösterilmiştir. Bu yararlı etkilerini vazodilatasyonun yanı sıra nöroendokrin sistemi ayarlayarak da yaparlar. Bosentan ve tezosentan ET-A ve ET-B reseptörlerinin ikisini de etkileyen nonselektif endotelin reseptör antagonistleridir.

Tümör nekrozis faktör- α inhibitörleri: Myokard baskılayıcı faktör olarak bilinen TNF- α 'nın inhibitörlerinin (etanersept) kalp yetersizliğinde kullanımı ile ventrikül fonksiyonlarında ve hastaların bulgularında düzelme olduğu gösterilmiştir.

Arginin-vazopressin antagonistleri: Selektif olarak V₁ reseptörlerini inhibe eden relcovaptan kullanımı ile kalp yetersizliğinde kardiyak fonksiyonların düzeldiği, vazodilatasyon yaptığı ve AVP'nin mitojenik etkilerini inhibe edildiği gösterilmiştir. Selektif V₂ reseptör inhibitörü olan tolvaptanın kalp yetersizliğinde hiponatremi yapmadan ve böbrek fonksiyonlarını bozmadan vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (81).

Büyüme hormonu tedavisi: Yapılan çalışmalarda dilate kardiyomyopatisi olan hastalara büyüme hormonu verilmesi ile egzersiz kapasitesinin arttığı, sol ventrikül çapının azaldığı, myokard kitlesinin arttığı gösterilmiştir (82). Büyüme hormonu bu etkisini kalp yetersizliğinde bozulan büyüme hormonu/IGF-1 aksını düzelterek gerçekleştirir. Bu aksın, myozini daha yüksek enerji etkili izoforma dönüştürdüğü, sempatik aktivasyonu, lokal ve sistemik RAAS sisteminin etkisini azalttığı, inflamatuvar sitokinleri ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (83).

Kök hücre tedavisi: Myokard kök hücrelerinin ya da kemik iliği kök hücreleri gibi diğer doku kök hücrelerinin aktive edilmesi ile myokardın yenilenebileceği yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (84). KKY olan hayvanlarda

kök hücre tedavisi ile kalp fonksiyonları ve ventriküler *remodelingin* düzeltilebildiği gösterilmiştir (85).

2.2. Alt Solunum Yolu Hastalıkları ve Kalp

2.2.1. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları

Solunum yolları anatomik olarak epiglot ile üst ve alt solunum yolları olarak ikiye ayrılır (86). ASYİ'de büyük ve küçük hava yolları (trakeobronşit, bronşit, bronşiyolitte) ve alveoller ya da akciğer interstisyumu (pnömonide) tutulabilir (87). ASYİ iki yaş altında daha sık görülür ve daha ciddi seyreder (88). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2000-2003 yılları arasında 0-5 yaş arası ölümlerinin en sık nedeni %19 ile pnömonidir (89).

Çok sayıda bakteri ve virüs ASYİ'ye neden olur. En sık etken virüslerdir. Virüsler arasında *Respiratuvar sinsitial virüs* (RSV) en sık etkendir (90). RSV hem bronşiyolit hem de pnömoni etkenidir. Kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, prematürite, immün yetmezlik durumlarında hem RSV infeksiyonu hem de komplikasyonları sık görülür (91). MacDonald ve ark. (92) RSV infeksiyonuna bağlı mortalitenin konjenital kalp hastalığı olanlarda %37, konjenital kalp hastalığı olmayanlarda %1.5 olduğunu, RSV ile gelişen hastane infeksiyonuna bağlı mortalitenin konjenital kalp hastalığı olanlarda %44, olmayanlarda %5 olduğunu bildirmişlerdir. Boyce ve ark. (93) RSV infeksiyonuna bağlı hastaneye yatış oranının bir yaş altı çocuklarda, konjenital kalp hastalığı olanlarda genel popülasyona göre üç kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine RSV infeksiyonuna bağlı mekanik ventilasyon ihtiyacı konjenital kalp hastalığı olanlarda daha yüksek bulunmuştur (94). Tüm bu sonuçlar ışığında konjenital kalp hastalarında RSV için immünoprofilaksi gündeme gelmiştir (91).

Alt solunum yolu infeksiyonları içinde en ağır olan ve ölümlü sonuçlanan, bakteriyel nedenli olanlardır (88).

Bronşit: Trakea ve bronş gibi büyük hava yollarının inflamasyonudur. Sıklıkla viral etkenlere bağlı gelişir. Üst solunum yolu infeksiyonu bulgularını takiben kuru ve giderek artan öksürük görülür. Ateş genellikle yoktur. Seste kalınlaşma, inspiratuvar stridor, ronküsler duyulur (88, 95).

Bronşiyolit: Küçük hava yollarının inflamasyonudur. Olguların %50'den fazlasında etken RSV'dir (88). Genellikle iki yaş altında, sık nefes alıp verme, solunum kaslarında çekilme ve hışıltı ile karakterizedir. İlk altı ayda daha sık görülür. Hafif üst solunum yolu infeksiyonu bulguları ile başlar. İlerledikçe takipne, hışıltı, interkostal çekilmeler, inspiratuvar raller, ekspiratuvar ronküsler duyulur. Nabız artar, havalanma artışına bağlı olarak karaciğer itilir. Epitelyal örtüde nekroz, silia ve epitel hücrelerinde destrüksiyon, peribronşial alanda lenfosit infiltrasyonu görülür. Solunum yolu duvarındaki ödem, mukus ve hücre artıklarının birikimi, buna ek olarak kas spazmları solunum yollarında daralmaya ve bütünüyle tıkanmaya neden olabilir. Değişik derecede tıkanmalar bazı yerlerde atelektazi, bazı yerlerde havalanma fazlalığı şeklinde kendini gösterir. Solunum yolu obstrüksiyonu arttığında ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma görülür (87, 90).

Pnömoni: Akciğer parenkiminin inflamasyonudur. Viral ajanların üst hava yollarına yerleşmesiyle, infekte epitel silyer aktivitesini kaybeder ve hava yoluna dökülür. Hücre artıkları ve mukus birikimi sonucu göreceli olarak ekspiratuvar tıkanıklık meydana gelir, bu da fazla havalanma ve hava tuzaklarına yol açarak ölü boşlukları artırır. Etken terminal hava yollarına ulaştınca alveolü kaplayan hücrelerin yapısal bütünlüğü ve sürfaktan üretimi bozulur, hyalin membranlar ve pulmoner ödem gelişir. Atelektazi ve intrapulmoner şantların artışına neden olur. İnflamatuvar cevaba bağlı doku hasarı, mukozal ve submukozal etkilenme gaz atılımını daha da bozar. Normalde steril olan alt hava yollarına bakterilerin ulaşması; üst hava yollarındaki bakterinin aspirasyonu ya da eşlik eden viral infeksiyonun hava yollarının anatomik ve fizyolojik savunma mekanizmasını bozması sonucu direkt invazyon ya da hematogen yolla meydana gelir (96, 97). Etkene göre klinik, oskültasyon bulguları, radyolojik bulgular ve diğer laboratuvar bulguları farklı olabilir. Pnömonide bakteriyel-viral ayrımı yapmak güç olabilir. Takipne, öksürük, retraksiyonlar, taşikardi, huzursuzluk her ikisinde de olabilir (88, 89).

2.2.2. Alt Solunum Yolu Hastalıklarında Meydana Gelen Kardiyak Değişiklikler

Ağır pnömonilerde kalp yetersizliği ve myokardiyal hasar meydana geldiği, Kreatin kinaz myokard/beyin izoformu (CK-MB) düzeyinde yükselme olduğu, myokard kasılma fonksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir (99). Shann ve ark.

(100) 47 pnömonili hastayı içeren çalışmalarında, 31 ağır ya da çok ağır pnömonili hastanın 12'sinde (%26) PHT'ye bağlı kalp yetersizliği geliştiğini ve bunların dördünün (%33) öldüğünü bildirilmişlerdir. Araştırmacılar sağ kalp yetersizliğinin ağır pnömonisi olan hastalarda yaygın olduğu, bunun septik toksemiden çok PHT'ya bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Pnömonili olgularda sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu, ventriküler ekstrasistol, atriyal fibrilasyon ve nodal ritm gibi çeşitli EKG değişiklikleri bildirilmiştir (101).

İlten ve ark. (102) altta yatan konjenital kalp hastalığı olmayan, yaşları 2-24 ay arasında, pnömonisi olan 50 hastayı içeren çalışmalarında, hastaların %70'inde sağ ventrikül sistol sonu basıncının (RVSP) arttığını, çok ağır pnömonisi olan 22 hastanın 20 sinde RVSP'nin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Olguların %68'inde CK-MB düzeyinin yüksek olduğunu fakat CK-MB yüksekliği ile pnömoni ağırlığı arasında ilişki olmadığını görmüşlerdir. Hastaların yedisinde (%14) kalp yetersizliği gelişmiş ve bu yedi hastanın hepsinde de RVSP yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği gelişen yedi hastanın altısında CK-MB değerinin yüksek olduğunu ve bu hastaların üçünün öldüğünü görmüşlerdir. RVSP değeri yüksek olan hastaların dördünde sağ ventrikül dilatasyonu olduğu, tüm hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrasında tüm hastaların RVSP değerlerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Kardiyovasküler sistem ve solunum sisteminin fonksiyonel olarak tek bir ünite olduğu, pnömonide görülen bu değişikliklerin mikroorganizmanın direkt invazyonuna bağlı myokardite, hipoksinin kalp fonksiyonlarını baskılayıcı etkisine ve kalbin ön ve ard yükündeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Du ve ark. (103) pnömonili 105 infant ve çocuğu içeren çalışmalarında pulmoner arter basıncının hastalık sırasında arttığını ve bu artışın pnömoninin ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Navarro ve ark. (104) ise pnömoni ile ilişkili ölümlerin en sık sepsise (%59.2), %8.5 oranında ise kalp yetersizliğine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Yenidoğan ve küçük çocukların myokardı düşük basınç üretir. İntratorasik basınçtaki küçük değişiklikler transmural basınç gradientinde büyük değişikliklere neden olabilir. İntratorasik basınçta meydana gelen ufak bir değişiklik bile sağ ve sol

ventrikül ard yükünü, ventrikül performansını ve ventrikül duvar gerilimini değiştirir (105).

2.2.3. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Akciğer İnfeksiyonları

Tekrarlayan pnömonilerde altta yatan nedenler araştırıldığında %9 oranında konjenital kalp hastalığı saptanmıştır (106, 107). Çiftçi ve ark.'nın (106) çalışmasında 71 tekrarlayan pnömoni olgusunun %85'inde neden saptanabilmiş, altı hastada (%9) konjenital kalp hastalığı olduğu, bunlardan üçünde VSD, ikisinde ASD ve bir olguda tam AV septal defekt gibi soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıkları olduğu bildirilmiştir.

Kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi birbirinden bağımsız olamaz, fonksiyonel olarak tek bir ünedir: kardiyorespiratuvar sistem. Konjenital kalp hastalıkları hem pulmoner kan akımını hem de pulmoner basınçları değiştirirler (105).

Soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıklarında (VSD, PDA, tam AV kanal defekti gibi) pulmoner kan akımı artmıştır. Pulmoner kan akımının azaldığı sağdan sola şanlı konjenital kalp hastalıklarında (Fallot tetralojisi, PS ile birlikte olan çift çıkımlı sağ ventrikül ve büyük arter transpozisyonu gibi) akciğer volümünün azalması ve hava yolu hipoplazisine bağlı respiratuvar değişiklikler görülür. Konjenital kalp hastalıklarının solunum mekaniklerine etkilerinin patofizyolojisi ve sonuçları Tablo 2.5'da özetlenmiştir (91, 105).

Tablo 2.5: Konjenital kalp hastalıklarının solunum mekaniklerine etkisi: patofizyoloji ve sonuç.

Pulmoner Kan Akımı Artmış
Perfüzyon/ventilasyon oranı artar, intrapulmoner şant →Hipoksi Akciğerde sıvı birikimi ve akciğer ağırlığı artışı→Akciğerlerin esnekliğinin azalması İntertisyel ve alveolar ödem →Akciğer volümün azalması ve hava yolu direnci artışı Büyük ve küçük hava yolu obstrüksiyonu →Hava yolu direnci artışı
Pulmoner Kan Akımı Azalmış
Perfüzyon/ventilasyon oranı azalır, ölü boşluk ventilasyonu →Hipoksi Akciğer ağırlığının azalması →Akciğerlerin esnekliğinin artması Küçük hava yolu obstrüksiyonu →Hava yolu direnci artışı

Gutierrez ve ark. (108) ise pulmoner kan akımını ve basıncını artırdıkları hayvan modellerinde, alveol yüzey gerilimini azaltan ve immün fksiyonları olan sürfaktan yapımında değişiklik meydana geldiğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak değişen pulmoner mekanikler, hipoksi, PHT, perfüzyon/ventilasyon uyumsuzluğu gibi tüm bu kompleks risk faktörleri sonucu konjenital kalp hastalığı olan çocuklar ASYİ'ye yatkındır ve daha ağır seyreder (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

Kasım 2005-Mayıs 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine solunum sıkıntısı (takipne, interkostal ve/veya subkostal çekilmeler, burun kanatlarının solunuma katılması) ile başvuran yaşları 1 ay-17.5 yıl arasında değişen, 43'ü kız, 33'ü erkek toplam 76 hasta çalışmaya alındı. Hastalar başvuru anında ayrıntılı öykü, fizik muayene, akciğer radyogramı ile değerlendirildi. Çocukların ailelerinden onay alınarak NT-proBNP için kan örneği alındı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruldan 2006/49 sayılı yazı ile onay alındı.

Hastalar ileri tetkik ve tedavileri yapılmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi ya da Servislerine yatırıldı. Hastaların hiçbirinde kronik akciğer hastalığı ya da böbrek hastalığı yoktu.

Hastalar öykü, fizik muayene, akciğer radyogramı bulgularına göre konjestif kalp yetersizliği olan ve kalp yetersizliği olmayıp akciğer hastalığı olan hastalar olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Kalp yetersizliği olan grupta 41 hasta, akciğer hastalığı olan grupta ise 35 hasta vardı.

Konjestif kalp yetersizliği olan 41 hastanın 25'inde altta yatan edinsel ya da konjenital kalp hastalığı varken, 16'sında altta yatan kardiyak defekt yoktu, ağır solunum sorunlarına bağlı gelişen kalp yetersizliği bulguları mevcuttu. Altta yatan kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği gelişen 25 hastanın 15'i kız, 10'u erkek idi; yaşları 1 ay - 17.5 yıl arasında değişmekteydi. Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan 16 hastanın 10'u kız, 6'sı erkek olup, yaşları 1 ay - 2 yıl arasında idi.

Kalp yetersizliği olan gruptaki hastalar başvuru anında Ross skoru (Ross 1) ile 0-12 arasında puanlandırıldı. Ross sınıflandırmasında hastalar terleme, takipne, solunum sayısı, artmış solunum çabası, kalp hızı ve hepatomegaliden oluşan altı ayrı kriter açısından 0, 1 veya 2 puan ile değerlendirilir (Tablo 3.1) (109-111). Ayrıca kalp yetersizliği olan hastalar, Ross skorları 0-2 arası kalp yetersizliği olmayan, 3-6 arası hafif, 7-9 arası orta, 10-12 arası ağır kalp yetersizliği olarak dört gruba ayrılarak tekrar değerlendirildi (109).

Kalp yetersizliği olan hastalardan altısı eksitus oldu. Kalp yetersizliği olup tedavi ile düzelen hastalar, taburcu olurken tekrar Ross skoru (Ross 2) ile değerlendirildi. Yirmi sekiz hastadan kalp yetersizliği düzeldikten sonra tekrar NT-proBNP için kan rneği alındı.

Tablo 3.1: Ross skorlama sistemi.

	SKOR		
	0	1	2
ÖYKÜDE			
Terleme	Başta	Aktif iken baş ve vücutta	İstirahatta iken baş ve vücutta
Takipne	Nadir	Genellikle	Sık
FİZİK MUAYENEDE			
Solunum	Normal	Retraksiyon	Dispne
Solunum hızı (dakikada)			
0-1 yaş	< 50	50-60	> 60
1-6 yaş	< 35	35-45	> 45
7-10 yaş	< 25	25-35	> 35
11-14 yaş	< 18	18-28	> 28
Kalp hızı (dakikada)			
0-1 yaş	< 160	160-170	> 170
1-6 yaş	< 105	105-115	> 115
7-10 yaş	< 90	90-100	> 100
Hepatomegali (sağ kosta kenarı altında)	< 2 cm	2-3 cm	> 3cm

Akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısı olup kalp yetersizliği olmayan 35 hastanın 18'i kız, 17'si erkek idi. Hastaların yaşları 1.5 ay - 13 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların fizik muayene bulguları, akut faz reaktanları (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein), akciğer radyogramı ile değerlendirilerek pnömoni, akut bronşiyolit ya da bronşiyal astma olarak değerlendirildi.

Dispnesi olan hastalardan belirgin taşikardisi ve hepatomegalisi olan, dinlemekle kalpte S₃ ya da gallo ritmi duyulan, bilateral akciğer bazalinde ince raller alınan, akciğer radyogramında staz bulgusu ve kardiyomegalisi olan hastalar kalp yetersizliği olarak değerlendirildi. Bu hastaların hiçbirinde ateş ve akut faz reaktanları ykseklıği gibi infeksiyonu düşündürecek bulgular yoktu. Ateş, ksrk, solunum sıkıntısı yakınmaları ile başvuran, belirgin hepatomegalisi, taşikardisi ve akciğer radyogramında staz görünümü olmayan hastalar akciğer hastalığı olarak

değerlendirildi. Dinlemekle akciğerde tuber sufl ve raller duyulan, ateşi, toksik görünümü olan, akut faz reaktanları yüksek bulunan, akciğer filminde infiltratif görünümü olan hastalar pnömoni olarak değerlendirildi. Ekspirium uzaması ve hışıltısı olan, akciğer filminde havalanma artışı ön planda olan hastalar bronşiyolit olarak değerlendirildi. Akciğer hastalığı bulgularına ilave olarak yukarıda belirtilen kalp yetersizliği bulguları da olan hastalar akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olarak değerlendirildi.

3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna 17'si kız, 15'i erkek toplam 32 çocuk alındı. Yaşları 2 ay - 17.5 yıl arasında idi. Kontrol grubu olarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine ya da Acil Servisine başvuran minör travması, hafif üst solunum yolu infeksiyonu olan, geçirilmiş konvülsiyon nedeniyle tedavisiz izlenen hastalar, NT-proBNP üzerine etkisi olmayan az miktarda ilaç ya da temizlik maddesi alımı ya da şüphesi olan asemptomatik olgular alındı. Bu olguların fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemelerinde kardiyak ya da renal hastalığı düşündürecek herhangi bir bulgu ve sıvı-elektrolit imbalansı yoktu. Ailelerin onayı alınarak hastalardan diğer kan tahlilleri alınırken NT-proBNP için venöz kan örneği alındı. Kontrol grubundaki olgulara EKO incelemesi yapılmadı.

Tablo 3.2: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Gruplar	n	Kız/Erkek Oranı	Yaş
Konjestif Kalp Yetersizliği	41	25/16	1 ay - 17.5 yıl
Kardiyak Nedene Bağlı	25	15/10	1 ay - 17.5 yıl
Akciğer Hastalığına Bağlı	16	10/6	1 ay - 24 ay
Akciğer Hastalığı	35	18/17	1.5 ay - 13 yıl
Kontrol	32	17/15	2 ay - 17.5 yıl

3.3. NT-proBNP için Örneklerin Alınması ve NT-proBNP Ölçümü

NT-proBNP düzeylerinin çalışılması için başvuru anında hastaların ailelerinden onay alındı. Periferik venden yaklaşık 2 cc kadar alınan kan örneği 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar -80° C’de saklandı. Serumda NT-proBNP ölçümleri, Elecsys Pro-BNP kiti kullanılarak E170 *Elektrokemiluminesans İmmunoassay* otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) yapılmıştır. Değerler 5-35 000 aralığında ‘‘pg/ml’’ cinsinden verildi

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

Hastalara başvurularından itibaren ilk 24 saat içinde varsa altta yatan kardiyak defekti saptamak ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme Hewlett-Packard Sonos 5500 renkli Doppler ekokardiyografi cihazı ve 2-4 MHz ve 3-8 MHz prob kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksen pozisyonunda, M-mode ile kursor papiller kas düzeyinden geçirilerek, septum ve sol ventrikül arka duvar dik olarak kesilmişken değerlendirildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyon *ölçümleri* EF (ejection fraction; ejeksiyon fraksiyonu), FS (fractional shortening; fraksiyonel kısalma), LVIDd (left ventricular internal dimension at end diastole; sol ventrikül diyastol sonu iç çapı), LVIDs (left ventricular internal dimension at end systole; sol ventrikül sistol sonu iç çapı), LVmass-d (left ventricular diastolic mass; sol ventrikül diyastolik kitlesi), LVmass-s (left ventricular systolic mass; sol ventrikül sistolik kitlesi) değerlerini içermektedir.

3.5. İstatistiksel Analizler

Analizlerde ‘‘SPSS for Windows 15.0’’, ‘‘Sigma stat 3.1’’ ve ‘‘Medcalc 6.15’’ paket programları kullanıldı. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip verilere parametrik testler, normal dağılıma sahip olmayan verilere ise non-parametrik testler uygulandı. İki grubun karşılaştırılmasında t testi ya da Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip veriler ise tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma sahip olmayan veriler ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde POSTHOC testlerden Dunn’s testi kullanıldı.

Cutoff değerinin belirlenmesinde ROC eğri yöntemi, değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Ross skoru ve NT-proBNP değerlerinin başvuru anındaki ve hastaların taburcu edilmesi sırasındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon t testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma (mean±SD) ve ortanca, %25, %75'lik limitler olarak özetlendi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ROC eğrisi yöntemi ile bulunan *cutoff* değerine göre NT-proBNP'nin dispne ayırıcı tanısı için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, yalancı negatiflik, yalancı pozitiflik ve doğruluk (accuracy) oranları hesaplandı. Pozitif prediktif değer, kalp yetersizliği olarak değerlendirilen hastaların gerçekte ne kadarında kalp yetersizliği olduğu, negatif prediktif değer, kalp yetersizliği olmayan hastaların ne kadarında gerçekte kalp yetersizliği olmadığını gösteren orandır. Yalancı negatiflik, kalp yetersizliği olan hastaların kalp yetersizliği yok gösterilme oranı, yalancı pozitiflik ise kalp yetersizliği olmayan hastaların kalp yetersizliği var olarak gösterilme oranıdır. Doğruluk, kalp yetersizliği olarak değerlendirilip gerçekten kalp yetersizliği olan hastaların, kalp yetersizliği yok olarak değerlendirilip gerçekten kalp yetersizliği olmayan hastaların birbirine oranıdır (112).

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine solunum sıkıntısı ile başvuran 76 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 41'inde konjestif kalp yetersizliği varken, 35 hastada kalp yetersizliği yoktu. Kontrol grubu olarak 32 olgu alındı. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların 25'inde kalp hastalığı zemininde gelişen kalp yetersizliği varken 16 hastada akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği vardı. Gruplara göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmazken ($p>0.05$), yaş açısından kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p<0.05$); diğer gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Gruplar	n	Kız/Erkek Oranı	Yaş		
			Ortanca	Ortalama±SD	Alt ve Üst Sınırlar
Konjestif Kalp Yetersizliği	41	25/16	8 ay	20.2 ± 42.6 ay	1 ay - 17.5 yıl
Kardiyak Nedene Bağlı	25	15/10	7 ay *	26.1 ± 10.7 ay	1 ay - 17.5 yıl
Akciğer Hastalığına Bağlı	16	10/6	10.5 ay	14.2 ± 7.9 ay	1 ay - 24 ay
Akciğer Hastalığı	35	18/17	7.5 ay	22.5 ± 39.6 ay	1.5 ay - 13 yıl
Kontrol	32	17/15	14.5 ay	32.3 ± 47.5 ay	2 ay - 17.5 yıl

* Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan grup ile kontrol grubu arasında $p<0.05$

Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan 25 hastanın; 19'unda konjenital kalp hastalığı, üçünde kardiyomyopati, ikisinde myokardit ve birinde akut romatizmal kardit vardı (Tablo 4.2). Tablo 4.3'te konjenital kalp hastalığı olan gruptaki olguların tanıları görülmektedir.

Tablo 4.2: Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği gelişen hastaların etiyolojiye göre dağlılımları.

Altta Yatan Kalp Hastalıkları	n
Konjenital Kalp Hastalığı	19
Myokardit	2
Kardiyomyopati	3
Akut Romatizmal Kardit	1

Tablo 4.3: Konjenital kalp hastalığı olan hastaların tanıları.

Tanı	n	Tanı	n
VSD	3	PDA, PHT	1
VSD, PHT	2	PDA, ASA, AFO	1
VSD, ASD, PDA	2	Tam AV kanal defekti, PHT	1
ALPACA, AFO	2	TPVDA, ASD, PHT	1
TPVDA, ASD	2	BAT, VSD	1
ASD, ASA	1	VSD, ASD, PHT, kesintili aortik ark	1
VSD, AD, biküspit aorta	1		

AD: Aort darlığı, ALCAPA: anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (sol koroner arterin anormal olarak pulmoner arterden çıkması), AFO: Açık foramen ovale, ASA: Atriyal septal anevrizma, BAT: Büyük arter transpozisyonu

Kalp yetersizliği olan hastalar klinik bulgularının ağırlık derecesine göre digoksin, ACE inhibitörü, diüretik, dopamin ve dobutamin gibi antikonjestif ve/veya inotropik ilaçlardan bir ya da birkaçını alıyordu.

Akciğer hastalığına bağlı gelişen kalp yetersizliği olan gruptaki 16 hastanın 11'inde akut bronşiyolit, beşinde pnömoni vardı. Akciğer hastalığı grubundaki 35 hastanın 27'sinde akut bronşiyolit, altısında pnömoni ve ikisinde bronşiyal astma vardı (Tablo 4.4). Akciğer hastalığı olan gruptaki bir hastaya (%2.9) ventilatör desteği verilirken, akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen hastaların yedisi (%43.8) ventilatör desteği aldı.

Tablo 4.4: Akciğer hastalığına bağlı gelişen kalp yetersizliği olan ve akciğer hastalığı olan hastaların etiyolojiye göre dağılımı.

Tanı	Akciğer Hastalığına Bağlı Kalp Yetersizliği (n:16)	Sadece Akciğer Hastalığı (n:35)
Akut Bronşiyolit	11	27
Pnömoni	5	6
Bronşiyal Astma	-	2

Çalışma ve kontrol gruplarının başvuru anındaki serum NT-proBNP (NT-proBNP 1) düzeyleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Konjestif kalp yetersizliği kardiyak nedene bağlı olan hastaların ortalama ve ortalama serum NT-proBNP 1 düzeyleri akciğer hastalığına bağlı olan hastalarinkinden yüksek idi, ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan önemli değildi ($p>0.05$). Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların (altta yatan nedene göre ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde) NT-proBNP 1 değerleri, akciğer hastalığı olan hastaların NT-proBNP değerlerinden istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek idi ($p<0.05$). Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların (altta yatan nedene göre ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde) NT-proBNP 1 değerleri, kontrol olgularının NT-proBNP değerlerinden de istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek idi ($p<0.05$). Akciğer hastalığı olan hastalar ile kontrol grubu arasında ise NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p> 0.05$).

Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol gruplarında NT-proBNP 1 düzeyleri

Gruplar	n	NT-proBNP 1 (pg/ml)		
		Ortanca	Ortalama \pm SD	Alt ve Üst Sınırlar
Konjestif Kalp Yetersizliği	41	7 321^{a, b}	11 029 \pm 11 090	778.7 - 35 000
Kardiyak Nedene Bağlı	25	9 261 ^{c, d, e}	13 585 \pm 11 502.1	778.7 - 35 000
Akciğer Hastalığına Bağlı	16	2 728 ^{f, g}	6 397.7 \pm 9 014.8	825 - 35 000
Akciğer Hastalığı	35	241^h	336.8 \pm 297.6	5 - 1 309
Kontrol	32	87.71	153 \pm 128	21.6 - 485.3

Kruskal-Wallis testi ile gruplar arası farklılık değerlendirildiğinde;

a: Konjestif kalp yetersizliği (KKY)- akciğer hastalığı $p < 0.05$

b: KKY-kontrol $p < 0.05$

c: Kardiyak nedene bağlı KKY- akciğer hastalığına bağlı KKY $p > 0.05$

d: Kardiyak nedene bağlı KKY-akciğer hastalığı $p < 0.05$

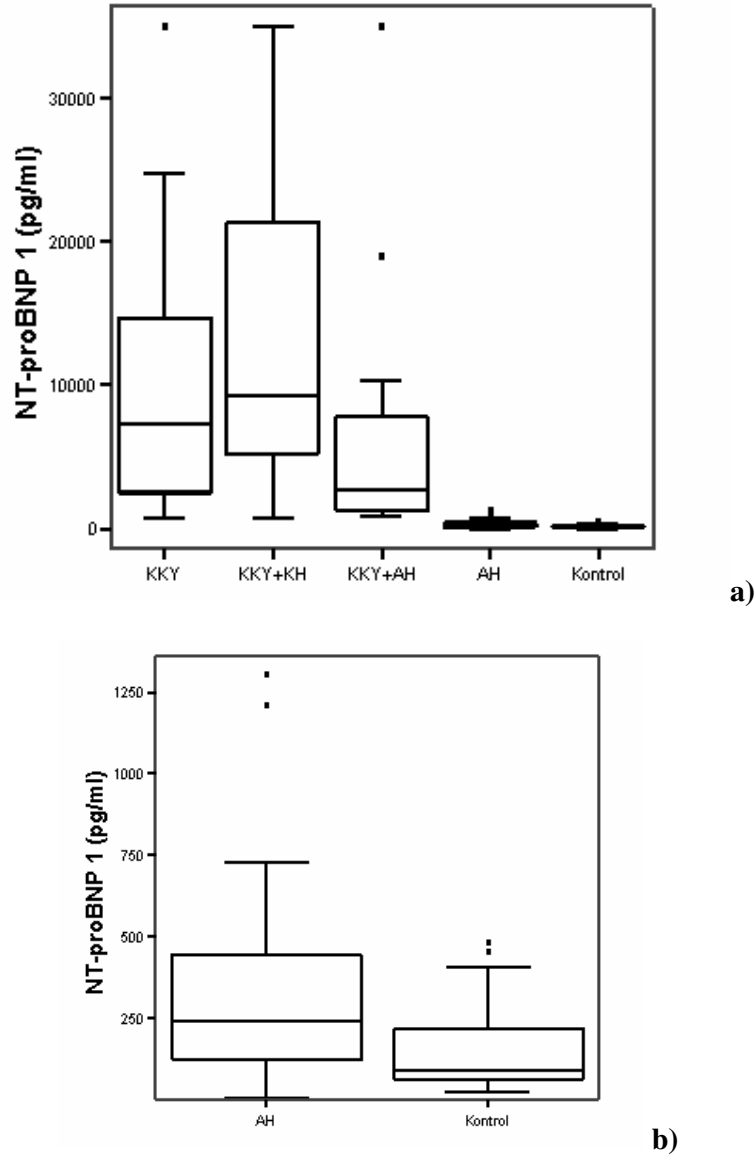
e: Kardiyak nedene bağlı KKY-kontrol $p < 0.05$

f: Akciğer hastalığına bağlı KKY- akciğer hastalığı $p < 0.05$

g Akciğer hastalığına bağlı KKY- kontrol $p < 0.05$

h: Akciğer hastalığı- kontrol $p > 0.05$

Konjestif kalp yetersizliği grubunun (altta yatan nedene göre ayrı ayrı ve birlikte), akciğer hastalığı grubunun ve kontrol grubunun NT-proBNP 1 değerleri Şekil 4.1a'daki grafikte gösterilmiştir. Akciğer hastalığı ve kontrol gruplarının verileri kalp yetersizliği grubundan çok düşük olduğu için büyütülerek Şekil 4.1b'de tekrar verilmiştir.



Şekil 4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının (a) ve akciğer hastalığı ve kontrol Gruplarının (b) serum NT-proBNP1 düzeylerinin karşılaştırılması (Kutunun içindeki çizgi ortanca değerini, kutunun sınırları %25 ve %75 limitleri göstermektedir. Çok büyük ve küçük değerler (sapan değerler) nokta şeklinde belirtilmiştir). KKY: Tüm konjestif kalp yetersizliği grubu, KKY+KH: Kardiyak hastalığa bağlı KKY grubu, KKY+AH: Akciğer hastalığına bağlı KKY grubu, AH: Akciğer hastalığı grubu.

Başvuru anındaki Ross skoru (Ross 1) açısından gruplar karşılaştırıldığında kalp yetersizliği akciğer hastalığına bağlı olan grubun ortalama Ross 1 değeri kalp yetersizliği kardiyak nedene bağlı olan grubun Ross 1 değerinden daha yüksekti ($p<0.05$). Konjestif kalp yetersizliği grubunun (altta yatan nedene göre ayrı ayrı ve birlikte) Ross 1 değeri ise akciğer hastalığı olan grubun Ross 1 değerinden istatistiksel olarak önemli derecede yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 4.6, Şekil 4.2).

Tablo 4.6: Hasta gruplarının başvuru sırasındaki Ross skoru (Ross 1) açısından karşılaştırılması.

Gruplar	n	Ross 1 skoru (ortalama±SD)
Konjestif Kalp Yetersizliği	41	7.56±2.4^a
Kardiyak Nedene Bağlı KKY	25	6.92±2.29 ^{b, c}
Akciğer Hastalığına Bağlı KKY	16	8.56±2.3 ^d
Akciğer Hastalığı Olan	35	4.14±2.10

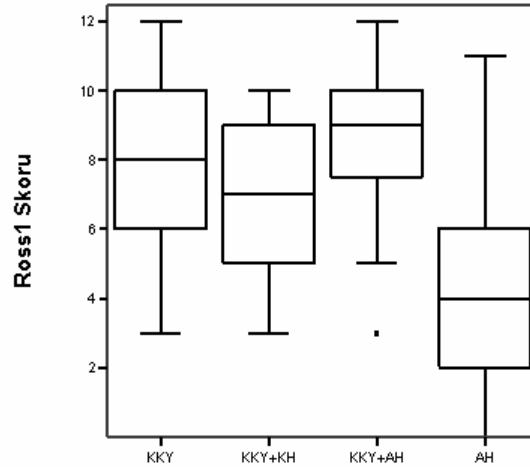
Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arası farklılık değerlendirildiğinde;

a: KKY- akciğer hastalığı $p<0.001$

b: Kardiyak nedene bağlı KKY-akciğer hastalığına bağlı KKY $p<0.05$

c: Kardiyak nedene bağlı KKY- akciğer hastalığı $p<0.001$

d: Akciğer hastalığına bağlı KKY- akciğer hastalığı $p<0.001$

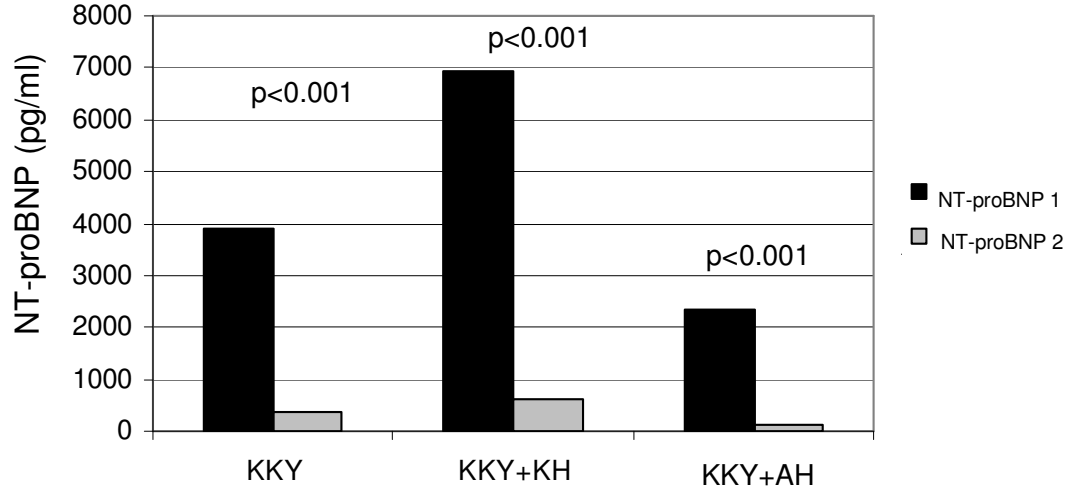


Şekil 4.2: Hasta gruplarının başvuru anındaki Ross skoru (Ross 1) açısından karşılaştırılması. Kısaltmaların anlamı ve grafiklerin yorumu için Şekil 4.1'in açıklamasına bakınız.

Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan 25 hastanın 15'inden ve akciğer hastalığına bağlı gelişen kalp yetersizliği olan 16 hastanın 13'ünden (konjestif kalp yetersizliği olan toplam 41 hastanın 28'inden), konjestif kalp yetersizliği düzeldikten sonra hastalar taburcu olurken tekrar NT-proBNP düzeyi için kan örneği alındı (NT-proBNP 2). Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda (altta yatan nedene göre ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde) NT-proBNP 1 ve NT-proBNP 2 değerleri kıyaslandığında, tedavi sonrası yetersizliğin düzelmesi ile NT-proBNP'de belirgin düşüş olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.7 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.7: Kalp yetersizliği olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri.

Gruplar	n	NT-proBNP 1 (pg/ml)			NT-proBNP 2 (pg/ml)			p
		Ortanca	Ortalama \pm SD	Alt ve Üst Sınırlar	Ortanca	Ortalama \pm SD	Alt ve Üst Sınırlar	
Kardiyak Nedene Bağlı KKY	15	6942	12398.9 \pm 3411.2	778.7-35000	612	3864.6 \pm 1566.1	104.8-21936	<0.001
Akciğer Hastalığına Bağlı KKY	13	2320	6861.7 \pm 2759.0	825-35000	125.7	210.7 \pm 62.9	35.3-703.3	<0.001
KKY Grubu Toplamı	28	3888.05	10151.5 \pm 2314.5	778.7-35000	375.4	2243.8 \pm 937.8	35.3-21936	<0.001

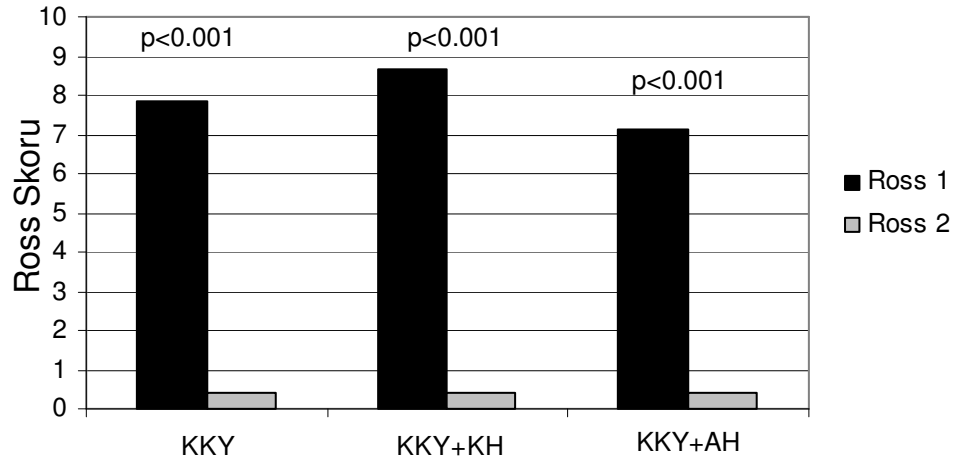


Şekil 4.3: Konjestif kalp yetersizliği olan grupların (ayrı ayrı ve birlikte) tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması. Kısaltmaların anlamı için Şekil 4.1'in açıklamasına bakınız.

Kardiyak hastalığa ve akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan gruplar ayrı ayrı ve birlikte Ross skoru açısından değerlendirildiğinde de, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında belirgin düşüş olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.8 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.8: Kalp yetersizliği olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ross skoru açısından karşılaştırılması.

Gruplar	n	Ross 1 (Ortalama \pm SD)	Ross 2 (Ortalama \pm SD)	p
Kardiyak Nedene Bağlı KKY	15	8.69 \pm 2.52	0.38 \pm 0.76	<0.001
Akciğer Hastalığına Bağlı KKY	13	7.13 \pm 1.9	0.4 \pm 1.05	<0.001
Konjestif Kalp Yetersizliği Grubu Toplamı	28	7.85 \pm 2.32	0.39 \pm 0.91	<0.001



Şekil 4.4: Konjestif kalp yetersizliği olan grupların (ayrı ayrı ve birlikte) tedavi öncesi ve sonrası Ross skorlarının karşılaştırılması.

Kısaltmaların anlamı için Şekil 4.1'in açıklamasına bakınız.

Konjestif kalp yetersizliği gruplarının serum NT-proBNP 2 değerleri, akciğer hastalığı ve kontrol gruplarının NT-proBNP 1 değerleri ile karşılaştırıldı. Kardiyak nedenli kalp yetersizliği olan 15 hastanın NT-proBNP 2 değeri, akciğer hastalığı olan hastaların ve kontrol grubunun NT-proBNP 1 değerlerinden istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca kardiyak nedenli kalp yetersizliği olan 15 hastanın NT-proBNP 2 değeri, akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan 13 hastanın NT-proBNP 2 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan 13 hastanın NT-proBNP 2 değeri, akciğer hastalığı olan hastaların ve kontrol grubunun NT-proBNP 1 değerlerinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Konjestif kalp yetersizliği olup düzelen hastaların NT-proBNP 2 değerlerinin akciğer hastalığı grubunun ve kontrol grubunun NT- proBNP 1 değerleri ile karşılaştırılması.

Gruplar		n	NT-proBNP (pg/ml)		
			Ortanca	Ortalama±SD	Alt ve Üst Sınırlar
NT-proBNP 2	Konjestif Kalp Yetersizliği	28	375.4	2 168 ± 897.3	35.3 - 21 936
	Kardiyak Nedene Bağlı KKY	15	612.1 ^{a,b,c}	3 864.6 ± 1 566.1	104.8 - 21 936
	Akciğer Hastalığına Bağlı KKY	13	125.7 ^{d,e}	210.7 ± 62.9	35.3 - 703.3
NT-proBNP 1	Akciğer Hastalığı	35	241	336.8 ± 297.6	5 - 1 309
	Kontrol	32	87.71	153 ± 128	21.6 - 485.3

Kruskal-Wallis testi ile gruplar arası farklılık değerlendirildiğinde;

a: Kardiyak nedene bağlı KKY-akciğer hastalığına bağlı KKY p<0.05

b: Kardiyak nedene bağlı KKY-akciğer hastalığı p<0.05

c: Kardiyak nedene bağlı KKY-kontrol p<0.05

d: Akciğer hastalığına bağlı KKY-akciğer hastalığı p>0.05

e: Akciğer hastalığına bağlı KKY-kontrol p>0.05

Kalp yetersizliği olan hastalardan altısı eksitus oldu. Eksitus olan hastaların yaşları, tanıları ve NT-proBNP değerleri Tablo 4.10'de gösterilmiştir. Eksitus olan hastaların başvuru anındaki NT-proBNP değerleri kalp yetersizliği olup yaşayan hastalardan belirgin olarak yüksekti (p<0.05). Ancak kalp yetersizliği olan hastalardan eksitus olanlarla olmayanlar arasında Ross skoru açısından istatistiksel açıdan önemli fark yoktu (p>0.05). (Tablo 4.11).

Tablo 4.10: Kalp yetersizliği olup eksitus olan hastaların etiyolojik tanıları ve NT-proBNP değerleri.

Yaş	Tanı	NT-proBNP (pg/ml)
13 yıl	Dilate KMP, KKY	22 786
17.5 yıl	Dilate KMP, KKY	12 306
8 ay	VSD, PDA, ASD, KKY	21 408
5.5 ay	TPVDA, KKY	35 000
8 ay	PDA, PHT, KKY	14 832
6.5 ay	Akut bronşiyolit, KKY	7 703

Tablo 4.11: Eksitus olan ve olmayan kalp hastaların NT-proBNP 1 değerleri ve Ross 1 skorlarının karşılaştırılması.

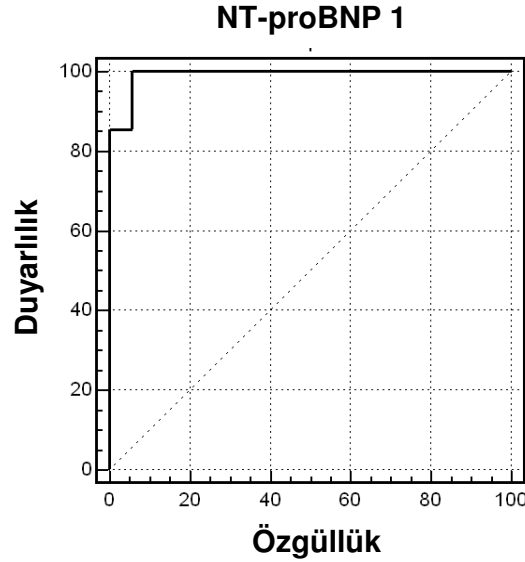
	Eksitus olan (n:6)	Yaşayan (n:35)	p
NT-proBNP (ortanca değer)	18 120	5 217	<0.05
Ross Skoru (ortalama \pm SD)	7.83 \pm 2.56	7.51 \pm 2.41	>0.05

ROC eğrisi ile, dispnenin ayırıcı tanısında konjestif kalp yetersizliği olan hastaların akciğer sorunlarına bağlı solunum sıkıntısı olan hastalardan ayırımında NT-proBNP için *cutoff* değerleri 726.8 pg/ml saptandı. *Cutoff* değerleri 726.8 pg/ml lındığında duyarlılığı %100, özgülüğü %94.3, pozitif prediktif değerleri %95, negatif prediktif değerleri %100, yalancı negatiflik %0, yalancı pozitiflik %4.6, doğruluk %97 olarak bulunmuştur (Tablo 4.12).

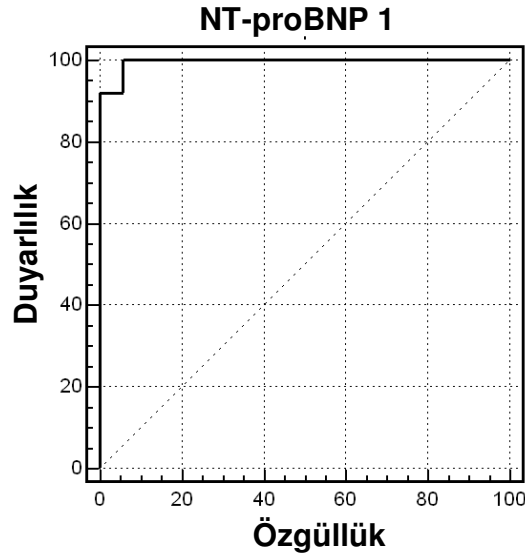
Tablo 4.12: Dispnenin ayırıcı tanısında kalp yetersizliği ile akciğer kaynaklı dispnenin ayırımı için 726.8 pg/ml NT-proBNP *cutoff* değerinin değerlendirilmesi.

Duyarlılık	%100
Özgüllük	% 94.3
Pozitif prediktif değer	% 95
Negatif prediktif değer	% 100
Yalancı negatiflik	% 0
Yalancı pozitiflik	% 4.6
Doğruluk	% 97

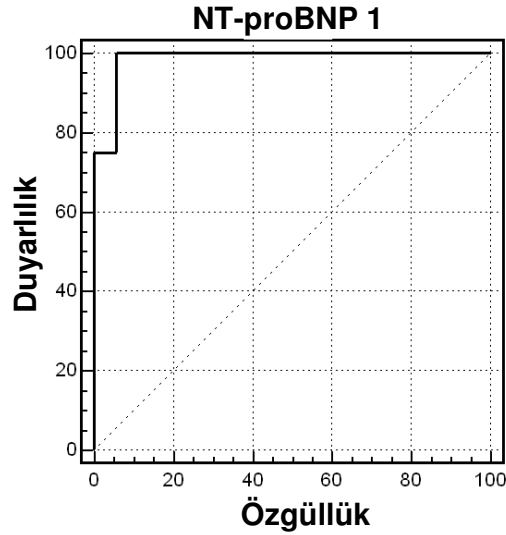
Konjestif kalp yetersizliğinin (kalp hastalığına bağlı gelişen ve akciğer hastalığına bağlı gelişen grupların ayrı ayrı ve bir arada) akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısı ile ayırıcı tanısında NT-proBNP için ROC eğrileri aşağıda verilmiştir (Şekil 4.5, 4.6 ve 4.7).



Şekil 4.5: Konjestif kalp yetersizliği (tüm kalp yetersizliği grubu) ile akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısının ayırıcı tanısında NT-proBNP 1 için ROC eğrisi.



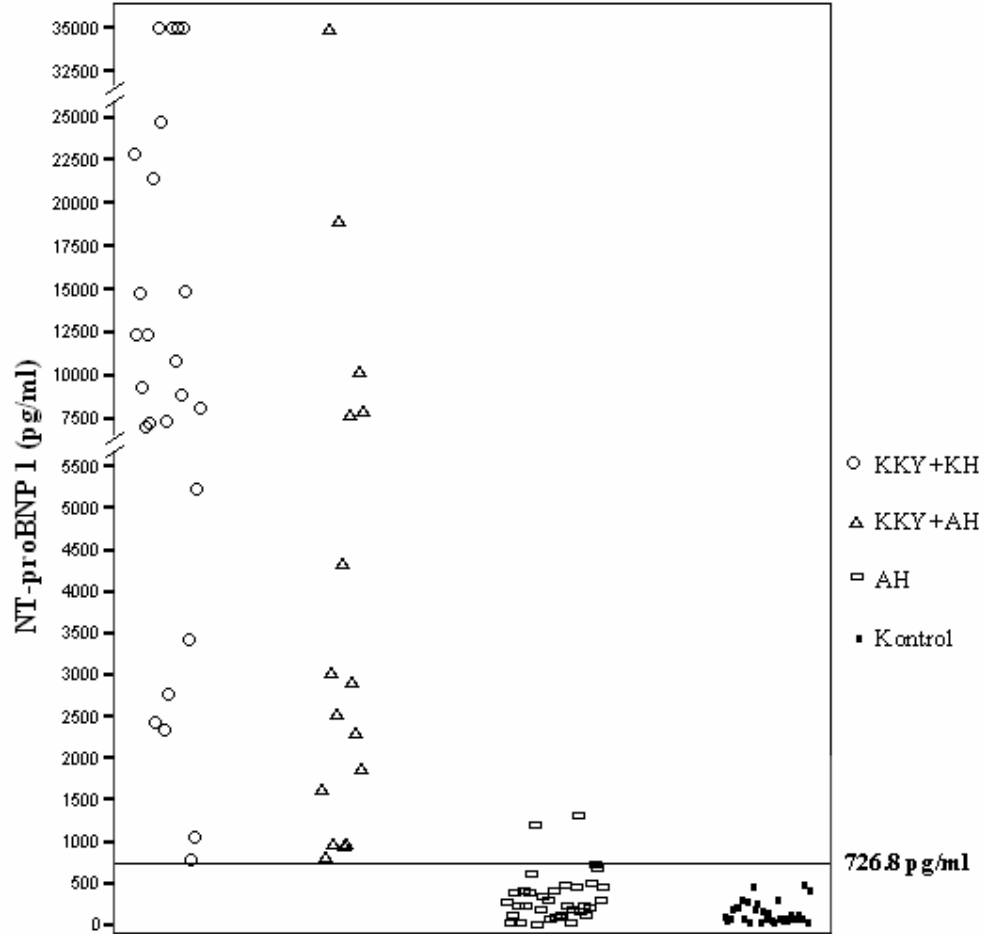
Şekil 4.6: Kardiyak nedenli kalp yetersizliği ile akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısının ayırıcı tanısında NT-proBNP 1 için ROC eğrisi.



Şekil 4.7: Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği ile akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısının ayırıcı tanısında NT-proBNP 1 için ROC eğrisi.

NT-proBNP için *cutoff* olarak 726.8 pg/ml değeri alındığında, Şekil 4.8’de görüldüğü gibi konjestif kalp yetersizliği olan hastaların hiçbirinin NT-proBNP değeri başvuru anında 726.8 pg/ml değerinden düşük değildi. Akciğer sorunu olan hastalardan iki tanesinin NT-proBNP değeri 726.8 pg/ml değerinden yüksek idi. Bu hastaların NT-proBNP değerleri 1214 ve 1309 pg/ml idi. Kontrol grubundaki bütün

olguların NT-proBNP değerleri 726.8 pg/ml'nin altında idi, bu grupta en yüksek NT-proBNP değeri 485.3 pg/ml idi.



Şekil 4.8: *Cutoff* değeri olan 726.8 pg/ml'ye göre çalışma ve kontrol gruplarının serum NT-proBNP 1 düzeylerinin dağılımı.

Konjestif kalp yetersizliği grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiğinde EKO'da saptanan sol ventrikül sistolik fonksiyon olmlerinin hiçbiri ile NT-proBNP değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP değerleri ile ekokardiyografik olarak değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyon parametreleri arasındaki Spearman korelasyon testi sonuçları.*

Gruplar		EF	FS	LVIDd	LVIDs	LVmass-d	LVmass-s
NT-proBNP 1	Kardiyak nedene bağlı KKY	0.047	-0.093	-0.035	0.048	0.364	0.266
	Akciğer hastalığına bağlı KKY	-0.318	-0.361	0.107	0.252	0.434	0.70
	Tüm KKY olan hastalar	-0.050	-0.133	0.021	0.134	0.197	0.125

Verilen değerler Spearman korelasyon testi katsayısıdır (r).

* Tüm gruplar için her bir parametre ile NT-proBNP arasında $p > 0.05$

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda (etiyoolojiye göre alt gruplar ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde) başvuru anında hesaplanan Ross skoru ve NT-proBNP değerleri ve taburcu olurken hesaplanan Ross skoru ve NT-proBNP değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.14 ve 4.15). Ross skorlarına göre kalp yetersizliği olan hastalar kalp yetersizliğinin şiddetine göre gruplara ayrılarak tekrar değerlendirildiğinde de NT-proBNP düzeyleri ile arasında korelasyon gösterilemedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.14: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP 1 değerleri ile Ross 1 skoru arasındaki Spearman korelasyon testi sonuçları.

Gruplar		Ross 1 Skoru
NT-proBNP 1	Kardiyak nedene bağlı KKY	r =0.262 p > 0.05
	Akciğer hastalığına bağlı KKY	r =0.276 p > 0.05
	Tüm KKY olan hastalar	r =0.107 p > 0.05

Tablo 4.15: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP 2 değerleri ve Ross 2 skoru arasındaki Spearman korelasyon testi sonuçları.

Gruplar		Ross 2 Skoru
NT-proBNP 2	Kardiyak nedene bağlı KKY	r =0.499 p > 0.05
	Akciğer hastalığına bağlı KKY	r =0.361 p > 0.05
	Tüm KKY olan hastalar	r =0.26 p > 0.05

Tablo 4.16: Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP 1 değerleri ve kalp yetersizliğinin Şiddeti arasında Spearman korelasyon testi sonuçları

Gruplar		Kalp Yetersizliğinin Şiddeti*
NT-proBNP1	Kardiyak nedene bağlı KKY	r =0.196 p > 0.05
	Akciğer hastalığına bağlı KKY	r =0.369 p > 0.05
	Tüm KKY olan hastalar	r =0.098 p > 0.05

* Ross skorları 0-2 arası kalp yetersizliği olmayan, 3-6 arası hafif, 7-9 arası orta, 10-12 arası ağır kalp yetersizliği.

5. TARTIŞMA

5.1. NT-proBNP'nin Dispnenin Ayırıcı Tanısında Kullanımı

Dispnenin kardiyak mı, kalp dışı nedenli mi olduğunun ayırıcı tanısında BNP ve NT-proBNP'nin kullanımı ile ilgili erişkinlerde yapılmış çok sayıda çalışma vardır (57, 113-115). Morisson ve ark. (115) 321 olguluk serilerinde kardiyak nedenli dispnede ortalama BNP plazma düzeyini 758.5 pg/ml olarak bulurken, akciğer kaynaklı dispnede 61 pg/ml olarak bulmuş; BNP düzeyi 94 pg/ml alındığında kalp kaynaklı dispneyi akciğer kaynaklı dispneden ayırt etmede duyarlılığının %86, özgüllüğünün %98 olduğunu bildirmişlerdir. Bayes-Genis ve ark. (57) 100 olguyu içeren çalışmalarında serum NT-proBNP için 973 pg/ml *cutoff* değerini, kardiyak nedenli dispnenin akciğer kaynaklı dispneden ayırt edilmesinde %93 özgül ve %90 duyarlı bulmuşlardır.

Çocuklarda dispnenin ayırıcı tanısında BNP ya da NT-proBNP kullanımıyla ilgili çok az sayıda çalışma vardır (15, 16, 116). Koulouri ve ark.'nın (16) solunum sıkıntısı ile gelen 49 infant ve çocuğu içeren çalışmasında, 23 olguda konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği, 26 olguda pnömoni, bronşiyolit veya astma vardı. Kalp yetersizliği olan hastaların plazma BNP değerlerinin akciğer kaynaklı solunum sıkıntısı olan hastalardan belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$)(sırasıyla ortalama \pm SD; 693 \pm 502 pg/ml ve 45 \pm 64 pg/ml). Cohen ve ark.'nın (15) çalışmasında solunum sıkıntısı ile gelen 1-36 ay arası 33 hastanın 17'sinde konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği, 18 hastada bronşiyolit ya da pnömoni vardı. Kontrol olarak 13 sağlıklı infantın da alındığı bu çalışmada, plazma NT-proBNP düzeylerinin kalp yetersizliği olan grupta akciğer kaynaklı solunum sıkıntısı olan hastalardan ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (sırasıyla ortanca, ortalama \pm SD; kalp yetersizliği grubunda: 18 452 pg/ml, 26 344 \pm 25 027 pg/ml, akciğer hastalığı grubunda: 311 pg/ml, 458 \pm 357 pg/ml, kontrol grubunda: 89 pg/ml, 201 \pm 114 pg/ml). Benzer şekilde An ve ark. (116) da çalışmalarında, kalp yetersizliği olan grupta, sadece pnömonisi olan hastalardan ve kontrol grubundan daha yüksek serum BNP değerleri saptanmışlardır ($p<0.01$) (ortalama \pm SD; kalp yetersizliği olanlarda: 141.55 \pm 75.99 pg/ml, akciğer hastalığı olanlarda: 26.00 \pm 14.57 pg/ml, kontrol grubunda: 19.31 \pm 10.3 pg/ml).

Bizim çalışmamızda kalp yetersizliği olan gruptaki hastaların serum NT-proBNP değerleri, hem kalp yetersizliği olmayan akciğer hastalığı grubundan hem de kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$) (ortanca, ortalama \pm SD; kalp yetersizliği olan grupta: 7 321 pg/ml, 11 029 \pm 11 090 pg/ml, akciğer hastalığı grubunda: 241 pg/ml, 336.8 \pm 297.6 pg/ml, kontrol grubunda: 87.71pg/ml, 153 \pm 128 pg/ml) (Bkz. Tablo 4.5, Şekil 4.1).

5.2. Akciğer Hastalıklarında NT-proBNP Düzeyleri

Akciğerler ve kalp, fonksiyonel tek ünite olarak kabul edilir. Herhangi birinde meydana gelen değişiklik diğer sistemi de etkileyecektir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda akut akciğer embolisinde sağ ventrikül volüm yükünün artmasına bağlı olarak BNP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (117). Pruszczyk ve ark. (118) akut akciğer embolisinde NT-proBNP değerlerini, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren artmış sağ/sol ventrikül oranı ve vena cava inferior çapıyla korele bulmuşlardır. Bando ve ark. (114) kronik akciğer hastalığı olan hastaları kor pulmonale gelişen ve gelişmeyen olarak değerlendirdiklerinde, kor pulmonale gelişen grupta BNP değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (sırasıyla ortalama \pm SD; 81.5 \pm 13.1 pg/ml ve 13.3 \pm 2.7 pg/ml). Başka bir çalışmada BNP'nin kronik akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyon gelişip gelişmediğinin taranmasında kullanılabileceği gösterilmiştir (120).

Çocuklarda intratorasik basınçtaki ufak değişikliklerde bile kalbin fonksiyonları etkilenebilir. Çocuklarda ağır akciğer infeksiyonları sırasında kalp yetersizliğinin gelişip gelişmediğinin ayırımında BNP kullanımı ile ilgili yapılan tek çalışmada An ve ark. (116) kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan 24 hastanın BNP değerlerini (ortalama \pm SD) 141.55 \pm 75.99 pg/ml olarak bulurken, pnömoni ve kalp yetersizliği olan 18 hastanın BNP değerini 113.73 \pm 87.05 pg/ml olarak bildirmişlerdir ($p<0.05$). Ağır pnömoniyeye bağlı kalp yetersizliği olan hastaların BNP değeri (113.73 \pm 87.05 pg/ml) hem kalp yetersizliği olmaksızın pnömoni olan gruptan (26.00 \pm 14.57 pg/ml) hem de kontrol grubundan (19.31 \pm 10.3 pg/ml) daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Bu çalışma ile çocukluk çağında pnömoninin kalp yetersizliği ile komplike olup olmadığının ayırımında BNP'nin kullanılabileceği belirtilmiştir. Pnömoniyeye bağlı kalp yetersizliği geliştiği düşünülen 18 hastadan yedisinin BNP değerlerinin, bu çalışmada kalp yetersizliği ayırımı için saptanan 49 pg/ml *cutoff*

değerinden düşük olduğu ve bunların kalp yetersizliği tanısının yanlış değerlendirilmiş olabileceği, bu yedi olgu çıkarıldığında kalan 11 olgunun BNP değerlerinin 172.08 ± 56.47 pg/ml olduğunu belirtmişlerdir. Bu grubun BNP değerlerinin kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği grubundan belirgin yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Pnömoniye bağlı kalp yetersizliği düzeldikten sonra 11 olgudan 10'unda çalışılan BNP değerlerinin ortalamasının 26.12 ± 15.71 pg/ml'ye gerilediği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da kalp yetersizliği akciğer hastalığına bağlı olarak gelişen hastalar ile, kalp yetersizliği gelişmemiş akciğer hastalığı olan hastalar arasında NT-proBNP değerleri açısından belirgin farklılık olduğu saptandı ($p < 0.05$) (sırasıyla ortanca, ortalama \pm SD; 2 728 pg/ml, 6 397.7 \pm 9 014.8 pg/ml ve 241 pg/ml, 336.8 \pm 297.6 pg/ml). Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalar ile kontrol grubu arasında da fark vardı ($p < 0.05$) (sırasıyla ortanca, ortalama \pm SD; 2 728 pg/ml, 6 397.7 \pm 9 014.8 pg/ml ve 87.71 pg/ml, 153 \pm 128 pg/ml) (Bkz. Tablo 4.5, Şekil.4.1). Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen hastaların primer akciğer hastalığı tedavisinin yanısıra kalp yetersizliği tedavisi ile semptomlarının gerilediğini görüldü. Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen 16 hastadan 13'ünde taburcu olurken alınan NT-proBNP değerlerinin (NT-proBNP 2) başvuru anında alınan NT-proBNP değerine (NT-proBNP 1) göre belirgin olarak düştüğü belirlendi ($p < 0.001$) (ortanca, ortalama \pm SD; NT-proBNP 1: 2 728 pg/ml, 6 397.7 \pm 9 014.8 pg/ml, NT-proBNP 2: 125.7 pg/ml, 210.7 \pm 62.9 pg/ml) (Bkz. Tablo 4.7, Şekil 4.3). Akciğer sorunlarına bağlı kalp yetersizliği gelişen hastaların kalp yetersizliği düzeldikten sonra alınan NT-proBNP 2 değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo 4.9).

Bizim çalışmamızda *cutoff* değerine göre değerlendirdiğimizde solunum sorunlarına bağlı kalp yetersizliği gelişen hastaların hepsinin NT-proBNP değeri 726.8 pg/ml'den yüksek idi (Bkz. Şekil 4.8).

Yenidoğan ve küçük çocukların myokardı düşük basınç üretir. İntratorasik basınçta meydana gelen ufak bir değişiklik bile sağ ve sol ventrikül ard yükünü, ventrikül performansını ve ventrikül duvar gerilimini değiştirir (105). Ağır solunum sorunu olan hastalarda PHT'nin yaygın olduğu, hipoksinin ve mikroorganizmaların invazyonuna bağlı myokarditin kalp fonksiyonlarını etkilediği ve bunların da hem

ard yükü hem de ön yükü değiştirdikleri, tüm bu değişikliklerin EKG, EKO ve kardiyak enzimlerde değişikliğe neden olduğu göz önüne alınırsa; ağır solunum sorunlarında BNP ve NT-proBNP değerlerinin etkilenmemesi düşünülemez (99-103,117). Biz çalışmamızda ağır solunum sorunları olan hastalarda kalp yetersizliği gelişip gelişmediğinin anlaşılmasında NT-proBNP'nin kullanılabilirliğini ve yetersizlik düzeldikten sonra NT-proBNP değerlerinin normal sınırlara gerilediğini gösterdik.

Bizim çalışmamızda An ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak kalp yetersizliği kardiyak nedene bağlı olan hastaların NT-proBNP değerleri, akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastalardan daha yüksek idi, ancak istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). An ve ark. (116) ise pnömoniye bağlı kalp yetersizliği olan hastaların kardiyak nedenli kalp yetersizliği gelişen hastalara göre daha yüksek BNP değerleri olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.05$) (ortalama \pm SD; pnömoniye bağlı kalp yetersizliği grubunda 172.08 ± 56.47 pg/ml, kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği grubunda 141.55 ± 75.99 pg/ml).

Cohen ve ark.'nın (15) ve An ve ark. (116) çalışmalarında akciğer hastalığı grubunun NT-proBNP değerlerini kontrol grubunun NT-proBNP değerlerinden yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel fark saptamamışlardır ($p>0.05$). Koulori ve ark. (16) kalp yetersizliği ile akciğer hastalığına bağlı dispnenin ayırıcı tanısında BNP'nin kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada sadece hasta gruplarını karşılaştırmış, kontrol grubu almamışlardır.

Bizim çalışmamızda da kalp yetersizliği olmayan akciğer hastalığı grubunun ortanca NT-proBNP değeri kontrol grubundan yüksekti, ancak bu farkın istatistiksel açıdan önemi yoktu ($p>0.05$) (ortanca değeri ve ortalama \pm SD; akciğer grubu: 241 pg/ml, 336.8 ± 297.6 pg/ml, kontrol grubu: 87.71 pg/ml, 153 ± 128 pg/ml) (Bkz. Tablo 4.5).

5.3. Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Başvuru Anında ve Tedavi Sonrasında Alınan NT-proBNP Değerlerinin ve Ross Skorlarının Karşılaştırılması

Bayes-Genis ve ark.'nın (57) çalışmasında kalp yetersizliği ile gelen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yedinci gün NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında en belirgin düşüşün klinik olarak tam düzelme olan grupta olduğu

(%56), kısmi düzelme olan grupta %37, düzelmenin olmadığı grupta ise %21 düşme olduğu gösterilmiştir. Yazarlar NT-proBNP'nin tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Yine başka bir çalışmada hastaların klinik durumunun düzelmesinin göstergesi olan NYHA sınıfında azalmanın BNP düzeylerindeki azalmayla birlikte olduğu gösterilmiştir (58).

Cohen ve ark. (15) çalışmalarında kalp yetersizliği olan 17 hastadan 13'ünden tedavi sonrası tekrar NT-proBNP çalışmışlar ve hastaların NT-proBNP değerlerinde belirgin düşme olduğunu göstermişlerdir ($p=0.005$). Koulori ve ark.'nın (16) ve Mir ve ark.'nın (4) çalışmalarında hastalar kalp yetersizliği düzeldikten sonra tekrar değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamızda kalp yetersizliği olan 28 hastadan klinik olarak düzeldikten sonra taburcu olurken tekrar NT-proBNP düzeyi için kan örneği alındı. Tüm kalp yetersizliği grubunun başvuru anındaki ve taburcu olurken çalışılan NT-proBNP değerleri arasında belirgin farklılık vardı ($p<0.001$) (ortanca, ortalama \pm SD; NT-proBNP 1: 3 888.05 pg/ml, 10 151.5 \pm 2 314.5, NT-proBNP 2: 375.4 pg/ml, 2 243.8 \pm 937.8 pg/ml). Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan 15 hastanın taburcu olurken çalışılan NT-proBNP değerlerinde, başvuru sırasındaki NT-proBNP düzeylerine göre belirgin düşüş vardı ($p<0.001$) (ortanca, ortalama \pm SD; NT-proBNP1: 6 942 pg/ml, 12 398.9 \pm 3 411.2 pg/ml, NT-proBNP 2: 612 pg/ml, 3 864.6 \pm 1 566.1 pg/ml). Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan grupta da 13 hastadan kalp yetersizliği düzeldikten sonra tekrar NT-proBNP alındığında belirgin olduğu saptandı ($p<0.001$) (ortanca, ortalama \pm SD; NT-proBNP 1: 2 320 pg/ml, 6 861.7 \pm 2 759.0 pg/ml, NT-proBNP 2: 125.7 pg/ml, 210.7 \pm 62.9 pg/ml) (Bkz Tablo 4.7, Şekil 4.3)

Kalp yetersizliği tedavisi sonrası Ross skorlarında da düşüş gözlemledik ($p<0.001$) (Tüm konjestif kalp yetersizliği olan hastalar için ortalama \pm SD; Ross 1: 7.85 \pm 2.32, Ross 2: 0.39 \pm 0.91, kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan hastalar için Ross 1: 8.69 \pm 2.52, Ross 2: 0.38 \pm 0.76, akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği grubu için Ross 1: 7.13 \pm 1.9, Ross 2: 0.4 \pm 1.05) (Bkz Tablo: 4.8, Şekil 4.4). Bu nedene NT-proBNP düzeylerinin kalp yetersizliğinin tanısı kadar kalp yetersizliğinin tedavisinin etkinliğini belirlemek açısından da yararlı bilgiler verebileceği kanısına varıldı.

5.4. Kalp Yetersizliği Düzeldikten Sonra Konjenital Kalp Hastalıklarında NT-proBNP Düzeyi

Kalp yetersizliği düzeldikten sonra alınan NT-proBNP değerleri akciğer sorunlarına bağlı gelişen kalp yetersizliği grubunda kontrol olguları ile aynı seviyelere gerilerken; kalp yetersizliği altta yatan kalp hastalığına bağlı olanlarda kontrol grubuna göre gerilemekle birlikte yüksek kaldı ($p<0.05$) (Bkz. Tablo 4.9). Yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği olmadan da bazı konjenital kalp hastalıklarında NT-proBNP değerleri yüksek bulunmuştur. Çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda EKO ve kalp kateterizasyonu sırasında yapılan ölçümlerle BNP ve NT-proBNP değerlerinin ilişkileri değerlendirildiğinde; soldan sağa şantı olan hastalarda şant miktarı, sistolik sağ ventrikül basıncı ve pulmoner arter ortalama basıncı ile BNP'nin korele olduğu bildirilmiştir (14, 48). Aort stenozunda sol ventrikül kitlesi, semptomlar, sol ventrikül-aort basınç gradienti ile BNP ve NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (13). Sadece sol ventrikül volüm ve basınç yükünde değil, Fallot tetralojisi, PS, pulmoner atrezi, TPVDA gibi sağ ventrikülü ilgilendiren olaylarda da sağ ventrikül sistolik basıncı ve diyastol sonu sağ ventrikül basıncı ile BNP değerlerinin korele olduğu gösterilmiştir (59).

Konjenital kalp hastalığı olan hastalarımızın klinik düzelme sonrasında alınan NT-proBNP değerlerinin kontrol grubundan yüksek kalmasının, altta yatan çeşitli konjenital kalp hastalıklarının meydana getirdiği hemodinamik değişikliklere bağlı kalpte devam eden volüm ya da basınç yüklenmesi ile ilgili olabileceği düşünöldü.

5.7. Kalp Yetersizliği Grubunda Eksitus Olan Hastalarla Yaşayan Hastaların NT-proBNP ve Ross Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada kalp yetersizliği ile başvuran 176 hastanın 20'si ölmüş ve bu ölen hastaların NT-proBNP seviyelerinin yaşayan kalp yetersizliği hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla eksitus olan ve yaşayan hastalarda ortalama \pm SD; 28 345.4 \pm 21 653.7 pg/ml ve 14 463.8 \pm 24 859.5pg/ml). Etkin tedaviye rağmen artan BNP seviyeleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (121). Mortalite ile NT-proBNP seviyeleri arasında mortalite ile yaş, NYHA sınıfı, sistolik disfoksiyondan daha güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (122).

Yaptığımız literatür araştırmalarında eksitus olan ve olmayan ocuk hastaların BNP ya da NT-proBNP değerlerini karşılaştıran çalışmaya rastlamadık.

Ancak Hasçelik'in uzmanlık tezinde (123) kalp yetersizliği olup eksitus olan 17 hastanın NT-proBNP değerleri, kalp yetersizliği olup yaşayan 63 hastaninkinden istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (sırasıyla eksitus olan ve yaşayan hastalarda ortalama \pm SD; $19\ 476\pm 14\ 413$ pg/ml ve $9\ 347\pm 12\ 636$ pg/ml). Bu çalışmada eksitus olan ve olmayan hastalar Ross skoru açısından karşılaştırılmamıştır.

Biz de çalışmamızda kalp yetersizliği olup eksitus olan altı hasta ile yaşayan 35 hasta arasında NT-proBNP değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık saptadık ($p<0.05$) (ortanca değeri eksitus olan hastalarda $18\ 120$ pg/ml, yaşayan hastalarda $5\ 217$ pg/ml). Ancak Ross skoru açısından eksitus olan ve yaşayan kalp yetersizliği hastaları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (ortalama \pm SD; eksitus olan hastalarda 7.83 ± 2.56 ve yaşayan hastalarda 7.51 ± 2.41) (Bkz. Tablo 4.11). Bu nedenle kalp yetersizliği ile gelen hastalarda, klinik bulgularla prognozu tahmin edemememize rağmen, NT-proBNP düzeylerinin bize bu konuda yol gösterebileceği, erişkinlerde yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da yüksek NT-proBNP düzeyleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

5.6. Kardiyak Nedenli Dispnenin Akciğer Kaynaklı Dispnenen Ayırımında NT-proBNP İçin *Cutoff* Değeri

Weber ve Hamm (11), çok sayıda hastayı içeren çeşitli çalışmalarını incelediklerinde kalp yetersizliğine bağlı dispnenin tanısında; BNP düzeyi 100 pg/ml'nin altında ise kalp yetersizliğinin dışlanabileceğini, 500 pg/ml ve üzerinde ise kalp yetersizliği düşülmesi gerektiğini, NT-proBNP için ise 300 pg/ml'nin altında kalp yetersizliğinin olmadığını, hasta eğer 50 yaşın altında ise 450 pg/ml, $50-75$ yaşları arasında ise 900 pg/ml ve üzerinde kalp yetersizliği düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Mueller ve ark. (9) BNP düzeyi <100 pg/ml ise kalp yetersizliği olmadığını, $100-400$ pg/ml arasında ise tekrar klinik olarak değerlendirilmesi gerektiğini, >400 pg/ml ise kalp yetersizliği olduğunu; NT-proBNP için <300 pg/ml ise kalp yetersizliği olmadığını, 50 yaş altı için >450 pg/ml, $50-75$ yaş için >900 pg/ml, 75 yaş üstü için >1800 pg/ml ise kalp yetersizliği lehine olduğunu bildirmişlerdir.

Kardiyak nedenli dispnenin akciğer kaynaklı dispnenen ayırıcı tanısında BNP için çocuklarda yapılan çalışmalarda *cutoff* değerlerini incelediğimizde yine az

sayıda çalışmanın sonucunda; Koulouri ve ark. (16) plazma BNP düzeyi için 40 pg/ml *cutoff* değerinin duyarlılığını %91, özgüllüğünü %77, pozitif predikdif değerini %77, negatif predikdif değerini %95, doğruluğunu %84 olarak bildirmişlerdir. An ve ark. (116) serum BNP düzeyi için 49 pg/ml *cutoff* değerinin özgüllüğünü %95, duyarlılığını ise %87 olarak bildirmişlerdir. Yapılan iki çalışma sonucu birbirine yakın olarak bulunmuştur. Ancak bu değer erişkinlerde belirtilen *cutoff* değerinden (100 pg/ml) daha düşüktür (9, 11).

Çocuklarda kardiyak nedenli dispnenin akciğer kaynaklı dispneden ayırımında NT-proBNP için *cutoff* değeri veren tek çalışma olan Cohen ve ark. (14)'nin yaptıkları çalışmada, plazma NT-proBNP için *cutoff* değerini 2 940 pg/ml olarak almışlardır. Kalp yetersizliği grubundaki en düşük değer 5 375 pg/ml, akciğer hastalığı grubundaki en yüksek değer ise 1 341 pg/ml olarak belirtilmiştir. Bu *cutoff* düzeyi bizim çalışmamızda bulduğumuz değerden çok yüksektir. Bizim çalışmamızda serum NT-proBNP'nin dispnede kalp yetersizliğini ayırt etmedeki ROC eğrileri ile belirlenen *cutoff* değeri 726.8 pg/ml'dir ve bu değer duyarlılığı %100, özgüllüğü %94.3 pozitif predikdif değeri %95, negatif predikdif değeri %100, yalancı negatif değeri %0, yalancı pozitif değeri %4.6, doğruluğu %97 olarak bulunmuştur (Bkz Tablo 4.12). Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan hastalar arasında en düşük değer 778.7 pg/ml, akciğer sorunlarına bağlı kalp yetersizliği gelişen gruptaki en düşük değer ise 825 pg/ml'dir. Akciğer hastalığı grubundaki en yüksek iki değer 1 309 ve 1 214 pg/ml'dir. En yüksek 3. değer ise 726.8 pg/ml ile *cutoff* sınırındadır. Kontrol grubunun ise en yüksek değeri 485.3 pg/ml'dir (Bkz. Şekil 4.8).

Cutoff değerleri arasındaki farklılığın nedeninin plazma ya da serum örneklerinin kullanımından olamayacağı düşünüldü. Aynı hastalar üzerinde BNP ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalar vardır, ancak NT-proBNP ya da BNP için aynı hastaların serum ve plazma ölçümlerini kıyaslayan çalışmalar yoktur. Ancak konu ile ilgili bir çok literatürü gözden geçiren derleme çalışmalarını incelediğimizde serum ya da plazma ayırımı yapılmadan tek bir *cutoff* değeri olduğunu gördük (9,11). Ayrıca dispne ayırıcı tanısı için An ve ark. (116) serumda, Koulouri ve ark. (16) ise plazmada çalıştığı halde *cutoff* değerleri birbirine yakındır (sırasıyla 49 pg/ml ve 40 pg/ml). Bizim çalışmamızda, Cohen ve ark.'nın (15)

çalışmasında olduğu gibi *elektrokemilüminesans immünoassay* yöntemi kullanılmıştır ve kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği grubunda altta yatan konjenital kalp hastalığı tanıları birbirine benzerdir. Cohen ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada olgular 1-36 ay arasında seçilmiş olup bizim çalışmamızda yaş aralığı daha genişti. Sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda yenidoğan dönemi dışında, erişkin dönemine kadar yaşa bağlı olarak çocuklarda belirgin bir farklılık olmadığı belirtildiği için bu bariz farklılığın yaşa da bağlı olmadığı düşünüldü (4). Bizim çalışmamızda çıkan *cutoff* değeri yukarıda belirtilen erişkin değerlerine daha yakındır (değişik yaşlar için belirtilen değerler 400 pg/ml, 500 pg/ml, 900 pg/ml) (9, 11). Bu nedenle çocuklarda kardiyak nedenli dispnenin ayırımında *cutoff* değerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

5.7. NT-proBNP Düzeyleri ile Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının İlişkileri

Erişkinlerde kalp yetersizliği genellikle azalmış ventrikül fonksiyonu ile birlikte olduğundan çoğu çalışmada EF ile NYHA sınıfı, BNP, NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Artmış NT-proBNP düzeyleri; azalmış EF, artmış diyastol sonu basıncı ve volümüyle ilişkili bulunmuş, hastaların artan NYHA sınıfı ile sistolik disfonksiyon arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (45). Yine başka bir çalışmada EF'deki azalma ile BNP, NT-proBNP düzeylerinde ve NYHA sınıfında artma olduğu bildirilmiştir (56).

Mir ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada kalp yetersizliği ile gelen dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda NT-proBNP ile EF arasında negatif korelasyon olduğu görülmüş, EF ile NT-proBNP arasındaki ilişki soldan sağa şanlı olan hastalarda gösterilememiştir. Wu ve ark. (124) VSD ve kalp yetersizliği olan hastalarda NT-proBNP ile EF, FS arasında korelasyon gösterememişler, ancak NT-proBNP ile sol ventrikül sistol sonu duvar stresi ve sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Koulori ve ark.'nın (16) çalışmasında kalp yetersizliği olan çocuklarda EKO'da ölçülen sol ventrikül diyastol sonu çapı ile BNP arasında korelasyon gösterilememiştir.

Biz çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz EF, FS, LVIDd, LVIDs, LVmass-d ve LVmass-s ölçümleri ile konjestif kalp yetersizliği grubunun (altta yatan nedene göre ayrı ayrı ve birlikte

değerlendirildiğinde) NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon olmadığını gördük (Bkz. Tablo 4.13). Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan hastaların daha önce bahsedildiği gibi altta yatan kalp hastalıklarının ve bunların hemodinamik özelliklerinin birbirinden farklı olması nedeniyle EKO bulguları ile NT-proBNP arasında korelasyon saptayamadığımızı düşündük. Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda daha önceki çalışmalarda sol ventrikül fonksiyonlarının genellikle korunmuş olduğu, ancak sağ ventrikül fonksiyonlarında değişiklik olduğu bildirilmiştir (100, 102). Biz hastalarımızda sadece sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdik ve akciğer sorunlarına bağlı kalp yetersizliği olan hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon gösteremedik. Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastaların EKO ile değerlendirilen sağ ventrikül fonksiyonları ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki başka bir çalışmanın konusu olabilir.

5.8. Ross Skoru ile NT-proBNP Değerinin İlişkisi

Erişkinlerde kalp yetersizliğinde NYHA sınıflaması ile BNP ve NT-proBNP arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Maisel ve ark. (125) 572 hastalık serilerinde BNP değerlerini NYHA sınıf I'de 152 ± 16 pg/ml, NYHA sınıf II'de 332 ± 25 pg/ml, NYHA sınıf III'te 590 ± 31 pg/ml, NYHA sınıf IV'te 960 ± 34 pg/ml olarak saptamışlardır. Seino ve ark. (56) yaptıkları çalışmada, kalp yetersizliği olan grupta kalp yetersizliği olmayan gruptan daha yüksek BNP ve NT-proBNP değerlerinin olduğunu ve artan NYHA sınıfı ile BNP ve NT-proBNP'nin de arttığını göstermişlerdir. Modifiye NYHA sınıflandırmasına göre fonksiyonel kapasitesi sınıf I olan hastalardaki NT-proBNP düzeyi diğer gruplarla karşılaştırıldığında, sınıf IIs'de (fizik aktivitede hafif kısıtlılık) beş kat, sınıf IIm'de (fizik aktivitede orta derecede kısıtlılık) 25 kat ve sınıf III'de 100 kat artış olduğunu bildirilmişlerdir.

Erişkinlerde kalp yetersizliğinde kullanılan NYHA sınıflaması çocuklar için uygun değildir. Çocuklarda yaygın olarak kabul görmüş bir skorlama sistemi yoktur. Çocuklarda kullanılan skorlama sistemlerinden biri olan modifiye Ross skorlaması ile BNP değerlerini kıyaslayan çok az sayıda çalışma vardır. Mir ve ark. (4) yaşları bir ay ile 14 yıl arasında değişen 31 konjestif kalp yetersizliği olan hastayı içeren çalışmalarında plazma NT-proBNP değerleri ile Ross skoru arasında pozitif

korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Yine Wu ve ark. (124) yaşları iki ay ile 2 yıl arasında değişen 51 kalp yetersizliği olan VSD'li hastayı incelediklerinde, plazma NT-proBNP ve Ross skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu ve NT-proBNP değerlerinin kalp yetersizliğinin ağırlığıyla orantılı olarak yükseldiğini göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda hastalarımızın başvuru anındaki NT-proBNP değeri ile Ross skoru arasında ve taburcu olurken ölçülen NT-proBNP değeri ile eş zamanlı Ross skoru arasında korelasyon bulamadık ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.14, Tablo 4.15). Hastalar başvurularında değerlendirilen Ross skorlarına göre kalp yetersizliği şiddeti açısından tekrar gruplandırıldığında da NT-proBNP değerleri ile kalp yetersizliği şiddeti arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.16). Altta yatan kalp hastalıklarının hemodinamik özelliklerinin birbirinden farklı olması, bazı konjenital kalp hastalıklarında kalp yetersizliği olmadan da ventriküllerdeki basınç veya volüm yüklenmesine bağlı olarak NT-proBNP'nin yüksek olmasından (14, 59), hastaların bir kısmında kronik kalp yetersizliği zemininde akut kalp yetersizliği gelişmiş olabileceği ve verilen diüretik veya ACE inhibitörlerinin NT-proBNP değerini etkileyebileceğinden (4) dolayı hastaların NT-proBNP değerleri ile Ross skorları arasında korelasyon bulunmayabileceğini düşündük.

Sonuç olarak; çalışmamız, NT-proBNP'nin çocuklarda kalp yetersizliğine bağlı dispnenin akciğer kaynaklı dispneden ayırımında, kalp yetersizliğinde tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, kalp yetersizliği ile komplike olmuş akciğer hastalarının belirlenmesinde ve kalp yetersizliğinde prognoz tahmininde çalışılması kolay ve hızlı sonuç veren bir belirteç olarak güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamız, konjestif kalp yetersizliği ve akciğer hastalığına bağlı dispne gruplarının yanısıra rutin klinik deneyimlerimizde sıklıkla karşılaştığımız akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişmiş olan hastaları da içerecek şekilde ve kontrol grubu kullanılarak çocuklarda yapılmış olması ve kalp yetersizliği için çocuklara özgü bir *cutoff* değerinin belirlenmesi nedeniyle literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Kasım 2005-Mayıs 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine solunum sıkıntısı ile başvuran infant ve çocuklarda kalp yetersizliğine bağlı dispnenin akciğer kaynaklı dispnenen ayırımında, kalp yetersizliği tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde ve prognoz belirlenmesinde NT-proBNP'nin kullanılıp kullanılmayacağını araştırdığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. Kalp yetersizliği olan hastalar altta yatan kardiyak nedene bağlı ve akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olarak iki gruba ayrıldığında, kalp hastalığı zemininde gelişen kalp yetersizliği olan hastaların ortanca ve ortalama NT-proBNP değerleri akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastalardan daha yüksekti; ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi ($p>0.05$).
2. Kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan hastaların NT-proBNP değerleri akciğer hastalığı olan hastalardan ve kontrol grubundan yüksek idi ($p<0.05$).
3. Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen grubun NT-proBNP değeri kalp yetersizliği olmayan akciğer sorunu olan hastalardan ve kontrol grubundan yüksek idi ($p<0.05$).
4. Akciğer hastalığı olan hastaların ortanca ve ortalama NT-proBNP değerleri kontrol grubundan yüksek idi, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi ($p>0.05$).
5. Kalp yetersizliği olan hastalar, altta yatan kardiyak nedene bağlı ve akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olarak ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde akciğer hastalığı olan hastalardan daha yüksek Ross skoruna sahip oldukları görüldü ($p<0.001$).
6. Akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastaların Ross skorları, kardiyak nedene bağlı kalp yetersizliği olan hastalardan daha yüksek idi ($p<0.05$).
7. Kalp yetersizliği grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde NT-proBNP değerlerinin tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre belirgin olarak düştüğü görüldü ($p<0.001$).

8. Kalp yetersizliği grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde Ross skorunun tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre belirgin olarak düştüğü görüldü ($p<0.001$).
9. Kalp yetersizliği geriledikten sonra alınan NT-proBNP 2 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kardiyak nedene bağlı gelişen kalp yetersizliği grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$).
10. Akciğer hastalığına bağlı gelişen kalp yetersizliği olan hastaların tedavi alınan NT-proBNP düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark görülmedi ($p>0.05$).
11. Kalp yetersizliği olup eksitus olan altı hastanın NT-proBNP değerleri yaşayan kalp yetersizliği hastalardan belirgin olarak yüksek idi ($p<0.05$).
12. Ross skorları açısından eksitus olan altı hasta ile yaşayan kalp yetersizliği olan hastalar arasında belirgin fark yoktu ($p>0.05$).
13. Dispne ile gelen hastada kalp yetersizliği olup olmadığının ayırımında NT-proBNP için *cutoff* değeri 726.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %100, özgülüğü %94.3, pozitif prediktif değerü %95, negatif prediktif değerü %100, yalancı negatiflik %0, yalancı pozitiflik %4.6, doğruluk, %97 olarak bulundu.
14. Kalp yetersizliği grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde NT-proBNP değerleri ile EKO ile değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF, FS, LVIDd, LVIDs, LVmass-d, LVmass-s) arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).
15. Kalp yetersizliği grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde NT-proBNP değerleri ile Ross skoru arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).
16. Kalp yetersizliği düzeldikten sonra değerlendirilen NT-proBNP değerleri ile eş zamanlı Ross skoru arasında korelasyon kurulamadı ($p>0.05$).
17. Kalp yetersizliği grupları ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde NT-proBNP değerleri ile kalp yetersizliği şiddeti arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Park MK. Congestive heart failure. In: Park MK, Troxler RG, editors. Pediatric cardiology for practitioners. 4 th ed. St.Louis: Mosby; 2002. p.399-407.
2. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young*. 2005;15:333-344.
3. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Heart Failure. In: Fuster C, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. The Heart. 10 th ed. International Edition: McGraw-Hill; 2001. p.653-685.
4. 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 children with congestive heart failure. *Pediatrics*. 2002;110:76-81.
5. Valderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:261-268.
6. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:257-260.
7. 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.
8. Murray H, Cload B, Collier CP, Sivilotti ML. Potential impact of N-terminal pro-BNP testing on the emergency department evaluation of acute dyspnea. *CJEM*. 2006;8:251-258.
9. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart*. 2005;91:606-612.
10. Moe GM. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:208-214.

11. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92:843-849.
12. Wu YR, Chen SB, Sun K, Huang MR, Zhang YQ, Chen S. Diagnostic value of the currently used criteria and brain natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure in children with congenital heart disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44:728-732.
13. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:336-340.
14. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:861-866.
15. Cohen S, Springer C, Avital A. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: Heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics*. 2005;115:1347-1350.
16. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric with respiratory distress. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:341-346.
17. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. In: Neyzi O, Ertuğrul T. editör. *Pediatric*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. s.1001-1006.
18. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001.p.500-533.
19. Braunwald E. Congestive heart failure: a half century perspective. *Eur Heart J*. 2001;22:825-836.
20. Opie LH. Heart failure:Neurohumoral responses. In: Opie LH, editors. *Heart Physiology. From cell to circulation*. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.p.485-522.
21. James N, Smith M. Treatment of heart failure in children. *Current Paediatrics*. 2005;15:539-548.

22. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*.1990;82:1724–1729.
23. Rubin SA, Levin ER. Clinical review 53: The endocrinology of vasoactive peptides: synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:6-10.
24. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.
25. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983;117:859-865.
26. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*.1988;332:78-81.
27. Kılıç Z, Büyükaşık F, Tekin N, Gezer S. Doğumsal kalp hastalarında plasma atriyal natriüretik peptid düzeyleri ve hemodinami. *Anadolu Tıp Dergisi*. 1995;7:81-93.
28. Kılıç Z, Büyükaşık F, Tekin N, Gezer S. Doğumsal kalp hastalıklarında plazma atriyal natriüretik peptid düzeyi ve hemodinami karşılaştırılması. *Anadolu Tıp Fakültesi Dergisi*.1995;7:71-80.
29. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:355-358.
30. Prahash A, Lynch T. B-type natriuretic peptide: A diagnostic, prognostic and therapeutic tool in heart failure. *Am J Crit Care*. 2004;13:46-53.
31. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:72-80.
32. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart*. 2003;89:875-878.

33. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-proBNP and BNP in pediatric cardiology. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11:76-80.
34. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, Lee JW. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115:255-261.
35. Soldin SJ, Soldin OP, Boyajian AJ, Taskier MS. Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clinica Chimica Acta*. 2006;366:304-308.
36. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, Itoh H, Shirakami G, Matsuo H. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:207-209.
37. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004;50:33-50.
38. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-982.
39. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, Albers S, Laer S. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:73-77.
40. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev*. 2007;12:23-36.
41. Byeon JH, Yoo G. Cerebral salt wasting syndrome after calvarial remodeling in craniosynostosis. *J Korean Med Sci*. 2005;20:866-869.
42. Berger TM, Kistler W, Berendes E, Raufhake C, Walter M. Hyponatremia in a pediatric stroke patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting? *Crit Care Med*. 2002;30:792-795.

43. Jernberg T, James S, Lindahl B, Stridsberg M, Venga P, Wallentin L. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:319-325.
44. Galvani M, Ferini D, Ottani F. Natriuretic peptides for stratifications of patient with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:327-333.
45. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:289-293.
46. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, Riegger GA, Schunkert H. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens.* 2000;18:1121-1128.
47. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension- a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:313-317.
48. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int.* 2003;45:249-254.
49. Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Act Paediatr.* 2002;91:649-652.
50. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Act Paediatr.* 2001;90:184-191.
51. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr.* 2005 ;147:38-42.
52. Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patient with Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2000;42:241-248.

53. Kurotobi S, Kawakami N, Shimizu K, Aoki H, Nasuno S, Takahashi K, Kogaki S, Ozono K. Brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular diastolic dysfunction in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2005;26:425-430.
54. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.*2001;37:4-9.
55. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, Vardas PE. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol.* 2006;108:212-215.
56. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker of the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:295-300.
57. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dysnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-308.
58. Bettencourt P. NT-proBNP ve BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:359-363.
59. Mir TS, Falkenberg J, Friedrich B, Gottschalk U, Lê Phi T, 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.
60. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2001;7:92-100.
61. Publication Committee for VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1531-1540.

62. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:798-803.
63. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, Ayala T, Marshall J, Minshall S, Greenberg N, Thattassery E, Fisher ML, Rao K, Gottlieb SS. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation*. 2004;110:1620-1625.
64. Kurien S, Warfield KT, Wood CM, Miller WL. Effects of standard heart failure therapy and concomitant treatment with intravenous furosemide or inotropes (dobutamine, dopamine, and/or milrinone) on renal function and mortality in patients treated with nesiritide. *Am J Cardiol*. 2006;98:1627-1630.
65. Marshall J, Berkenbosch JW, Russo P, Tobias JD. Preliminary experience with nesiritide in the pediatric population. *J Intensive Care Med*. 2004;19:164-170.
66. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, Dreyer WJ, McMahon CJ, Grenier MA, Kim JJ, Dimas VV, Clunie SK, Moffett BS, Chang AC, Wann TI, Smith EO, Towbin JA. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:402-407.
67. Ertuğrul T. Konjestif Kalp Yetersizliği. *T Klin J Ped Sp Iss*. 2003;1:197-202.
68. Dreyer WJ, Fisher DJ. Clinical Recognition and management of chronic congestive heart failure. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, editors. *The science and practice of pediatric cardiology*. 2th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p.1582-1587.
69. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1996;3:722-743.
70. Bernstein D. Heart Failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1582-1587.
71. Talner NS. Heart Failure. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, ed. *Moss and Adams Heart Disease In Infants, Children and*

adolescents including the fetus and young adult. 5 th edition, Baltimore: Williams and Wilkins SG; 1995.p.1746-1773.

72. Franciosa JA. Beta-adrenergic blocking agents: past, present and future perspectives. *Coron Artery Dis.* 1999;10:369-376.
73. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1612-1618.
74. Hirooka K, Yasumura Y, Ishida Y, Hanatani A, Nakatani S, Komamura K, Hori M, Yamagishi M, Miyatake K. Comparative left ventricular functional and neurohumoral effects of chronic treatment with carvedilol versus metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 2001;65:931-936.
75. Cargnoni A, Ceconi C, Bernocchi P, Boraso A, Parrinello G, Curello S, Ferrari R. Reduction of oxidative stress by carvedilol: role in maintenance of ischaemic myocardium viability. *Cardiovasc Res.* 2000;47:556-566.
76. Mishima T, Tanimura M, Suzuki G, Todor A, Sharov VG, Tanhehco EJ, Goldstein S, Sabbah HN. Effects of chronic neutral endopeptidase inhibition on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with moderate heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16:209-214.
77. Lang CC, Motwani JG, Coutie WJ, Struthers AD. Clearance of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: indirect evidence for a neutral endopeptidase mechanism but against an atrial natriuretic peptide clearance receptor mechanism. *Clin Sci (Lond).* 1992;82:619-623.
78. Elsner D, Müntze A, Kromer EP, Riegger GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxatril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1992;70:494-498.
79. Northridge DB, Currie PF, Newby DE, McMurray JJ, Ford M, Boon NA, Dargie HJ. Placebo-controlled comparison of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and captopril in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 1999;1:67-72.

80. Northridge DB, Newby DE, Rooney E, Norrie J, Dargie HJ. Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:1149-1157.
81. Moffett BS, Chang AC. Future pharmacologic agents for treatment of heart failure in children. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:533-551.
82. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, Pardo F, Biondi B, Saccà L. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1996;334:809-814.
83. McElhinney DB, Colan SD, Moran AM, Wypij D, Lin M, Majzoub JA, Crawford EC, Bartlett JM, McGrath EA, Newburger JW. Recombinant human growth hormone treatment for dilated cardiomyopathy in children. *Pediatrics.* 2004;114:452-458.
84. Tao ZW, Li LG. Cell therapy in congestive heart failure. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8:647-660.
85. Sharma R, Raghubir R. Stem cell therapy: a hope for dying hearts. *Stem Cells Dev.* 2007;16:517-536.
86. Hodes DS, Respiratory infections and sinusitis. In Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ. editors. *Krugman's Infection diseases of children.* 10 th edition. Missouri: Mosby; 1998. p.362-401.
87. Hanson CI, Shearer WT, Bronchiolitis. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB. editors. *Oski's Pediatrics: principles and practice.* 3 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p.1214-1216.
88. Ertuğrul T. Alt solunum yolları ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. editör *Pediatrici.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002.s 890-916.
89. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO child health epidemiology reference group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005.;365:1147-1152.

90. Kiper N, Göçmen A. Viral alt solunum yolu enfeksiyonları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1993;3:160-173.
91. Cabalka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:41-45.
92. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infections in infants with congenital heart disease. *N Eng J Med*. 1982;307:397-400.
93. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial viral infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-870.
94. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial viral morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med*. 1992;20:1406-1413.
95. Hanson CI, Shearer WT. Acute and chronic bronchitis. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, Editors. *Oski's Pediatrics: principles and practice*. 3 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.1211-1214.
96. Hanson CI, Shearer WT. Nonbacterial pneumonia. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, editors. *Oski's Pediatrics: principles and practice*. 3 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.1216-1222.
97. Hanson CI, Shearer WT. Bacterial pneumonia. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, editors. *Oski's Pediatrics: principles and practice*. 3 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.1227-1230.
98. Özçelik U, Göçmen A. Bakteriyel pnömoniler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1993;3:174-180.
99. Wang YL, Liu W, Jiang P. Myokardial protective effect of puerarin injection in children with severe pneumonia. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2005;25:502-504.

100. Shann F, MacGregor D, Richens J, Coakley J. Cardiac failure in children with pneumonia in Papua New Guinea. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1141-1443.
101. Seedat MA, Feldman C, Skoularigis J, Promnitz DA, Smith C, Zwi S. A study of acute community-acquired pneumonia, including details of cardiac changes. *Q J Med.* 1993;86:669-675.
102. İlten F, Şenocak F, Zorlu P, Teziç T. Cardiovascular changes in children with pneumonia. *Turk J Pediatr.* 2003;45:306-310.
103. Du JB, Li SZ, Wang BL, Li YA. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in pneumonia of infants and children. *Pediatr Pulmonol.* 1991;10:296-298.
104. Navarro EE, Gonzaga NC, Lucero MG, Queipo SC, Schroeder I, Gomez ML, Tupasi TE. Clinicopathologic studies of children who die of acute lower respiratory tract infections: mechanisms of death. *Rev Infect Dis.* 1990;12:1065-1073.
105. Meliones JN, Cheifetz IM. Pulmonary physiology and heart-lung interactions. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, Editors. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology.* 2 nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins;1998. p.279-312.
106. Çiftçi E, Güneş M, Köksal Y, İnce E, Doğru Ü. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *J Trop Pediatr.* 2003;49:212-215.
107. Owayed AF, Capbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc med.* 2000;154:190-194.
108. Gutierrez JA, Parry AJ, McMullan DM, Chapin CJ, Fineman JR. Decreased surfactant proteins in lambs with pulmonary hypertension secondary to increased blood flow. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001 Nov;281(5):1264-1270.
109. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992;13:72-75.

110. Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Pilz G, Welz A, Werdan K. A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. *Eur J Pharmacol.* 1997;330:79-86.
111. Laer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, Meibohm B, Weil J. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J.* 2002;143:916-922.
112. Özdamar K. Sağlık alanına özel istatistiksel yöntemler. In: Özdamar K. editör. *SPSS ile biyoistatistik.* 5.baskı Eskişehir: Kaan Kitapevi; 2003. s437-471.
113. Korenstein D, Wisnivesky JP, Wyer P, Adler R, Ponieman D, McGinn T. The utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review. *BMC Emerg Med.* 2007;7:6.
114. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:728-735.
115. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002 ;39:202-209.
116. An JD, Zhang YP, Zhou JH. Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2006;8:201-204.
117. Torbicki A, Pruszczyk P, Kurzyna M. Pulmonary embolism: role of echocardiography and of biological markers. *Ital Heart J.* 2005;6:805-810.
118. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, Kuch-Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2003;22:649-653.

119. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med.* 1999;93:507-514.
120. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:744-750.
121. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1587-1593.
122. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:335-341.
123. Haşelik Ş. Çocukluk Çağı Kalp Yetmezliği Tanı Ve İzleminde NT-proBNP'nin Yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara 2004.
124. 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.
125. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail.* 2001;7:183-193.

EK-1: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, NT-proBNP ve Ross skorlarının dağılımı

No	Yaş(ay)/Cinsiyet	Grup	Ross1	Ross 2	BNP 1	BNP 2
1	156/E	KKY+KH	10	Eksitus	22786	Eksitus
2	42/K	KKY+KH	3	-	12369	-
3	13/E	KKY+KH	10	0	14683	8087
4	1/E	KKY+KH	6	3	9261	5298
5	4/K	KKY+KH	10	0	6942	270.8
6	210/K	KKY+KH	6	Eksitus	12306	Eksitus
7	2.5/E	KKY+KH	7	-	7224	-
8	8/K	KKY+KH	4	Eksitus	21408	Eksitus
9	2/K	KKY+KH	7	0	2419	461.7
10	15/E	KKY+KH	8	3	35000	21936
11	1.5/K	KKY+KH	9	0	24731	3106
12	124/K	KKY+KH	8	0	2327	469.5
13	4.5/K	KKY+KH	4	0	7321	4104
14	3/E	KKY+KH	9	0	2758	747.6
15	4.5/E	KKY+KH	6	0	35000	11666
16	7/K	KKY+KH	8	-	10818	-
17	9/K	KKY+KH	8	0	35000	426.3
18	2/E	KKY+KH	3	-	8839	-
19	2.5/E	KKY+KH	10	Eksitus	35000	Eksitus
20	8/K	KKY+KH	10	Eksitus	14832	Eksitus
21	11/K	KKY+KH	5	0	3491	222.7
22	8/K	KKY+KH	7	0	778.7	457.2
23	6/K	KKY+KH	5	0	1056	104.8
24	7/E	KKY+KH	5	0	5217	612.1
25	1/K	KKY+KH	5	-	8058	-
26	21/E	KKY+AH	9	0	1627	43.93
27	12/K	KKY+AH	8	0	825	126.9
28	2/E	KKY+AH	11	0	35000	703.3
29	13/K	KKY+AH	7	2	3037	324.5
30	4/E	KKY+AH	10	0	969.4	91.03
31	11/K	KKY+AH	9	-	2535	-
32	22/K	KKY+AH	10	2	19035	94.14
33	5/K	KKY+AH	5	0	4342.0	35.33
34	15/K	KKY+AH	8	0	963.0	125.7
35	24/E	KKY+AH	9	0	968.9	127.4
36	6.5/K	KKY+AH	7	Eksitus	7703	Eksitus
37	2/K	KKY+AH	8	-	2922	-
38	2/K	KKY+AH	3	0	2320	244.8
39	10/E	KKY+AH	12	0	10288	73.63
40	10/K	KKY+AH	11	0	1871	74.35
41	17/E	KKY+AH	10	1	7957.0	675.2
42	7/E	Akciğer	4		286.7	

No	Yaş(ay)/Cinsiyet	Grup	Ross 1	Ross2	BNP 1	BNP 2
43	15/E	Akciğer	5		41.69	
44	68/K	Akciğer	2		126.5	
45	6/E	Akciğer	3		402.6	
46	12/E	Akciğer	4		229.3	
47	38/K	Akciğer	2		25.13	
48	16/K	Akciğer	6		412.4	
49	156/E	Akciğer	7		234.5	
50	5/E	Akciğer	3		395.0	
51	13/K	Akciğer	2		618	
52	4/K	Akciğer	2		1214	
53	170/K	Akciğer	7		5.0	
54	2.5/E	Akciğer	2		191.3	
55	7.5/K	Akciğer	1		337.7	
56	11/K	Akciğer	2		307.9	
57	4/E	Akciğer	5		84.11	
58	4/K	Akciğer	6		423	
59	3/K	Akciğer	5		106.4	
60	24/E	Akciğer	6		100.8	
61	12/E	Akciğer	4		111.8	
62	8/E	Akciğer	2		475.1	
63	18/K	Akciğer	8		229	
64	4/K	Akciğer	4		35.33	
65	4.5/E	Akciğer	3		194.1	
66	10.5/K	Akciğer	1		467.9	
67	19/K	Akciğer	7		1309	
68	2.5/K	Akciğer	4		168	
69	5/E	Akciğer	3		241	
70	20/E	Akciğer	6		117.1	
71	25/E	Akciğer	5		205.3	
72	6/K	Akciğer	8		501	
73	2/E	Akciğer	2		726.8	
74	1.5/K	Akciğer	7		696.3	
75	90/K	Akciğer	3		300	
76	2/K	Akciğer	5		468	
77	30/K	Kontrol			89.19	
78	10/E	Kontrol			43.83	
79	12/E	Kontrol			68.03	
80	14/E	Kontrol			200.6	
81	20/K	Kontrol			212.6	
82	9/K	Kontrol			219.4	
83	28/K	Kontrol			308.8	
84	7/E	Kontrol			74.5	
85	4.5/K	Kontrol			281.4	
86	156/E	Kontrol			24.48	
87	4.5/K	Kontrol			457.3	

No	Yaş(ay)/Cinsiyet	Grup	Ross 1	Ross2	BNP 1	BNP 2
88	34/K	Kontrol			189.3	
89	19/E	Kontrol			254.0	
90	48/K	Kontrol			39.36	
91	10/K	Kontrol			163.7	
92	15/K	Kontrol			74.11	
93	12/K	Kontrol			150.4	
94	51/E	Kontrol			55.13	
95	12/E	Kontrol			21.62	
96	8/E	Kontrol			299.7	
97	14/E	Kontrol			79.85	
98	40/E	Kontrol			49.79	
99	42/E	Kontrol			86.23	
100	42/K	Kontrol			43.35	
101	2.5/K	Kontrol			123	
102	17/E	Kontrol			74.12	
103	16/K	Kontrol			85.96	
104	3/E	Kontrol			117.6	
105	138/K	Kontrol			74.96	
106	2/E	Kontrol			485.3	
107	210/K	Kontrol			39.62	
108	1.5/K	Kontrol			407.7	

EK-2: Hasta değerlendirme formu

Vaka no:

Adı Soyadı: Telefon No:			
Dosya No:		Yaşı: Cinsiyeti:	
Boy: Kilo: BGVA:		TA: Nabız: Solunum: Ateş:	
Muayene:	KVS: Solunum sistemi: Diğer:		
EKG:	Ritm:	Aks:	Hız:
	Diğer:		
TELE:	Kardiyotorasik oran: Diğer:		
EKO:	Kardiyak defekt:		
	EF:		FS:
	LVIDd:		LVIDs:
	LVmass-d:		LVmass-s:
Biokimya:	Na:	K:	Cl:
	AST:	ALT:	Bun:
			Crea:
Tam Kan Sayımı	Hb:	Hct:	WBC:(dağılımı)
	Sedim:		CRP
Ross Skoru	Gelişte Kontrol		
NT-proBNP	Gelişte Kontrol		
İlaçlar			
Ek notlar			
Tanı			