



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KARDİAK VE NONKARDİAK
KÖKENLİ KALP YETERSİZLİKLERİNDE PLAZMA
NT-proBNP DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BERNA SAYGIN

KAYSERİ - 2007



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KARDİAK VE NONKARDİAK
KÖKENLİ KALP YETERSİZLİKLERİNDE PLAZMA
NT-proBNP DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BERNA SAYGIN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Nazmi Narin

KAYSERİ-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
KISALTMALAR.....	I
TABLO LİSTESİ.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KALP YETERSİZLİĞİ.....	3
Fizyopatoloji.....	4
Kalp yetmezliğinde kompensatuar mekanizmalar.....	6
Kalp yetmezliği nedenleri.....	7
Klinik bulgular.....	11
Laboratuar bulguları.....	12
Evrelendirme.....	14
Kalp yetmezliği tedavisi.....	16
NATRIÜRETİK PEPTİDLER.....	19
Moleküler yapıları.....	19
Fizyolojik etkileri.....	20
BNP.....	21
Salgılanım.....	21
BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı.....	25
KALP YETMEZLİĞİ, BNP ve NT-proBNP.....	25
Nesiritid.....	27
Anemiye Sekonder Kalp Yetmezliği, BNP ve NT-proBNP.....	28
HASTALAR ve METODLAR.....	31

BULGULAR.....	37
VERİLERİN NT-PROBNP DEĞERLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	47
Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Yaş ve NT-proBNP.....	47
Cinsiyet ve NT-proBNP.....	48
Nabız sayısı ve NT-proBNP.....	48
Solunum sayısı ve NT-proBNP.....	48
Ross skoru ve NT-proBNP.....	49
Kardiyo-torasik oran ve NT-proBNP.....	51
EF ve NT-proBNP.....	51
FS ve NT-proBNP.....	53
Sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol ventrikül kitle indeksi ile NT-proBNP.....	55
Anemi ve NT-proBNP.....	55
Hasta gruplarının NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	56
TARTIŞMA.....	58
SONUÇLAR.....	70
KAYNAKLAR.....	72
EKLER.....	80
EK- 1: Kontrol grubu ve hasta gruplarının protokol numaraları, cinsiyet ve yaşları.....	80
EK- 2: Grup 1’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	83
EK- 3: Grup 1’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	84
EK- 4: Grup 2’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	85

EK- 5: Grup 2’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	85
EK- 6: Grup 3’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	86
EK- 7: Grup 3’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	86
EK- 8: Grup 4’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	87
EK- 9: Grup 4’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	87
EK-10: Grup 5’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	88
EK-11: Grup 5’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri.....	88
EK- 12: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi ve KTO değerleri.....	89
EK- 13: Kontrol grubunun EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi ve KTO değerler değerleri.....	91
EK- 14: Kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri ile hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri.....	92
TEZ ONAY SAYFASI.....	95

TEŐEKKÜR

Çalıőmamın her aőamasında gösterdiği hoőgörölü ve yapıcı yaklaőımlarından dolayı Sayın Prof.Dr. Nazmi Narin'e; çalıőmamın gerçekteőmesi ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr.Kazım Üzüm ve Yrd.Doç.Dr.Ali Baykan'a; istatistiksel değerlendirmede ki katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Zeynep Baykan'a içtenlikle teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, engin hoőgörülerini her zaman hissettiğim çok değerli hocalarıma; birlikte çalıőtıđım yardım ve desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma;

Son olarak da destekleriyle beni bugünlere getiren değerli aileme sevgilerimi ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Berna Saygın

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ARA	: Akut romatizmal ateş
ANP	: Atriyal/A tipi natriüretik peptid
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
BNP	: Brain/B tipi natriüretik peptid
CNP	: C tipi natriüretik peptid
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DNP	: D tipi natriüretik peptid
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FS	: Fraksiyonel kısalma
Hb	: Hemoglobin
KMP	: Kardiyomiyopati
KTO	: Kardiyotorasik oran
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
NPR-A	: Natriüretik peptid reseptör-A
NPR-B	: Natriüretik peptid reseptör-B
NPR-C	: Natriüretik peptid reseptör-C
NYHA	: New York Heart Association
NYHUPHFI	: New York University Pediatric Heart Failure Index
NT-proBNP	: N terminal pro brain natriüretik peptid
PDA	: Patent duktus arteriozus
PG	: Prostoglandin
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
Tele	: Telekardiyografi
TNF	: Tümör nekroz faktör
VSD	: Ventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1	Remodelling sürecindeki değişiklikler 5
Tablo 2	Yaş gruplarına göre kalp yetmezliği nedenleri 9
Tablo 3	Ross kalp yetmezliği skorlaması 15
Tablo 4	NYHA klassifikasyonu 16
Tablo 5	BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler 23
Tablo 6	BNP'nin fizyolojik etkileri 24
Tablo 7	Hemoglobin, hemotokrit ve ortalama eritrosit volümünün yaşlara göre normal değerleri 28
Tablo 8	Hastaların kalp yetersizliği etyolojilerine göre dağılımı 37
Tablo 9	Hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş dağılımları 38
Tablo 10	Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında Ross gruplamasına göre dağılımları 40
Tablo 11	Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ross skorlamasına göre puanlamaları 41
Tablo 12	Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ross gruplarına göre yüzde dağılımı 42
Tablo 13	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF ve FS değerleri 43
Tablo 14	Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında EF değerleri ile kontrol grubunun değerleri 43
Tablo 15	Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında FS değerleri ile kontrol grubunun değerleri 44

Tablo 16	Hasta grupları ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrasında Hb değerleri	46
Tablo 17	Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeyleri	47
Tablo 18	Hastaların yaş gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri	48
Tablo 19	Hastaların tedavi öncesi Ross gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri	49
Tablo 20	Hasta grubunun tedavi öncesi EF gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri	52
Tablo 21	Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri	56

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1	BNP sentez ve salınımı	22
Şekil 2	Konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen grupta bulunan anatomik defekt tipleri	39
Şekil 3	Hastaların tedavi öncesi Ross skoru değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki	50
Şekil 4	Hastaların tedavi sonrası Ross skoru değerleri ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki	51
Şekil 5	Hastaların tedavi öncesi EF değerleri ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki	52
Şekil 6	Hastaların tedavi sonrası EF değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki	53
Şekil 7	Hastaların tedavi öncesi FS değerleri ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki	54
Şekil 8	Hasta grubunun tedavi sonrası FS değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki	55
Şekil 9	Kalp yetersizliği gelişmiş olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin duyarlılık ve özgüllükleri	57

ÇOCUKLUK ÇAĞI KARDİAK VE NONKARDİAK KÖKENLİ KALP YETERSİZLİKLERİNDE PLAZMA NT-ProBNP DÜZEYLERİ

ÖZET

AMAÇ:

Kalp yetersizliği tanısı konulan hastalarda NT-proBNP düzeyleri ile kalp yetersizliği etyolojisi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi ve kalp yetersizlikli olguların tanı, tedavi izlemi ve prognoz belirlenmesinde NT-proBNP düzeylerinin öneminin ortaya konulması amaçlandı.

HASTALAR VE METODLAR:

Çalışmaya Ocak 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim dalında kalp yetersizliği tanısı konulmuş olan ve yaşları 1 ay ile 168 ay arasında değişen 70 hasta alındı. Kalp yetersizliği tanısı Ross skoru, elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi bulguları dikkate alınarak konuldu. Hastalar kalp yetmezliği etyolojilerine göre 5, yaş gruplarına göre 3 gruba ayrıldı. Hastalarda NT-proBNP düzeyi hastaneye başvuruşlarının ilk 24 saati içinde ve tedaviden 7 gün sonra olmak üzere iki kez çalışıldı.

BULGULAR:

Hastaların 43'ü kız (% 61,4), 27'si erkek (%38,6), yaş ortalaması 47,3±60,4 ay idi. Hastalarda etyolojisine göre 21'inde (%30) konjenital kalp hastalığına (KKH), 14'ünde (%20,1) dilate kardiyomyopatiye, 12'sinde (%17,2) akut romatizmal ateşe, 12'sinde (%17,2) anemiye , 11'inde (%15,8) pnömoniye bağlı kalp yetmezliği geliştiği tespit edildi. Yaş gruplarına göre NT-proBNP düzeyleri değerlendirildiğinde 1-24 ay arasında NT-proBNP düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05).

Ross skoru ile NT-proBNP arasında orta düzeyde bir ilişki saptandı ($p<0,05$). NT-proBNP düzeyi ile EF ve FS arasında ters bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Hastalarda NT-proBNP düzeyleri ile cinsiyet, kardiyotorasik oran, solunum ve nabız sayıları, hemoglobin düzeyi, sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol ventrikül kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) Kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalarda NT-proBNP $>174,3$ değerinin %95,7 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu gösterildi . Bu değer eşik değer olarak kullanılabilceği düşünüldü. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Hastalarda tedavi sonucu ile NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşme tespit edildi ($p<0,05$). Dilate kardiyomiyopati ve KKH'a bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olanların NT-proBNP düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

SONUÇ:

NT-proBNP çocuklarda ki kalp yetmezliği tanısının konulmasında kullanılabilcek serolojik bir belirteç olarak görülmektedir. Ancak eşik değer kesinleştirilmesinde daha çok hastanın katılımının sağlandığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, NT-proBNP, çocuk, konjenital kalp hastalığı, dilate kardiyomiyopati, akut romatizmal ateş.

PLASMA NT-proBNP LEVELS IN CHILDHOOD WITH CARDIAC AND NONCARDIAC HEART FAILURE

ABSTRACT

AIM:

To understand if there is any relation between the level of NT-proBNP and heart failure etiology on patients who have been diagnosed to have heart failure and to find out the level of NT-proBNP for the prediction of prognosis, treatment follow-up and the diagnosis of heart failure cases.

THE PATIENTS AND METHODS:

In this study, 70 patients, whose ages were between 1 month and 168 months, and who were diagnosed to have heart failure by the department of cardiology in Erciyes University Medical Faculty between January 2006 and May 2007 were included. Heart failure was diagnosed according to the results of Ross score, electrocardiography, telecardiography and echocardiography. The patients were divided into 5 groups according to their etiology of heart failure and into 3 groups according to their ages. The level of NT-proBNP in the patients was examined during the first 24 hours of their admission to the hospital and 7 days after the treatment.

RESULTS:

Of the patients 43 (61.4%) were female and 27 (38.1%) were male and the mean age was $47,3 \pm 60,4$ months. It was found that 11 patients (15.8 %), 12 patients (17.2 %), 12 patients (17.2%), 14 patients (20.1%) and 21 patients (30%) had heart failure development associated with pneumonia, anaemia, acute rheumatic fever,

dilated cardiomyopathy and congenital heart failure (CHF) as a heart failure etiology, respectively.

When the level of NT-proBNP was evaluated according to age groups, the level of NT-proBNP was found significant high ($p<0.05$) between 1 and 24 months. It was found that there was a moderate relationship ($p<0.05$) between Ross score and NT-proBNP and an inverse correlation between NT-proBNP and EF, FS. It was also determined that there was not a statistically significant correlation between the levels of NT-proBNP and sex, cardiothoracic ratio, respiration and pulse rate, level of hemoglobin, left ventricular end diastolic diameter and left ventricular mass index in patients ($p>0.05$). The levels of NT-proBNP before and after the treatment were found high in patients compared to the control group ($p<0.05$). It was approved that in the patients who had an severe hearth failure, the value of NT-proBNP $>174,3$ had a sensitivity of 95,7 % and a specificity of 100 %. It was considered that this value could be used as a cut-off. It was seen that the levels of NT-proBNP decreased significantly after the treatment ($p<0.05$) and that the patients with dilated cardiomyopathy and heart failure associated with CCF had significant high levels of NT-proBNP compared to the other groups ($p<0.05$).

CONCLUSION:

NT-proBNP is considered as a serologic determinant which can be used in diagnosing heart failure in children. However, it needs many more studies involving the participation of more patients to achieve a decisive cut off value.

Key Words: Heart failure, child, dilated cardiomyopathy, NT-proBNP, congenital heart failure, acute rheumatic fever.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği, kalbin organizmanın ihtiyacını karşılayacak yeterli kanı pompalayamaması sonucu gelişen kompensatuar mekanizmaların olumlu ve olumsuz sonuçları ile ortaya çıkan bir klinik tablodur.

Son yıllara kadar kalp yetersizliğinin patogenezinden hemodinamik değişiklikler ile anatomik ve fonksiyonel bozukluklar sorumlu tutulmuştur. Kalp yetersizliği olgularında diüretik, pozitif inotrop ve vazodilatatör ajanlar gibi klasik tedavi seçeneklerinin klinik seyrin kötüleşmesine ve yetmezliğin ilerlemesine engel olamadığının görülmesi ile kalp yetersizliğinin sadece bir hemodinamik bozukluk olmadığı patogeneizde başka faktörlerin de rol oynadığı gerçeği ortaya çıkmıştır (1). 1950'li yılların ortalarında atriyal endokard hücrelerinde endokrin salgı yapan yapıların varlığı gösterilerek kalbin de endokrin organ olarak fonksiyon gördüğü fikri ortaya atılmıştır (2).

1980'li yıllarda keşfedilmiş olan 'Brain Natriüretik Peptid' (BNP) natriüretik ve vazodilatör etkileri olan, ventrikül duvar geriliminin yüksek olması ile salınımı uyarılan, atryumlardan ve ventriküllerden salgılanan bir nörohormonal ajandır (3).

N terminal pro brain natriüretik peptid (NT-proBNP), proBNP adlı prekürsör peptidden BNP ile birlikte salınan bir moleküldür. Kalp yetersizliği olan hastalarda

serum NT-proBNP düzeylerinin BNP düzeylerinden daha yüksek olduğu ve kalp yetersizliği tanısı için daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (4,5). Erişkinlerde sol ventrikül fonksiyon bozukluklarında serum BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yükseldiği (5,6,7,8), klinik tablonun şiddeti ile serum düzeyleri arasında paralellik olduğu (5,9), serum düzeylerinin kalp yetersizliği tedavi izleminde ve prognoz tahmininde iyi bir belirteç olduğu (10,11) gösterilmiştir. Erişkin kardiolojide BNP ve NT-proBNP düzeyleri, konjestif kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ise de çocuklarda bu konuda ki çalışmalar yetersiz olup yapılan çalışmalarda erişkin çalışmalarına benzer bulgular elde edilmiştir.

Özellikle erişkin hastalarda, serum NT-proBNP düzeylerinin solunum sıkıntısının kardiyak kökenli nedenleri ile solunum sistemi kökenli nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilmesi gösterilmiştir (4). Erişkin anemili hastalarda serum BNP ve NT-proBNP düzeyleri ile aneminin şiddeti arasında paralellik olduğu belirlenmiştir (12). Literatürde anemik çocuklarda serum NT-proBNP düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada klinik bulguları ile kalp yetersizliği tanısı konulmuş çocuk olgularda NT-proBNP düzeyleri ile kalp yetersizliği etyolojisinin dilate kardiyomyopati, konjenital-akiz kalp hastalığı, akciğer enfeksiyonu ve anemi oluşu arasında ilişki olup olmadığının ortaya konulması kalp yetersizliği olan anemik hastalarda hemoglobin düzeyleri ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği atriyumların ve/veya ventriküllerin boşalmasını veya dolmasını etkileyen, yapısal veya fonksiyonel hastalıklar sonucu ortaya çıkabilen karmaşık bir klinik tablodur. Kalbin vücuda metabolik ihtiyacı karşılayacak yeterli kanı pompalayamaması ve oksijenizasyonunu sağlayamaması durumu olarak tanımlanır (13).

Kalp yetersizliği semptomların başlangıcına göre akut-kronik, kalp debisinin miktarına göre yüksek debili-düşük debili, önce bozulan ventriküler fonksiyona göre sistolik-diyastolik, tutulan ventriküle göre sol kalp yetersizliği-sağ kalp yetersizliği şeklinde sınıflandırılabilir (14).

Çocukluk çağı kalp yetersizliklerinde genellikle hem sol hem de sağ ventrikül etkilenmesi birlikte görülür. Bu duruma konjestif kalp yetersizliği denir.

Kalp yetersizliği miyokardı, perikardı, endokardı veya büyük damarları ilgilendiren patolojilerden kaynaklanabilir ise de çocukluk çağı kalp yetersizliklerinin büyük çoğunluğu sol ventrikül fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir.

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu diyastolik fonksiyon kusuru şeklinde olabileceği gibi sistolik fonksiyon kusuru şeklinde de olabilir. Sistolik fonksiyon bozukluğu ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi (genellikle<40) ve ventrikülün boşalımının bozulması, diyastolik fonksiyon kusuru ise ventrikül dolumunun yetersiz olması olarak tanımlanabilir (14).

Fizyopatoloji

Kalp yetersizliği nedenleri ne kadar farklı olursa olsun klinik tablonun benzer olması etyolojide nörohormonal mekanizmaların etkili olduğunu düşündürmektedir (1).

Miyokardın kasılma gücünün azalması ve sistolik fonksiyon bozukluğu sonucu atım hacmi azalır. Beyin ve kalp gibi vital organlara giden kan volümü korunsa da; deri, böbrek ve kaslara giden kan miktarında azalma olur. Glomerüler kan akımının azalması ile renin salınımı uyarılır. Azalmış kalp debisi glomerular basıncı düşürür, afferent arteriollerde vazokonstriksiyon oluşur. Renal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması antidiüretik hormon ve aldosteron salınımını uyarır. Su ve tuz tutulumu ile kardiyak debi artırılır (15).

Sempatik sistemin uyarılması ve artmış adrenerjik aktivite ile vazokonstriksiyon meydana gelir, kalp hızı ve kalp kasının kontraktilitesi artar. Sempatik aktivite artması, miyokard dokusunda hipertrofi gibi mekanizmalar ile dolaşım homeostazisi sağlanmaya çalışılır. Bu süreçte oluşan olaylar remodelling süreci olarak adlandırılır.

Remodelling süreci kalp kasının kontraktilite ve kompliyansındaki azalma sonucu oluşan, organizmanın lehine olduğu kadar organizmanın lehine olmayan fizyopatolojik olayları da içeren bir süreçtir. Remodelling sürecindeki değişiklikler nörohormonal stimülasyona miyokard dokusunun verdiği yanıt ya da adaptasyon sonucu olan hücresel ve moleküler düzeydeki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (1,16).

Remodelling sürecinden natriüretik peptidler, prostaglandinler (PGE2 ve PGEI2), nitrik oksit, anjiotensin II, endotelin ve aldosteron gibi farklı etkilere sahip biyoaktif ajanlar, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 gibi sitokinler sorumludur. TNF ve interlökin-6 gibi sitokinler proenflamatuar etkileri ile miyokard dokusunda hasara neden olmaktadır (17). Doku hasarı ve biyoaktif ajanların etkileri sonucu sol ventrikül fonksiyonunun etkilenmesi ventrikülde yeniden yapılanmaya neden olur. Remodelling sürecindeki değişiklikler tablo 1’de özetlenmiştir (16).

Tablo 1. Remodelling sürecindeki değişiklikler

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

Remodelling sürecinde doku düzeyinde veya dolaşımında artmış olan norepinefrin, anjiotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokinler miyokard hücrelerinin yapısını fetal fenotipe doğru kaydırarak miyokardın yeniden şekillenmesine ve miyosit hipertrofisine neden olur. Fetal proteinler de içeren hipertrofik miyositler kasılma ve gevşeme kusurları gösterir. Kasılma ve gevşeme kusurları kompensasyon mekanizmalarının devam etmesine neden olur (16).

Sistolik disfonksiyon sonucunda yeterli atım volümünü sağlamak amacıyla adaptif bir mekanizma ile ventrikül kavitesi genişlemekte ve düşük kontraktıl fonksiyonla yeterli atım volümü sağlanmaya çalışılmaktadır. Sol ventriküldeki yeni yapılanma ile duvar gerilimi ve oksijen ihtiyacı artar, endokard dokusunun perfüzyonu bozulur. Kompansatuar mekanizmaların yetersiz kalması hemodinamik yüklenme ile sonuçlanır (1).

Remodelling süreci kalp yetersizliği semptomları ortaya çıkmadan aylar hatta yıllar önce başlar ve semptomlar ortaya çıktıktan sonra da devam eder (14,16).

Kalp Yetersizliğinde Kompansatuar Mekanizmalar

Kalp debisini bozan bir nedenle karşılaşıldığında kalp debisinin normal sınırlarda tutulması için kompensatuar mekanizmalar devreye girer.

Kompansatuar mekanizmaların yararlı etkileri ile kalp debisinde ve vital organlara giden kan akımında artma sağlanır. Ancak kompensatuar mekanizmaların olumsuz etkilerinin de olduğu; kompensatuar mekanizmaların kalbin önyükünde ve ardyükünde artmaya, miyokardial hipertrofiye ve dilatasyona, taşikardiye, sıvı ve tuz birikimine, miyokard enerji tüketiminde artmaya, aritmilere ve ani ölüm sıklığında artmaya neden olduğu da bilinmektedir (14).

Kalp debisinin normal sınırlarda tutulması üç kompensatuar mekanizma ile sağlanmaya çalışır (14).

- a. Frank-Starling mekanizması
- b. Ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu
- c. Nörohormonal sistem aktivasyonu'dur.

a. Frank-Starling mekanizması: Su ve tuz tutulumuna bağlı volüm artışı diyastol sonu hacimde artmaya ve belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücü ile

atım hacminde artmaya katkı sağlar. Diyastol sonu volüm artışı devam ettiğinde ise aktin ve miyozin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklaşması kasılma gücünü azaltarak kalp yetersizliği tablosunun ağırlaşmasına neden olur.

b. Ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu: Volüm ve basınç yükünün artışına kalbin yanıtı ventrikül dilatasyon gelişmesidir. Ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu başlangıçta atım volümünü artırarak yararlı olurken; bir taraftan da miyokardın oksijen gereksinimi artırarak kontraktilesini bozmakta ve kliniğin ağırlaşmasına neden olabilmektedir.

c. Nörohormonal mekanizmalar: Özellikle son 10 yıldaki deneysel ve klinik çalışmalar konjestif kalp yetersizliğinin nörohormonal aktivasyonda artış ile karakterize olduğunu göstermiştir. Nörohormonal aktivite artışı kalp yetersizliğinin semptomlarına ve progresyonuna katkıda bulunan patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (1).

Konjestif kalp yetersizliğinde oluşan nörohormonal aktivite ;

- I. Plazmada meydana gelen değişiklikler
- II. Kalpte meydana gelen değişiklikler olarak incelenebilir.

I. Plazmada meydana gelen değişiklikler:

- a. Noradrenalin düzeylerinde artma
- b. Renin, anjiotensin II, aldosteron düzeylerinde artma
- c. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve BNP düzeylerinde artma
- d. Endotelin-1, TNF- alfa, İnterlökin-1 beta düzeylerinde artma

II. Kalpte meydana gelen değişiklikler:

- a. Beta adrenerjik reseptör sayısında azalma
- b. Norepinefrin depolarında azalma
- c. Katekolaminlere sensitivitede azalma

Kalp Yetersizliği Nedenleri^(18,19)

Konjestif kalp yetersizliği başlangıç yaşı yetmezliğin etyolojisi hakkında yol gösterici olabilir. Fetüste genellikle izole sağ kalp yetersizliği görülür. Şiddetli konjestif kalp yetersizliği fetal hidropsa neden olabilir.

İnfant ve çocukluk döneminde görülen kalp yetersizliğinden daha çok konjenital kardiyak defektler sorumludur.

Soldan sağa şanta neden olan ventriküler septal defekt (VSD), atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent duktus arteriozus (PDA), aortopulmoner pencere gibi yapısal bozukluklar soldan sağa şantla giden infant dönemi kalp yetersizliği nedenleridir. Hipoplastik sol kalp sendromu büyük arterlerin transpozisyonu, aort koarktasyonu, pulmoner venöz dönüş anomalileri, ve trunkus arteriozus infant döneminde kalp yetersizliğine neden olan diğer konjenital kalp hastalıkları olarak sayılabilir.

Respiratuar distres sendromu olan prematüre bebeklerde açık kalan duktus arteriozus soldan sağa şanta yol açarak kalp yetersizliğine neden olabilir.

Yenidoğanın sistemik problemleri de kalp debisini doğrudan etkilemekte; hipoglisemi, hipokalsemi, elektrolit dengesizlikleri, sepsis ve asfiksi varlığı miyokard fonksiyonlarını bozarak kalp yetersizliğine neden olmaktadır. Doğumdaki yüksek pulmoner vasküler direnç sağ ventrikül basıncını yükselterek triküspit kapakta yetersizliğe ve kalp yetersizliğine neden olabilmektedir.

Polisitemi (hematokrit > %65) yüksek vasküler rezistans nedeniyle kardiyak debinin düşmesine neden olurken, anemi yüksek debili kalp yetersizliği oluşturmaktadır.

Kalp kası hastalıkları; her iki ventrikülde dilatasyon ve kalp kontraktilitesi azalması ile seyreden idiopatik, familyal, viral, toksik veya immun nedenli kardiyomiyopatiler, miyokarditler, koroner arterin konjenital anomalileri, uzun süreli sistemik hipertansiyon, hipertiroidizm, depo hastalıkları (özellikle pompe hastalığı), çok fazla ve hızlı transfüzyon, kardiyak tümörler, vaskülitler herhangi bir yaşta kalp yetersizliğine neden olabilir. Kalp yetersizliği laringomalazi, akciğer hastalıkları, üst solunum yolu obstrüksiyonları olan çocuklarda da gelişebilir. Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri (19)

Fetüste
Rh uygunsuzluğu
Fetomaternal transfüzyon
Hipoplastik anemi
Supraventriküler taşikardi
Atrial fibrilasyon, atrial flutter
Komplet kalp blokları
Miyokardit
Arteriyovenöz fistül
Foramen ovale'nin erken kapanması
Atriyoventriküler ve semilunar kapak yetersizlikleri
İlk 24 saatte
Hipoplastik sol kalp sendromu
Triküspit yetmezlik
Pulmoner yetmezlik
Perinatal asfiksi
Masif plasental transfüzyon
Endokardial fibroelastozis
Paroksizmal atriyal taşikardi
İlk hafta içinde
Hipoplastik sol kalp sendromu
Büyük arterlerin transpozisyonu
Aort koarktasyonu
PDA
Şiddetli aort ve pulmoner darlık
Endokardiyal fibroelastozis
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

Hipoglisemi

İlk ay içinde

Aort koarktasyonu

Atriyoventriküler septal defekt (AVSD)

Paroksizmal atriyal taşikardi

Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

Triküspit atrezisi

İkinci ve üçüncü aylarda

VSD ve büyük soldan sağa şant olan durumlar

Üçüncü ve altıncı aylarda

VSD

Altıncı ve onikinci aylarda

Endokardiyal fibroelastozis

AVSD

Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

VSD

İlk yıllarda

VSD

PDA

Endomiyokardiyal hastalıklar

Miyokarditler, bakteriyel endokardit

Paroksizmal atriyal taşikardi

Beş- onbeş yaşlarda

Romatizmal aktif kardit

Romatizmal kapak hastalıkları

Akut glomerülonefrit

Daha az sıklıkla VSD, PDA, ASD

Bakteriyel endokardit

Klinik Bulgular

Kalp yetersizliğinin ilk bulgusu efor kapasitesinin kısıtlanması olup yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde; beslenirken yorulma, terleme, hırıltı, öksürük ve kilo alamama gibi şikayetler şeklinde ortaya çıkar.

Kalp yetersizliğinin klinik bulguları (18)

- a. Miyokard performans bozukluğu bulguları,
- b. Pulmoner konjesyon bulguları,
- c. Sistemik venöz konjesyon bulguları olarak incelenebilmektedir.

a. Miyokard Performans Bozukluğu Bulguları:

Taşikardi: Azalmış sistemik perfüzyon varlığında dokulara oksijen sağlayabilmek için ortaya çıkan adaptif bir mekanizmadır. Kalp hızındaki artış beta reseptör stimülasyonu başka bir ifade ile otonom sinir sistemi aktivitesindeki artış sonucunda oluşur.

S3 gallop ritmi: Ventrikül fonksiyonunun bozulması sonucu oluşur ve kalp yetersizliği düzelince kaybolur.

Periferik arter nabızı ve kan basıncı değişiklikleri: Sistemik kan akımının azalması sonucu periferik nabızlar zayıf, ekstremiteler soğuk ve soluktur. Kan basıncı düşük olabilir.

Pulsus paradoksus: Yükselmiş intrapulmoner basıncın ventriküler doluş ve atım hacmini etkilemesi sonucu oluşur.

Pulsus alternans: Ventrikül performans bozukluğu sonucu oluşur.

Büyüme geriliği: Bozulmuş doku perfüzyonu ve artmış oksijen ihtiyacına bağlı olarak gelişir.

Terleme: Konjestif kalp yetersizliği olan çocuklarda otonom sinir sistemi aktivasyonu sonucu görülür ve bütün vücudu ilgilendirmekle birlikte başta daha fazladır.

b. Pulmoner Konjesyon Bulguları:

Takipne: İnterstisyel pulmoner ödem sonucu akciğer esnekliğinin azalması ve refleks mekanizmaların uyarılması sonucu gelişir. Akciğerleri havalandırmak için artan negatif plevral basınç interkostal ve subkostal retraksiyonlara neden olur.

Wheezing: Bronşial venlerdeki basınç artışı ile oluşan bronşial mukoza ödemi ve sekresyon artışı sonucu oluşur.

Raller: İntertisyel sıvının alveollere transüdayonu ile oluşur.

Siyanoz: Akciğer konjesyonu nedeniyle oksijen akımının azalması ve uzamış dolaşım zamanı nedeniyle dokularda fazla oksijen kullanılması sonucu meydana gelir.

Dispne: Sol ventrikül ve sol atriyal basınçta yükselme ile oluşan pulmoner hipertansiyon sonucu meydana gelir.

Efor dispnesi ve paroksizmal nokturnal dispne: Süt çocuklarında beslenme sırasında çabuk yorulma, büyük çocuklarda efor kapasitesinin kısıtlanması sol ventrikül performansının iyi olmadığını gösterir.

Öksürük: Bronşial mukozanın konjesyonu sonucu kronik, gıcık tarzında bir öksürük görülebilir.

c. Sistemik Venöz Konjesyon Bulguları:

Hepatomegali: Karaciğerde konjesyon, kan hacmi ve vazomotor tonustaki artma sonucunda görülür.

Venöz dolgunluk: Sistemik venöz basınçtaki artış sonucu gelişir. Boyunlarının nisbeten kısa olması nedeni ile süt çocuklarında güçlük fark edilir.

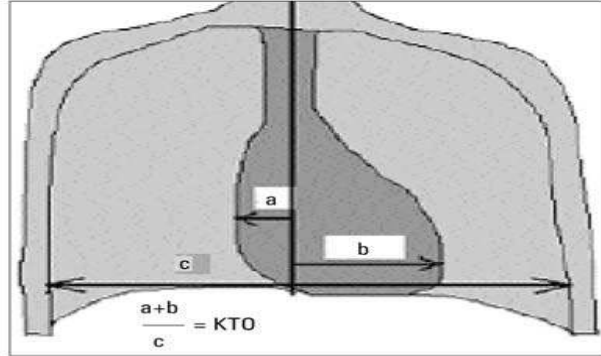
Ödem: Kapiller basıncın artışı ile oluşur. Fasiyal ödem periferik ödemden daha sık görülür. Asit ve anazarka hali nadirdir. Restriktif perikard hastalığı veya miyokard fonksiyonundaki aşırı bozulma ödeme yol açabilir. Aşırı sıvı birikiminde hidrotoraks ve hidroperikardium da görülür.

Laboratuvar Bulguları

Telekardiyografi (Tele) bulguları;

Telekardiyografide kalp gölgesinin büyümesi kardiyomegali olarak tanımlanır. Ventriküler dilatasyon, hipertrofi veya her ikisine bağlı olarak gelişir.

Kardiyo-torasik oranın (KTO) yenidoğan döneminde 0,60'dan büyük, süt çocukluğu döneminde 0,55'den büyük, süt çocukluğu döneminden sonra 0,50'den büyük olması kardiyomegali olarak değerlendirilmektedir (20). Kardiyomegali değerlendirmesi Resim 1'de verilmiştir.



Resim 1. KTO ölçümü (a ve b: Kalp gölgesinin sağ ve sol konturlarının ortasından geçen dik doğruya en geniş uzaklıkları, c: Göğüs kafesinin internal çapı).

Elektrokardiyografi (EKG) bulguları:

Kalp yetersizliği için spesifik değildir. Ventriküler hipertrofi, atrial dilatasyon ve nonspesifik ST- T değişiklikleri görülebilir (18).

Ekokardiyografi (EKO) bulguları:

Ekokardiyografi kalbin anatomisi, kapak lezyonları ve kontraktilite hakkında en güvenilir tekniktir.

Doppler ekokardiyografik inceleme ile şantlar, kapaklardaki darlıklar ve yetersizlikler görüntülenebilmektedir. M mode ekokardiyografik inceleme ile ventrikülün fraksiyonel kısalması (FS), ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi değerlendirilmektedir.

FS sistol ve diyastol arası sol ventrikül iç boyutlarındaki (hacimlerinde değil) yüzde (%) değişimdir. Normal sınırları % 30-45'tir. EF sistol ve diyastol arası sol ventrikül hacmindeki yüzde (%) değişimidir. Normal aralığı % 50-85'tir. Sol ventrikül diyastol sonu genişliğinin normal değeri 3,5-5,6 cm'dir. Sol ventrikül hipertrofisi için sol ventrikül kitle indeksinin vücut yüzey alanına göre düzeltilmesi gerekmektedir (21).

Evrelendirme

Kalp yetersizliği klinik bulguların şiddetine göre evrelendirilmekte, erişkinlerde New York Heart Association (NYHA) klassifikasyonu kullanılmaktadır. Çocuklarda kardiyak fizyoloji ve kompensatuar mekanizmaların farklı olmasından ve fonksiyonel kapasiteleri ile kalp yetersizliğine yanıtlarındaki farklılıklar nedeniyle NYHA klassifikasyonu kullanılmadığı için alternatif sınıflamalar geliştirilmiştir (22).

Connolly ve arkadaşları kronik kalp yetersizliği olan çocuklarda kullanılmak üzere 'New York University Pediatric Heart Failure Index'(NYUPHFI) sınıflamasını geliştirmişlerdir (23).

Çocuklarda konjestif kalp yetersizliğini evrelendirmek için Ross ve arkadaşları 'Ross skoru' olarak adlandırılan bir klassifikasyon önermişler, Ross ve arkadaşları tarafından önerilen skor Reithmann ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (22). Modifiye Ross skorlama sistemi Kanada kardiyovasküler derneği tarafından da kabul edilmiştir (24). Ross kalp yetersizliği skorlaması tablo 3'de, adölesan çocuklarda kullanılabilecek NYHA klassifikasyonu ise tablo 4'de verilmiştir

Tablo 3. Ross kalp yetersizliği skorlaması

<u>Skor</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
Öykü			
Terleme	Başta	Aktif iken baş ve vücutta	İstirahatte baş ve vücutta
Takipne	Nadir	Genellikle	Sık
<u>Fizik muayene</u>			
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
Karaciğer büyüklüğü (Kosta kenarından)	< 2cm	2-3cm	> 3cm

Tablo 4. NYHA klassifikasyonu

Derece I	Kısıtlama yok. Rutin fiziksel aktivite yorgunluk, dispne, çarpıntıya neden olmaz.
Derece II	Fiziksel aktivitede minimal kısıtlama vardır. Dinlenme halinde sıkıntılı değildirler. Rutin fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı, dispne ile sonuçlanır.
DereceIII	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama vardır. Rutin aktiviteden daha azı bile yorgunluk, dispne ve çarpıntı ile sonuçlanır.
DereceIV	Dinlenme halinde bile bulgu verirler. Herhangi bir fiziksel aktivite ile sıkıntı ortaya çıkar.

Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisi kalp yetersizliğini oluşturan primer hastalığın tedavisi ve semptomatik tedavi olmak üzere iki grupta incelenir (18).

Primer Hastalığın Tedavisi:

Anemi, hipervolemi, enfeksiyon, hipertansiyon, perikardial effüzyon, akut romatizmal ateş (ARA) ve özellikle yenidoğanlarda hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi altta yatan hastalıkların veya kolaylaştırıcı faktörlerin tedavisi ile kalp yetersizliği tablosu düzelir. Konjenital ve romatizmal kapak hastalıkları gibi yapısal anomalisi olan vakalar cerrahi girişimlere gereksinim gösterebilir.

Semptomatik Tedavi:

Hastaların aktiviteleri, ev istirahati veya spor istirahati ile kısıtlanarak oksijen tüketimleri ve oksijen ihtiyaçları azaltılabilir. Ağır vakalarda baş ve göğsün yüksekte tutulması ile pulmoner konjesyon azaltılabilir. Kalp yetersizliği olan hastalarda arteriyel oksijen saturasyonu azalmış olduğundan oksijen verilmesi semptomatik iyileşme sağlayabilir. Özellikle infant döneminde beslenmede güçlük nedeni ile günlük kalori alımı azalacağından artmış metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde besin içeriği zenginleştirilmelidir.

Büyük çocuklarda sistemik venöz konjesyon belirtileri varsa tuz ve su kısıtlaması yapılabilir.

Karnitin eksikliğine bağlı kardiyomiyopatilerde karnitin replasmanı yapılmalıdır.

Farmakolojik Tedavi:

Kalp yetersizliği tedavisinde dijital glikozidleri, diüretikler, vazodilatatör ilaçlar ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Beta reseptör blokerleri, beta bloker özellik yanında periferik dilatasyon etkisi olan ilaçlar, endotelin antagonistleri, arginin vazopressin antagonistleri, nötral endopeptidaz inhibitörleri ve inotropik ilaçların kalp yetersizliğinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

1. Dijital glikozidleri

Çocukluk çağı kalp yetersizliği tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan dijital glikozidleri kontraksiyon gücünü artırır. Sempatik blokaj yaparak taşikardi ve terlemeyi azaltır.

Digoksin tedavisi sırasında kan digoksin düzeyinin monitorize edilmesi, ilaç alınmadan hemen önce ya da alındıktan 6 saat sonra kan digoksin düzeyine bakılması önerilmektedir. Tedavi etkinliği için 2 ng/ml üzerindeki kan düzeyi gerekli iken 4 ng/ml üzerinde toksik etkiler görülmeye başlamaktadır (25,26).

2. Diüretikler

Hipervolemiyi düzelterek kalbin ön yükünü azaltır. Çocuklarda daha sık kullanılan furosemid, etakrinik asit ve bumetanit, henle kulpunun çıkan kolundaki Cl-Na-K aktif kotransportunu inhibe ederler. Diüretik kullanan hastalarda hipopotasemi gelişebileceğinden diüretik tedavisi alan hastalarda elektrolit düzeyleri takip edilmelidir.

3. Vazodilatatör Ajanlar

Venöz vazodilatatör ilaçlar (nitratlar, nitrogliserin) kalbin önyükünü, arteriyel vazodilatatör ilaçlar (hidralazin, nifedipin) artyükünü azaltır. Nitroprussid, fentolamin, kaptopril, enalapril ve prazosin gibi dengeli vazodilatatörler ise hem önyüğü hem de artyüğü azaltır.

Vazodilatatör ilaçlar büyük sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalıklarında, ağır mitral ve aort yetersizliğinde, kardiyomiyopatiye bağlı tedaviye dirençli kalp yetersizliğinde, kardiyak cerrahi girişimlerinden sonra kullanılmaktadırlar.

Hastaların %20'sinde tedavinin kesilmesini gerektirebilecek öksürük, hipotansiyon, senkop, böbrek yetmezliği, hipokalemi ve anjionörotik ödem gibi yan etkilere neden olabilirler.

4. Beta Blokerler

Erişkinlerde kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan, alfa ve beta bloker etkisi yanında vazodilatatör etkisi de olan karvediol, standart tedavilere yanıt vermeyen çocuklarda da kullanılmaya başlanmıştır (27).

Beta blokerlerin miyokardiyal depresyon etkilerinin olması, kalp hızını ileri derecede düşürmeleri, periferik vazokonstriksiyon yapmaları ve astımı provoke etmeleri kullanımlarını sınırlamaktadır.

5. İnotropik Ajanlar

Dopamin: Pozitif inotropik ve kronotropik etki yapar. Renal, koroner, serebral, splanknik damarlara dopaminerjik 1 reseptörleri aracılığı ile vazodilatatör etki yapar. Yüksek dozlarda postsinaptik alfa 1-alfa 2 reseptörler üzerinden vazokonstriktör etki yapar.

Dobutamin: Belirgin inotropik, hafif ya da orta derecede kronotropik etki yapar.

Düşük dozlarda kullanılan dopamin ve dobutamin kalbin önyükünü azaltmakta, aldosteron sekresyonunu azaltarak nörohormonal sistem aktivasyonunu önlemektedir(28).

6. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

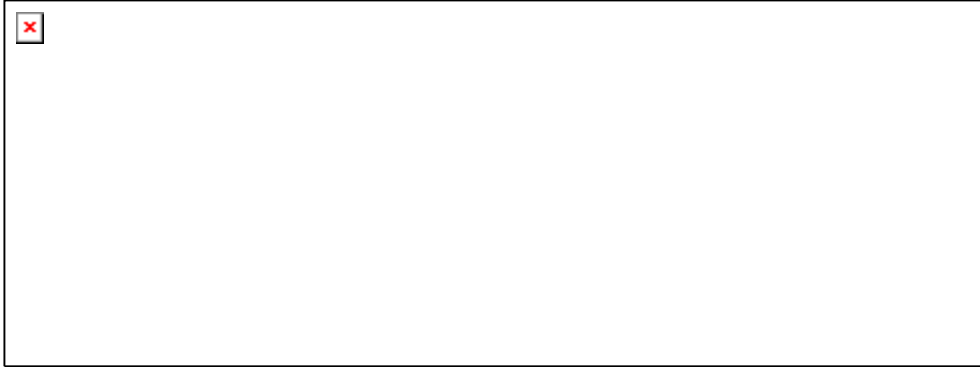
Fosfodiesteraz inhibitörlerinin vazodilatatör ve güçlü pozitif inotropik etkileri vardır. Standart tedaviye dirençli düşük kardiak outputlu hastaların tedavisinde önerilirler. Amrinon ve milrinon bu gruptaki ilaçlar olup henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Natriüretik peptidler kan basıncının, elektrolit dengesinin ve sıvı volümünün regülasyonunda rol oynayan bir hormon ailesi olup, Atrial / A tipi Natriüretik peptid, Brain / B tipi Natriüretik peptid, C tipi Natriüretik peptid, D tipi Natriüretik peptid ve ürodilantin olmak üzere beş tip natriüretik peptid tanımlanmıştır (29).

Molekül yapıları:

Natriüretik peptidlerin 17 aminoasidleri ortaktır ve her biri disülfit bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir (29). Natriüretik peptidlerin ortak molekül yapıları (yüzük yapı) Resim 2’de verilmiştir.



Atrial / A tipi natriüretik peptid (ANP) : Primer olarak atriyumda sentezlenir ve atriyumlardaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halinde bulunur. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofi durumlarında ventrikülden de sentezlenir. Arjinin, vazopressin, katekolaminler gibi hormonlar da ANP salınımını direkt yoldan uyarabilir (29).

Brain/ B tipi natriüretik peptid (BNP) : BNP kodlayan genin hemen hemen tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir ancak en yüksek kalp dokusunda bulunmaktadır. Esas salgılanım yeri ventrikül miyokardı olup ventriküler gerilime yanıt olarak salınmaktadır. Salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz uygun uyarıcı ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve salgılanır (30,31).

C tipi natriüretik peptid (CNP) : Santral sinir sisteminin nöronları ve vasküler endotelial hücrelerden salınır. CNP'nin kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. Konjestif kalp yetersizliği hastalarında yükselmediği saptanmıştır. Damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazodilatatör etkiye sahiptir (32).

D tipi natriüretik peptid (DNP): Son keşfedilen natriüretik peptid olup Dendroaspis angusticeps adlı yeşil mamba venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptidi ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Vazodilatatör etkiye sahiptir. Bazı araştırmacılar, DNP'nin ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptid prekürsörü olduğunu ileri sürmektedir. Konjestif kalp yetersizliği vakalarında yükseldiği saptanmıştır (29).

Ürodilantin: Renal hücreler tarafından üretilir. Plazmada bulunmaz fakat idrarda tespit edilir. Vazodilatatör yapıya sahiptir (29).

Fizyolojik Etkileri:

Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyon yaparlar, kan basıncını ve ventriküler önyükü azaltırlar. Ayrıca RAAS'ı inhibe ettikleri, merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri olduğu ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolun basıncını azalttıkları da gösterilmiştir (3).

Natriüretik peptidler fizyolojik etkilerini natriüretik peptid reseptörleri aracılığı ile yaparlar. Natriüretik peptid reseptör A, B ve C olmak üzere üç tip natriüretik peptid reseptörü tanımlanmıştır. Her üç tip reseptörün böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. Natriüretik peptidler fizyolojik etkilerini natriüretik peptid reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptid reseptör-B (NPR-B) üzerinden gösterirler. A ve B tip reseptörler transmembranöz proteinlerdir ve guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır (3,30). BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken, CNP NPR-B'ye bağlanarak etkisini göstermektedirler.

Natriüretik peptid reseptör-C'nin (NPR-C) natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerinde görev almadığı, natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (3,30).

Natriüretik peptidler nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılmaktadırlar. Nötral endopeptidazlar akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeylerde bulunur ve natriüretik peptidlerdeki yüzük yapının disülfid bağımlı kırarak aktivitesini bozmaktadırlar. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N terminal proBNP (NT-proBNP) 2 saat yarı ömre sahiptir (3, 31,32).

Natriüretik peptidlerin serum düzeylerinin ölçümü için standardize edilmiş bir ölçüm metodu bulunmadığından, sonuçlar tahlil metodu ve kontrol populasyonun yapısına göre değişkenlik göstermekte, metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılıklar görülmektedir (33).

BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİD (BNP)

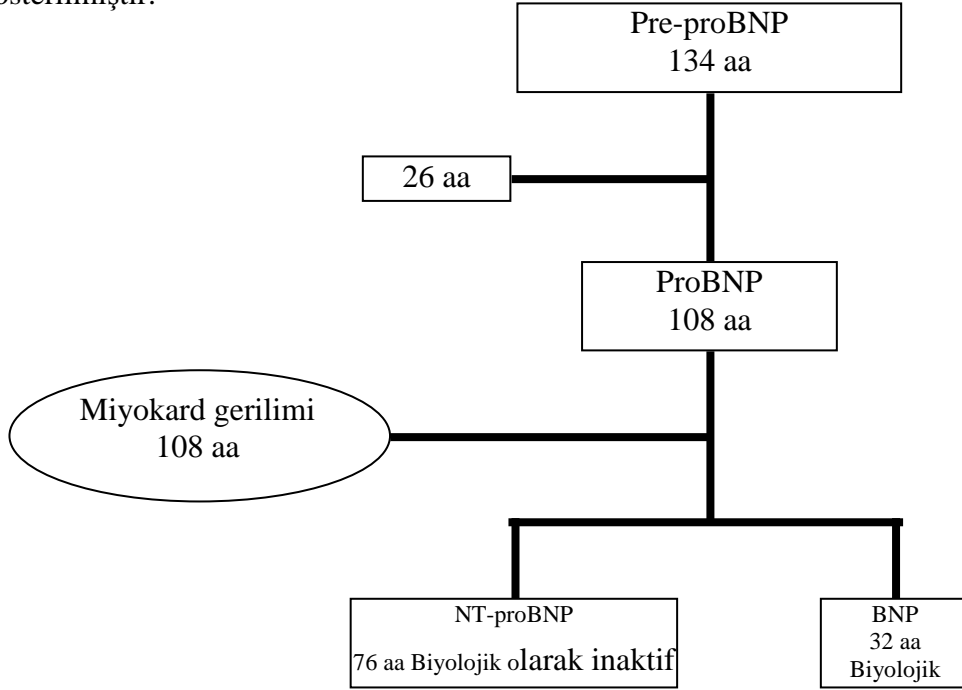
1980 yılında domuz beyin dokusundan izole edildiği için beyin natriüretik peptid adını almıştır. Otuziki aminoasitten oluşan bir moleküldür (3). Devam eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu, miyokarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (29).

Salgılanım

BNP kalp yetersizliğinde artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salgılanmaktadır. BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri, atriyum miyositindeki BNP düzeyinin ventrikül miyositindekinden daha fazla olduğu ancak ventriküllerin kitlesi daha fazla olduğu için ventriküllerden salgılanan miktarın toplamda daha fazla olduğu gösterilmiştir (3, 30, 34). BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun kısa kolunun distal kısmındadır (3).

Miyositler içinde pre-proBNP olarak 134 aminoasitten oluşan BNP prekürsör polipeptid olarak sentezlenir. Ventrikül duvar geriliminin artması ile pre-proBNP'nin N-terminal kısmından 26 aminoasit ayrılarak proBNP oluşur. ProBNP sekretuar

granüller içinde az miktarda depolanır. Sürekli ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP salgılanır. Salgılanan proBNP aktif hormon olan BNP (32 aminoasit) ile inaktif bir metabolit olan N terminal NT-proBNP'e (76 aminoasit) parçalanır (3). ProBNP'yi NT-proBNP ve BNP'ye yıkan enzim membran bağımlı serin proteazdır. Parçalarına ayrılma olayının salgılanım sırasında mı? sonradan serumda mı? gerçekleştiği kesin değildir. Kardiyomiyositlerde NT-proBNP ve BNP saptandığını bildiren yayınlar da vardır (32,35). BNP sentez ve salınımı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : BNP sentez-salınımı

BNP'nin dolaşımdaki düzeyinin hızlı dalgalanmalar göstermediği ve sirkadien ritminin minimal olduğu bildirilmiştir (30, 36).

Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma düzeyleri paraleldir ancak serumda NT-proBNP düzeyinin ölçümü BNP ölçümünden daha kolaydır (36).

NT-proBNP düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmektedir (36,37). Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP

düzeyleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-proBNP ayıran özellikler tablo 5’de verilmiştir (38).

Tablo 5. BNP ve NT-proBNP’yi Ayıran Özellikler (38)

<u>Özellik</u>	<u>BNP</u>	<u>NT-proBNP</u>
Moleküler ağırlık	3.5 kilodalton	8.5 kilodalton
Hacim	32 aminoasit	76 aminoasit
Aktivite	Biyoaktif	Biyolojik olarak inaktif
Ortalama normal plazma düzeyi	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5-50.3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Akut hemodinamik dalgalanmalara sensitivitesi	< ANP	< BNP
Anlamli hemodinamik değışiklikleri yansıtmama zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla artış	+	++++
Kalp yetmezliğı tanısı için onaylanan cutoff değeri (Erişkinler için)	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

BNP diürezis, natriürezis, düz kas gevşemesi ve hipotansiyon yapar (3). BNP’nin kardiak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir. Epikardial damarları dilate eder (39). Tablo 6’da BNP’nin fizyolojik etkileri özetlenmiştir.

Tablo 6. BNP'nin Fizyolojik Etkileri (38,39,40)

<ol style="list-style-type: none">1. Glomerular filtrasyon hızını artırır.2. Natriürez-diürez (Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz)3. Hipotansiyon4. Düz kas relaksasyonu5. Medüller toplayıcı tübül üzerinden renin ve aldosteron sekresyonunun inhibisyonu6. Otonomik sinir sistemi regulasyonu (Servikal ganglionlarda reseptörü olduğu bildirilmiştir.)7. Düz kas proliferasyonunu ve miyokarda fibrozisi engeller.8. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu engeller, trombozu azaltır.9. Kor pulmonale olgularında pulmoner vazodilatasyon sağlar.

Sağlıklı çocuklarda BNP düzeyleri; doğumdan sonraki ilk birkaç gün yüksek bulunmakta daha sonraları düzeyleri giderek azalmakta ve çocukluk çağı boyunca sabit kalmaktadır (33). Koch ve arkadaşları (41) 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise kızlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yaşta ki her on yıl artışın BNP konsantrasyonunda 1,4 kat artışla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Yaşla birlikte NT-proBNP düzeyinin artması azalmış renal klirensle bağlanmıştır (41,42).

Konjestif kalp yetersizliği tedavisi için kullanılan ACE inhibitörlerinin BNP seviyelerinde azalmaya, beta bloker kullanımının artmaya neden olduğu gösterilmiştir (43).

BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı:

BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp yetersizliği dışında da çalışılmış farklı durumlarda serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle erişkin

kardiyolojide daha yaygın olmak üzere NT-proBNP düzeyi, konjestif kalp yetersizliği yanında çeşitli hastalık durumlarında tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (44).

BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yüksek bulunduğu durumlar (44)

- a. Sıvı volümünün artması: Renal yetmezlik, asitli hepatik siroz, primer aldosteronizm...
- b. Peptidlerin azalmış renal klirensi: Renal yetmezlik
- c. Peptid üretimini stimüle eden durumlar: Tümörden ektopik üretim, tiroid hastalıkları, hipoksi, glukokortikoid fazlalığı gibi.

NT-proBNP'nin klinikte kullanım alanları (44)

1. Kalp yetersizliği tanısının konulması, izlemi ve prognozunun belirlenmesinde kullanılmaktadır.
2. Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısının konulmasında kullanılmaktadır.
3. Miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognoz belirlenmesinde kullanılmaktadır.
4. Pulmoner hipertansiyon izleminde kullanılmaktadır.
5. Klasik tedavilere cevap vermeyen kalp yetersizliğinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır.

KALP YETERSİZLİĞİ BNP VE NT-proBNP

Kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu ve düzeylerindeki yüksekliğin ventriküler disfonksiyonun şiddetiyle doğru orantılı olduğu belirlenmiştir (5,7,8). Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda yetmezlik stabil hale geldikten sonra yüksek olan BNP ve NT-proBNP düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (45). Kalp yetersizliği tedavisinde NT-proBNP düzeyini tayin ederek düzeye göre verilecek olan tedavi seçeneğinin klasik tedavilerden daha üstün olduğu bildirilmiştir (10). BNP ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği tanısında NT-proBNP'nin BNP'e göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (4). NYHA

klassifikasyonuna göre sınıflandırılan erişkin hastaların BNP ve NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında evre arttıkça NT-proBNP düzeyindeki artışın BNP'e göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (5). Kalp yetersizliği tanısı ile takip edilen erişkin hastalardan yatırılarak izlenen veya eksitus olan olguların NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiş, NT-proBNP düzeylerinin prognoz ve klinik izlemde iyi bir belirteç olduğu iddia edilmiştir (11). Bay ve arkadaşları (46) yetişkinlerde BNP ve NT-proBNP düzeylerinin semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonda arttığını rapor etmişler tedaviden sonra sol ventrikül dolma basıncındaki azalmayı yansıtacak şekilde azaldığını bildirmişlerdir.

Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar;

Klinik olarak konjestif kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda da serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9,47). Mir ve arkadaşları (9) düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile paralel olarak NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Nasser ve arkadaşları (47) miyokardit veya kardiyomyopati çocuklarda persistan sol ventrikül disfonksiyonu tanısında NT-proBNP'nin güvenilir bir belirteç olduğunu, NT-proBNP düzeyinin ekokardiyografi ve klinik skor ile uyumlu olduğunu rapor etmişlerdir.

Kalp hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olan çocuk hastalarda serum BNP ve NT-proBNP düzeylerinin akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Koulouri ve arkadaşları (48) dispne, takipne, nazal akıntı, retraksiyon gibi respiratuvar hastalığın objektif bulguları ile başvuran, pnömoni, bronşiolit, astım gibi tanılar alan 51 infant ve çocukta serum BNP düzeylerinin kalp yetersizliğine bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bulguları benzer tedavileri farklı olan bu iki klinik tablonun hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan serumda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ölçümü ile ayırt edilebileceği öngörülmüştür.

BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp yetersizliği olmayan kardiak patolojilerin tanı ve izleminde de çalışılmıştır. Kunii ve arkadaşları (49) ile Suda ve arkadaşları (50) çocuk hastalardaki serum BNP düzeylerindeki yükselmenin ASD'li hastalarda

Qp/Qs (pulmoner akım/sistemik akım) oranı ve sağ ventrikül end diyastolik volümü ile; PDA'lı ve VSD'li hastalarda da Qp/Qs oranı ve sol ventrikül end diyastolik volümü ile paralellik gösterdiğini belirlemişlerdir. BNP düzeyinin kapak hastalığı olanlarda kapak hastalığı olmayanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (51). Nir ve arkadaşları (52) belirgin soldan sağa şanti olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yükselmiş olduğunu, yüksek basınçlı şanti olan hastaların (VSD, PDA gibi), düşük basınçlı şanti olan hastalardan (ASD gibi) daha yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir.

Kunii ve arkadaşları (49) da VSD'lilerde ASD'lilerden daha yüksek BNP düzeyleri saptamışlardır.

Muta ve arkadaşları (53) ASD'li hastalarda yüksek buldukları ANP ve BNP düzeylerinin defektin transkateter kapatılmasından 3 ay sonra yavaş yavaş kontrol çocuklarındaki değerlere indiğini göstermişlerdir.

Puddy ve arkadaşları (54) prematür bebeklerde BNP düzeylerini çalışarak BNP'nin PDA olanlar ile olmayanların ayırt edilmesinde kullanılabileceğini iddia etmişlerdir.

Nesiritid (BNP: Natriüretik peptid)

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir BNP'dir. Son 3 yılda nesiritidin klasik tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezlikli veya düşük kardiyak output sendromlu infant ve çocuklarda kullanılabileceği rapor edilmiştir (55). Sindirim sisteminde yıkıldığından intravenöz infüzyon ya da subkütan olarak kullanılmaktadır. Nesiritid uygulandıktan sonra plazma BNP ve cGMP düzeylerinin hızla arttığı, natriürez ve diürez gerçekleştiği belirlenmiştir. Periferik vazodilatasyon ve sistolik kan basıncının düşmesi kalp debisini arttırmaktadır. Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kanlanması azaltmadığından RAAS aktive olmamaktadır. Kalp yetmezliği olan yedi erişkin hastaya nesiritid verilerek değişen parametrelere bakılmış pulmoner kapiller 'wedge' basıncının, sağ atriyum basıncının ve sistemik vasküler rezistansın düştüğü; kalp debisi indeksi ve idrarda sodyum ve klor itrahının arttığı belirlenmiştir (56).

Anemiye Sekonder Kalp Yetersizliği, BNP ve NT-ProBNP

Anemi dolaşan kırmızı kan hücreleri kitlesinde azalma olarak tanımlanmakta, doku oksijenlenmesinde azalmaya neden olmakta, kardiyovasküler sistemi ve hemodinamiği olumsuz etkileyebilmektedir. Çocukluk yaş grubunda anemi için sınır hemoglobin (Hb) değeri popülasyondaki ortalama Hb değerinin 2 standart deviasyon altı olarak kabul edilmektedir (57). Yaşlara göre olması gereken Hb, hematokrit ve eritrosit volümü değerleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit volümünün yaşlara göre normal değerleri (57).

Yaş(yıl)	Hemoglobin (g/dL)		Hematokrit (%)		MCV (μ^3)	
	Ortalama	En düşük Limit	Ortalama	En düşük Limit	Ortalama	En düşük Limit
0.5 - 1.9						
2- 4	12.5	11.0	37	33	77	70
5 - 7	12.5	11.0	38	34	79	73
8 - 11	13.0	11.5	39	35	81	75
12 - 14	13.5	12.0	40	36	83	76
Kız						
Erkek	13.5	12.0	41	36	85	78
15 - 17						
Kız	14.0	12.0	41	36	87	79
Erkek	15.0	13.0	46	38	86	78
18 - 49						
Kız	14.0	12.0	42	37	90	80
Erkek	16.0	14.0	47	40	90	80

Kalp yetersizliği tablosuna sıklıkla anemi de eşlik etmekte, konjestif kalp yetersizliği olan çocuk hastaların yaklaşık yarısında anemi saptanmakta, aneminin

şiddeti ile kalp yetersizliği şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda aneminin başlıca nedenleri; Yetersiz beslenme, eşlik eden renal yetmezlik ve buna bağlı düşük eritropoetin düzeyleri, kemik iliği depresyonu, kalp yetersizliği sürecinde salınan TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ve bunların neden olduğu inflamasyonla birlikte eritropoetin direnci ve hemotopoezin süpresyonu, hemotopoezik hücre proliferasyonunu bozan ACE inhibitörlerinin direkt etkisi, aspirin kullanımı ve artmış plazma volümü ile paralel hemodilüsyondur. Kardiyovasküler sistem hastalarının tedavisinde kullanılan antiaritmik, antihipertansif, antiagregan, vazodilatatör, antikoagülan, diüretik ilaçlar hematolojik toksisite ile anemiye neden olabilmektedir (12).

Erişkinlerde anemisi olan kalp yetersizlikli hastaların anemisi olmayanlara göre daha yüksek kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflamasına ve daha kötü prognoza sahip olduğu ortaya konulmuş, aneminin konjestif kalp yetersizlikli hastalarda mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu tezi ileri sürülmüştür (12).

Kardiyak açıdan normal olan anemik bir hastada bile sadece eritroid kitle volümünün azalması ile ilişkili olarak kalp yetersizliği gelişebilmektedir. Uzun süre devam edici nitelikte olan eritroid anormallikler kronik süreçte kardiyak hasara neden olabilmektedir. Anatomik olarak kardiyak sorunu olan hastalarda ise klinik seyir içerisinde anemi geliştiğinde kalp sorunu presipite olmakta ve kompanse kalp yetmezliği dekompanse hale gelebilmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda saptanan düşük hematokrit değeri kırmızı küre kitlesinde azalma (gerçek anemi) nedeniyle veya plazma volümü artışı (hemodilüsyon) nedeniyle olabilmektedir. Hemodilüsyona bağlı bile olsa laboratuvar olarak hematokriti düşük olan kalp yetersizliği olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu kabul edilmektedir (58).

Anemi varlığında kompensasyon amacıyla nonhemodinamik faktörler (artmış eritropoetin üretimi, dokulara artan oksijen salınımı, Hb-oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kayması) ve hemodinamik faktörler (damar direnci ve viskozite

azalması, hipoksiye bağlı vazodilatasyon, kardiyak output ve kalp hızı artışı, nitrik oksit aktivitesi artışı, anjiyogenez stimülasyonu) devreye girmektedir. Anemiye taşikardinin eşlik etmesi, artmış sempatik aktivite ve hipoksi ile ilişkili olarak uyarılan kemoreseptörler ile açıklanmaktadır (59).

Anemide uzun dönemde hemodinamik değişimler kardiyomegali ve sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır. Başka bir kardiyak anomali yoksa anemi bağlantılı sol ventriküler hipertrofinin tedavi ile geri dönebileceği kabul edilmektedir (59).

Erişkinlerde NT-proBNP'nin serum düzeyi ile aneminin ciddiyeti arasında doğru, NT-proBNP'nin serum düzeyi ile Hb konsantrasyonu arasında ise ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aneminin kalp yetersizliğinden bağımsız olarak tek başına yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri ile ilişkili bir faktör olduğu iddia edilmekte, BNP ve NT-proBNP düzeylerinin anemik olan hastalarda anemik olmayanlara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Anemili hastalarda azalmış oksijen taşıma kapasitesinin, eşlik eden doku hipoksisinin ve periferel vazodilatasyonun kardiorenal kompensatuar mekanizmaları aktive etmek için yeterli olabileceği ve NT-proBNP'nin salınımında da artmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür (12).

HASTALAR VE METODLAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TT- 05-11 proje kodu ile desteklendi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı (Karar No: 05-30) alındı. Helsinki Deklarasyonu uyarınca her hastaya çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya Ocak 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Pediatrik Kardiyoloji Bilim dalında konjestif kalp yetersizliği tanısı konulmuş ve pediatri servislerinde yatırılarak takip edilmiş olan yaşları 1 ay ile 168 ay arasında değişen 70 çocuk hasta grubu ve hastaneye başka herhangi bir nedenle başvuran kardiyak bir problemi olmayan hastalardan seçilen 30 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun protokol numaraları ve verileri EK 1 -14'de verildi.

Konjestif kalp yetersizliği tanısı; öykü ve fizik muayene bulgularına dayalı yapılan Ross skorlaması ve EKG, telekardiyografi, ekokardiyografi bulguları dikkate alınarak konuldu. Ross skorlamasından 1 puan altında alanlarda kalp yetmezliği düşünülmedi. Konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği, dilate kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği, anemiye bağlı kalp yetersizliği,

pnömoniye bağlı kalp yetersizliği ve akut romatizmal ateşe bağlı kalp yetersizliği olan olgular çalışmaya alındı.

Yaşları 1 aydan kkk ve 15 yaşından büyük olanlar, akut veya kronik böbrek yetersizliği, akut veya kronik karaciğer hastalığı, sistemik hipertansiyon, endokrinolojik ve onkolojik hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bir aydan kkk olanlar doğumdan sonraki dolaşım değişikliklerinin NT-proBNP düzeylerini etkileyebilmesi nedeniyle ve 15 yaşından büyük olanlar ise NT-proBNP düzeylerinin erişkin düzeylerini yansıttığı düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar değerlendirme aşamasında kalp yetersizliği etyolojilerine göre 5 gruba, yaşlarına göre ise 3 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Kalp yetersizliği nedenleri dikkate alınarak;

- Konjenital kalp hastalığına (KKH) bağlı kalp yetersizliği olanlar grup 1
- Dilate kardiyomiyopatiye (KMP) bağlı kalp yetersizliği olanlar grup 2
- Akut romatizmal ateşe(ARA) bağlı kalp yetersizliği olanlar grup 3
- Anemiye bağlı kalp yetersizliği olanlar grup 4
- Pnömoniye bağlı kalp yetersizliği olanlar grup 5
- Kontrol grubu (kalp yetersizliği olmayanlar) grup 6 olarak değerlendirildi.

Yaşlarına göre;

1-24 ay arasında olanlar süt çocukluğu

25-120 ay arasında olanlar oyun çocukluğu

121-168 ay arasında olanlar adölesan olarak değerlendirildi.

Konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen grup defektin tipine göre 6 gruba ayrıldı. Buna göre birinci grupta yalnızca VSD olanlar, ikinci grupta yalnızca ASD olanlar, üçüncü grupta yalnızca PDA olanlar, dördüncü grupta ASD+PDA birlikteliği olanlar, beşinci grupta Aort koarktasyonu olanlar, altıncı grupta ise VSD+Aort koarktasyonu birlikteliği olan hastalar bulunmaktadır.

Akut romatizmal ateşe bağlı kalp yetersizliği gelişen hasta grubunda ise kapak hastalığı bulunan hastalar bulunmaktadır.

Hasta grubunun yaşı, cinsiyet, yakınma süresi ve tedavi öncesi ile tedavi sonrasında olmak üzere iki kez yapılan fizik muayene bulguları kaydedildi. Ross skorlama sistemine göre hastaların fizik muayene bulguları değerlendirilerek puanlama yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası Hb, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), BUN, kreatinin ve NT-proBNP düzeylerini belirlemek amacıyla kan örnekleri alındı. Hastalara tedavi öncesinde telekardiyografi ve elektrokardiyografi çekildi. Hasta grubuna tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez ekokardiyografi yapıldı.

Tam kan sayımı; hastanın hastaneye kabulünün ilk bir saati içinde merkez laboratuvarında standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 0,5 cc kan alınarak tam kan sayımı cihazında (Sysmex-M) çalışıldı.

BUN, kreatinin, AST, ALT; hastaneye kabulünün ilk bir saati içinde standart biyokimya tüplerine 2 cc kan alınarak biyokimya cihazında (Beckman Coulter synchron LX 20) merkez laboratuvarında çalışıldı.

Hasta grubunun NT-proBNP düzeyleri için; hastaneye başvurdıkları ilk 24 saati içinde ve tedavi başladıktan 7 gün sonra olmak üzere iki kez kan örneği alındı. Kan örnekleri bekletilmeden 10000 devirde beş dakika santrifüj edildi. Serumlar 1 ml'lik eppendorf tüplere konuldu. Serumlar üretici firma (Roche Diagnostics, Inc, ABD) ile görüşülerek - 20 ° C'de en fazla 12 ay bekletildi ve 2 ayrı grup olarak çalışıldı. Çözülen serumlarda iki saat içinde electrochemilluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Bu işlem için hastanemiz merkez laboratuvarında bulunan Roche Elecsys 2010 sistemi kullanıldı. Kullanılan kitin CV değeri (within-run)=1,1 idi.

Ross skorlamaları tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere 2 kez yapıldı. Ross skorlama sistemi hastalardaki terleme, takipne, dakikadaki solunum sayısı, kalp hızı, solunum şekli (retraksiyon ve/veya dispne varlığı), hepatomegali varlığına göre yapıldı. Şiddetine göre her parametreye 0,1 veya 2 puan verilerek toplam skor elde

edildi. Hastalar NT-proBNP düzeyleri belirlenmeden önce Ross skorlamasından 0-4 puan, 5-8 puan, 9-12 puan alanlar olmak üzere 3 grup olarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi öncesi nabız ve solunum sayıları (dakika) Ross skorlamasına göre yaşlara göre uygun nabız ve solunum sayıları ile karşılaştırıldı ve 0 (hafif), 1 (orta), 2 (ağır) şeklinde puan verildi.

Nabız sayılarına göre;

<u>Yaş</u>	<u>0 puan</u>	<u>1 puan</u>	<u>2 puan</u>
0 - 12 ay	< 160	160 - 170	> 170
13 - 72ay	< 105	105 - 115	> 115
73 - 168ay	< 90	90 - 100	> 100

Solunum sayılarına göre;

<u>Yaş</u>	<u>0 puan</u>	<u>1 puan</u>	<u>2 puan</u>
0 - 12 ay	< 50	50 - 60	> 60
13 - 72 ay	<35	35 - 45	> 45
73 - 120 ay	< 25	25 - 35	> 35
121 - 168 ay	<18	18 - 28	> 28

Hasta grubuna alınan hastaların Hb değerleri yaş gruplarına uygun Hb değerleri ile karşılaştırıldı ve anemik olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı (tablo 7).

Hastaların EKG'leri hastaneye başvuruşlarının ilk dört saati içinde Nihon Kohden marka EKG cihazı ile standart 12 derivasyon kullanılarak çekildi. EKG'ler ritm, hız, aks, ventrikül hipertrofileri, dal blokları, ekstrasistol, ST/T değişiklikleri yönlerinden değerlendirildi.

Hastaların telekardiyogramları hastaneye başvuruşunun ilk dört saati içinde Shimatzu marka röntgen cihazı ile çekildi ve telekardiyogramda KTO hesaplandı.

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, tedavi başlanmadan önce ve tedavi başlandıktan yedi gün sonra olmak üzere iki kez yapıldı. Ağlayan çocukların incelemeleri çocuklar sakinleştirildikten ortalama beş dakika sonra yapıldı. Ekokardiyografik inceleme Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde kullanılan GE-Systems V M-mode 2 boyutlu ekokardiyografi marka cihaz ile yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonları parasternal, apikal dört boşluk ve subkostal pozisyonlarında iki boyutlu ve standart M mode ekokardiyografik inceleme ile değerlendirildi. EKO'da EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu genişliği ölçüldü ve sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Hastalar tedavi öncesi çekilen EKO'da belirlenen EF değerlerine göre EF %50 ve altında olanlar ve EF %50'nin üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Sol ventrikül kitle indeksi hesaplanırken $((IVSd+LVDd+LVPWd)^3 - (LVDd)^3) \times 0,8) + 0,6$ formülü kullanıldı.

Kontrol grubu olarak kardiyak bir problemi olmayan büyüme geriliği, motor ve gelişimsel bozukluklar, puberte bozuklukları, başağrısı gibi komplike olmamış hastalıklar nedeniyle hastaneye başvurmuş olan hastalar alındı. Kontrol grubuna alınan hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Kontrol grubundan bir kez olmak üzere Hb, BUN, kreatinin, AST, ALT düzeyleri ve NT-proBNP düzeylerini belirleyebilmek için kan örnekleri alındı. Bir kez ekokardiyografik inceleme yapıldı ve EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu genişliği ölçüldü, sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı.

İstatistik

Veriler SPSS 13.0 (İllinois) istatistik paket programı kullanılarak kaydedildi. Veriler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile gösterildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunlukları değerlendirildikten sonra analizler yapıldı.

Hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, cinsiyet ile NT-proBNP arasındaki ilişki, hasta gruplarının tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri ile

kontrol grubunun NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırmasında student t testi kullanıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF ve FS değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı örneklerde t test kullanıldı.

Yaş gruplarına göre NT-proBNP düzeyleri, konjenital kalp hastalığı gruplarına göre NT-proBNP düzeyleri, tedavi öncesi Ross gruplarına göre NT-proBNP düzeyleri, hasta gruplarının tedavi öncesi nabız ve solunum sayılarının karşılaştırılması ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası yapılan Ross skorlamasına göre karşılaştırmada Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

$EF \leq 50$ olanlar ile $EF > 50$ olanların NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırmasında, hasta gruplarının her birinin EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Yaş gruplarının her birinin tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırmasında, grupların tedavi öncesi ve sonrası EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol ventrikül kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

Hasta grupları ile kontrol grubunun cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı.

Nabız sayısı ve solunum sayısı ile NT-proBNP düzeyi, Ross skoruna göre NT-proBNP düzeyi, Hb değeri ile NT-proBNP düzeyi, KTO ile NT-proBNP düzeyi, EF, FS, sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve grafikleri çizildi. Korelasyon analizi anlamlı çıkan durumlarda regresyon analizi yapıldı.

Hastaların birinci ve yedinci gün NT-proBNP düzeylerini karşılaştırmak için eşleştirilmiş örneklerde t test kullanıldı. Kalp yetmezliğinin tespitinde NT-proBNP düzeylerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin belirlenmesi ROC analizi ile yapıldı. Analiz Medcalc istatistik paket programı ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim dalında konjestif kalp yetersizliği tanısı konulmuş ve pediatri servislerinde yatırılarak takip edilmiş olan 70 hasta çocuk ve 30 kontrol çocuk alındı. Çalışma kriterlerine uyan 70 hasta yedi gün boyunca takip edildi.

Çalışmaya alınan hastalar kalp yetersizliği etyolojilerine göre gruplandırıldığında; 21'inde (%30) KKH'a bağlı, 14'ünde (%20,1) dilate KMP'e bağlı, 12'sinde(%17,2) ARA'a bağlı, 12'sinde (%17,2) anemiye bağlı, 11'inde (%15,8) pnömoniye bağlı konjestif kalp yetersizliği olduğu tespit edildi. Hastaların kalp yetersizliği etyolojilerine göre dağılımları tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların kalp yetersizliği etyolojilerine göre dağılımı

Grup	Sayı	Yüzde (%)
KKH	21	30
Dilate KMP	14	20,1
ARA	12	17,2
Anemi	12	17,2
Pnömoni	11	15,8

Hastaların ortalama yakınma süreleri $8,9 \pm 7,6$ gün olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hasta grubunun (70 çocuk) yaş ortalaması $47,3 \pm 60,4$ ay; kontrol grubunun (30 çocuk) yaş ortalaması ise $64,8 \pm 48,4$ ay idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışma grubunda (100 hasta) yaş dağılımlarına göre; 1-24 ay arasında 57, 25-120 ay arasında 26, 121-168 ay arasında 17 olgu olduğu tespit edildi.

Tablo 9’da hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş dağılımları gösterildi.

Tablo 9. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş dağılımları

Grup	n	Ortanca (Min-Max)	
KKH	21	5 (1 – 24)	<0,05
Dilate KMP	14	20,5 (4 – 168)	>0,05
ARA	12	132 (33 – 168)	<0,05
Anemi	12	37 (1 – 168)	>0,05
Pnömoni	11	5 (1,5 – 24)	<0,05
Kontrol	30	72 (6 – 168)	

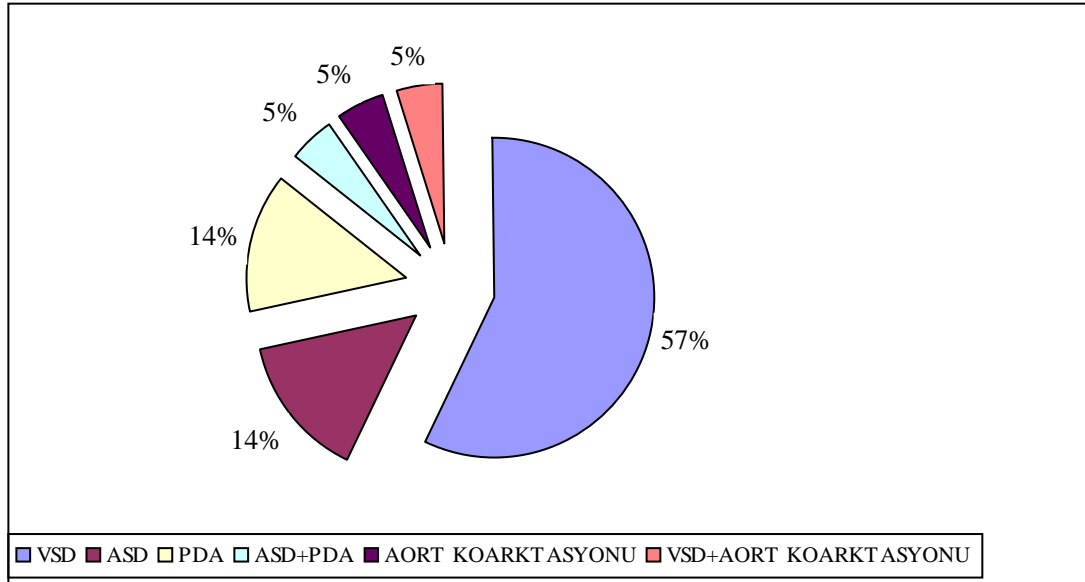
Hasta gruplarının yaş ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dilate KMP ve anemiye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p>0,05$) ; KKH, ARA ve

pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan hasta grubunun 27'si erkek, 43'ü kız ; kontrol grubunun ise 15'i kız, 15'i erkek idi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hasta gruplarının her biri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımları bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Konjenital kalp hastalığına bağlı konjestif kalp yetersizliği gelişen grupta bulunan anatomik defekt tipleri şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2. Konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği gelişen grupta bulunan anatomik defekt tipleri

Hastaların % 81,5'ine antikonjestif tedavi verilirken, % 18,5'ine verilmedi. Antikonjestif tedavi verilmeyenler anemiye sekonder kalp yetersizliği gelişmiş olanlar olup bu grubun tamamına kan transfüzyonu yapıldı. Ayrıca kan transfüzyonu grup 2'de % 28,6 hastaya, grup 1'de % 9,5 hastaya, grup 5'de %9,1 hastaya, grup 3'de %8,3 hastaya yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların (n:70) % 54,3'ü kalp yetmezliğine yönelik verilen antikonjestif tedaviye ilave olarak enfeksiyona yönelik antibiyotik tedavisi de almaktaydı. Grup 1'de % 87,5 hasta, grup 5'de % 72,7 hasta, grup 2'de % 64,3 hasta,

grup 4'de %25 hasta antibiyotik tedavisi alırken grup 3'de hiçbir hasta antibiyotik tedavisi almıyordu.

Tedavi öncesi yapılan fizik muayene bulgularına göre hastaların %85,7'de taşikardi, %81,4'de hepatomegali, %72,9'da takipne, %68,6'da dispne, %64,3'de üfürüm, %62,9'da retraksiyon, %55,7'de ral, %45,7'de siyanoz, %41,4'de terleme, %21,4'de splenomegali, %21,4'de galo ritmi, %10'unda ödem olduğu tespit edildi.

Tedavi sonrasında ise hastaların %35,7'de hepatomegali, %22,9'da retraksiyon, %18,6'da terleme, %10'da takipne, %4,3'de ral, %4,3'de splenomegali, %2,9'da taşikardinin devam ettiği saptandı.

Hastaların nabız sayıları yaşlarına uygun nabız sayıları ile karşılaştırılıp gruplandırıldığında 0 puan (hafif) alan 8 hasta, 1 puan (orta) alan 18 hasta, 2 puan (ağır) alan 44 hasta olduğu tespit edildi.

Hastaların solunum sayıları yaşlarına uygun solunum sayıları ile karşılaştırılıp gruplandırıldığında 0 puan (hafif) alan 6 hasta, 1 puan(orta) alan 31 hasta, 2 puan (ağır) alan 33 hasta olduğu tespit edildi.

Tedavi öncesi nabız ve solunum sayıları bakımından gruplar karşılaştırıldığında KKH'a ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan grupların nabız ve solunum sayılarının diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). KKH ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında Ross gruplamasına göre dağılımları tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında Ross gruplamasına göre dağılımları

Ross grupları	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Grup I (0-4 puan)	18	25,7	69	98,6
Grup II (5-8 puan)	25	35,7	1	1,4
Grup III (9-12 puan)	27	38,6	-	-
Toplam	70	100	70	100

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ross skorlamasına göre puanlamaları tablo 11’de verildi.

Tablo 11. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ross skorlamasına göre puanlamaları

Grup	n	Tedavi öncesi Ross skoru	Tedavi sonrası Ross skoru	p
		Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	
KKH	21	8,5 \pm 2,1 9 (5-11)	2 \pm 1,4 2 (0 -5)	<0,05
Dilate KMP	14	8,3 \pm 2,2 8,5 (4-11)	2,2 \pm 1,6 2 (0-4)	<0,05
ARA	12	4,8 \pm 2,1 4 (2-9)	1,5 \pm 1,4 1,5 (0- 4)	<0,05
Anemi	12	3,1 \pm 1,5 3 (1-6)	0,2 \pm 0,4 0 (0 -1)	<0,05
Pnömoni	11	8,2 \pm 1,3 9 (6-10)	1,5 \pm 1,21 1(0 - 4)	<0,05
p		<0,05	<0,05	

Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası Ross skorları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta grupları arasında tedavi öncesi Ross skorları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$). KKH, dilate KMP ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). ARA ve anemiye bağlı kalp yetmezliği gelişen grupların Ross skorlarının diğerlerinden daha düşük olduğu tespit edildi

Hasta grupları arasında tedavi sonrası Ross skorları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Anemiye bağlı kalp yetmezliği gelişen grubun tedavi sonrası Ross skorlarının diğer gruplardan daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ross gruplarına göre dağılımı (%) tablo 12' de verildi.

Tablo 12. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ross gruplarına göre yüzde dağılımı

Gruplar	Ross Grupları					
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Grup I	Grup II	GrupIII	Grup I	Grup II	GrupIII
KKH	-	%38,1	%61,9	%95,2	%4,8	-
Dilate KMP	%7,1	%42,9	%50	%100	-	-
ARA	%58,3	%33,3	%8,3	%100	-	-
Anemi	%83,3	%16,7	-	%100	-	-
Pnömoni	-	%45,5	%54,5	%100	-	-

Hastalara çekilen telekardiyografide KTO hesaplandığında; süt çocukluğu döneminde 30 (% 65,2), çocukluk döneminde 6 (% 54,5), adölesan dönemde 8 (% 61,5) hastada kardiyomegali olduğu tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF ve FS değerleri tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF ve FS değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	
EF	63,2 \pm 16,9 68,5 (23 – 84)	72,7 \pm 14,9 78 (23 – 86)	<0,05
FS	30,5 \pm 10 33 (8– 45)	37 \pm 9,7 40 (8- 48,2)	<0,05

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF değerleri arasında; tedavi öncesi ve sonrası yapılan FS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında EF değerleri ile kontrol grubunun EF değerleri tablo 14’de gösterildi.

Tablo 14. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında EF değerleri ile kontrol grubunun EF değerleri

		Tedavi öncesi EF	Tedavi sonrası EF	
Grup	n	Ortalama \pm SD Ortanca (Min - Max)	Ortalama \pm SD Ortanca (Min - Max)	p
KKH	21	67,1 \pm 10,3 72 (47 - 83)	79,1 \pm 4,7 80 (65 - 86)	<0,05
Dilate KMP	14	35,9 \pm 12,8 34 (23 - 73)	49 \pm 16,9 44 (23- 85)	<0,05
ARA	12	72,5 \pm 11,2 78 (46- 84)	79 \pm 8,7 82,5 (58 - 86)	<0,05
Anemi	12	70,8 \pm 7,1 68 (62 - 82)	76,6 \pm 5,3 74,5 (68- 85)	<0,05
Pnömoni	11	71,7 \pm 6,1 70 (64 - 83)	79,4 \pm 4,9 80 (70,7 - 85)	<0,05
Kontrol	30	73,3 \pm 5,9 74 (62 -86)	-	

p: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerinin karşılaştırılması

Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası EF değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi EF değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubu ile dilate KMP ve KKH'a bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), diğer gruplar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında FS değerleri ile kontrol grubunun FS değerleri tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında FS değerleri ile kontrol grubunun FS değerleri

		Tedavi öncesi FS	Tedavi sonrası FS	
Grup	n	Ortalama \pm SD Ortanca (Min – Max)	Ortalama \pm SD Ortanca (Min – Max)	p
KKH	21	31,9 \pm 6,9 35 (19 – 44)	41 \pm 4,3 41 (29 – 48)	<0,05
Dilate KMP	14	14,9 \pm 6,5 13,5 (8- 35)	22,2 \pm 9,7 20,5 (8 – 45)	<0,05
ARA	12	36,9 \pm 6,8 40 (23 – 45)	41,2 \pm 7,3 44 (25 - 48,2)	<0,05
Anemi	12	35,3 \pm 5,6 33,5 (28 – 44)	39,3 \pm 4,4 41 (31 – 45)	<0,05
Pnömoni	11	35,6 \pm 4,4 34 (31 – 45)	41,5 \pm 3,9 41 (35 – 46)	<0,05
Kontrol	30	38 \pm 5,1 38 (27- 47,5)	-	

p: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası FS değerlerinin karşılaştırılması

Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası FS değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi FS değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubu ile dilate KMP ve KKH'a bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), diğer gruplar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül çap değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi sol ventrikül diyastol sonu çap değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubu ile dilate KMP ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), diğer gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül kitle indeksi değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta gruplarının tedavi öncesi sol ventrikül kitle indeksi değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubu ile KKH, ARA ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), diğer gruplar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubundaki çocukların 55'i (%78,5) anemik, 15'i (%21,4) anemik değildi. Tablo 16'da hasta grupları ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrasında Hb değerleri gösterildi.

Tablo 16. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrasında Hb değerleri

Grup	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
		Hb (gr/dl)	Hb (gr/dl)
		Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama \pm SD Ortanca (Min-Max)
KKH	21	9,9 \pm 1,8 9,9 (5,9 - 13,4)	11,1 \pm 1,8 10,7 (8,4 - 14,7)
Dilate KMP	14	9,7 \pm 2,2 10 (5,3 - 12,8)	11,4 \pm 2,4 11,1 (8,5 - 18,7)
ARA	12	10,7 \pm 2 10,9 (5,2 - 13)	12,3 \pm 1,4 12,6 (9,1- 13,8)
Anemi	12	5,4 \pm 1,4 5,6 (3,5 - 7)	10,03 \pm 1,8 10 (7 - 13,5)
Pnömoni	11	10,2 \pm 1,1 10,3 (7,7 - 12,2)	10,6 \pm 0,9 10,8 (9,5 - 12,2)
Kontrol	30	12,5 \pm 1 12,4 (10,3 - 15,3)	-

VERİLERİN NT-proBNP DEĞERLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının NT-proBNP düzeyleri (pg/ml)

	Ortalama ± SD	Ortanca (Min-Max)
Hasta grubu tedavi öncesi NT-proBNP	8908,1 ± 11150,4	4800 (130,9-35000)
Hasta grubu tedavi sonrası NT-proBNP	2129,3 ± 3661,7	637 (15,95 - 19419)
Kontrol Grubu NT-proBNP	80,2 ± 42,7	69,4 (22,9 - 174,3)

Tedavi öncesi hasta grubunda NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Hasta grubunda tedavi sonrasında NT-proBNP düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0,05$).

Yaş ve NT-proBNP :

Hastaların yaş gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18. Hastaların yaş gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri

YAŞ (AY)	n	Tedavi öncesi NT-proBNP (pg/ml)	Tedavi sonrası NT-proBNP (pg/ml)	p
		Ortalama ± SD Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± SD Ortanca (Min-Max)	
1-24 ay	46	10609,4 ± 11384,4 6470,5 (287 – 35000)	2507,2 ± 3936,3 913,2 (31,7 – 19419)	<0,05
25-120 ay	11	7045,8 ± 13832,5 759,2 (130,9 – 35000)	1198,9 ± 2620,2 270,2 (15,9 – 8941)	<0,05
121-168 ay	13	4463,9 ± 5811,3 2264 (155 – 22186)	1579,6 ± 3406,2 238,9 (36,9 – 12628)	<0,05
P		<0,05	<0,05	

Tedavi öncesinde ve sonrasında yaş gruplarına göre NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında 1-24 ay arasındaki çocukların NT-proBNP düzeyleri diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Her yaş grubunda tedavi ile birlikte NT-proBNP düzeyleri anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$).

Cinsiyet ve NT-proBNP :

Çalışmada 58 kız ve 42 erkek çocuk bulunmakta olup cinsiyet ve NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Nabız sayısı ve NT-proBNP :

Tedavi öncesi nabız sayıları ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Solunum sayısı ve NT-proBNP:

Tedavi öncesi solunum sayıları ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Ross skoru ve NT-proBNP:

Tedavi öncesi;

Hastaların tedavi öncesi Ross gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri tablo 20’da gösterildi.

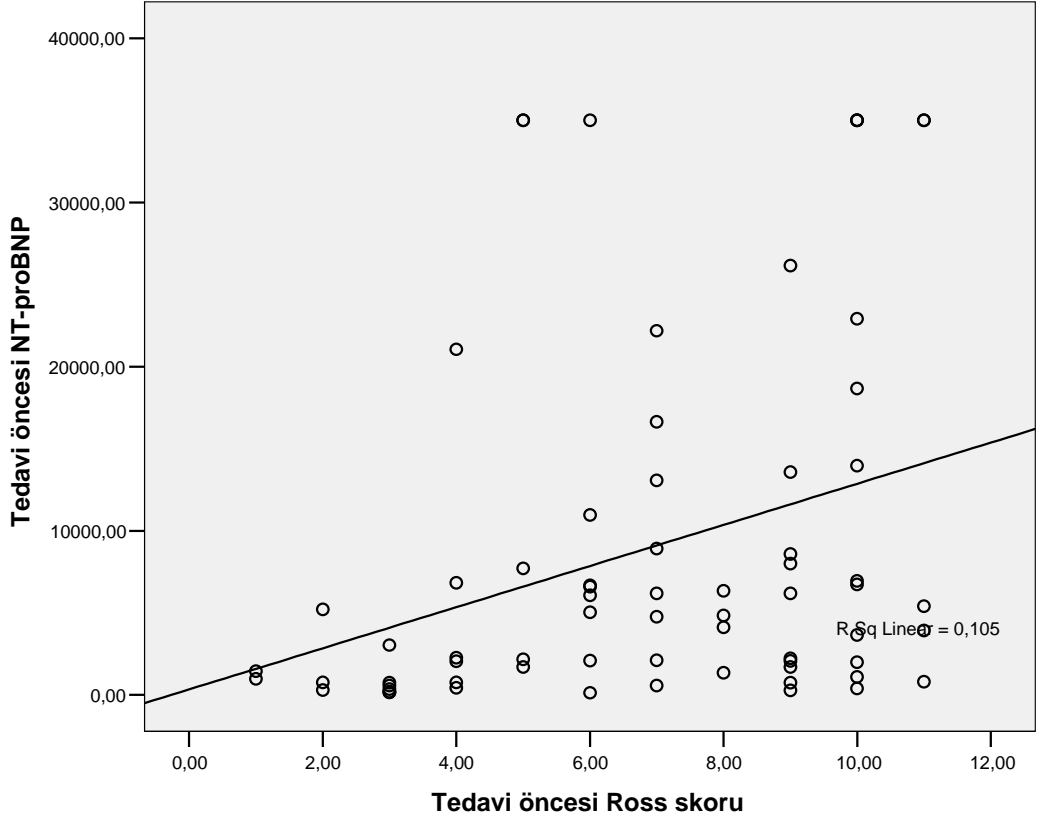
Tablo 19. Hastaların tedavi öncesi Ross gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri

Ross grupları	n		
		Ortalama ± SD	p
Grup I (0-4 puan)	18	2628,2 ± 4952	<0,05
Grup II (5-8 puan)	25	9809,4 ± 10760,7	>0,05
GrupIII (9-12 puan)	27	12260,2 ± 12933,9	>0,05

Tedavi öncesi Ross skoruna göre NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$).

Grup II ve III’ün NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken ($p>0,05$); Grup 1’in NT-proBNP düzeylerinin grup II ve III’ e göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterildi ($p<0,05$).

Şekil 3’de hasta grubunun tedavi öncesi Ross skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki gösterildi.



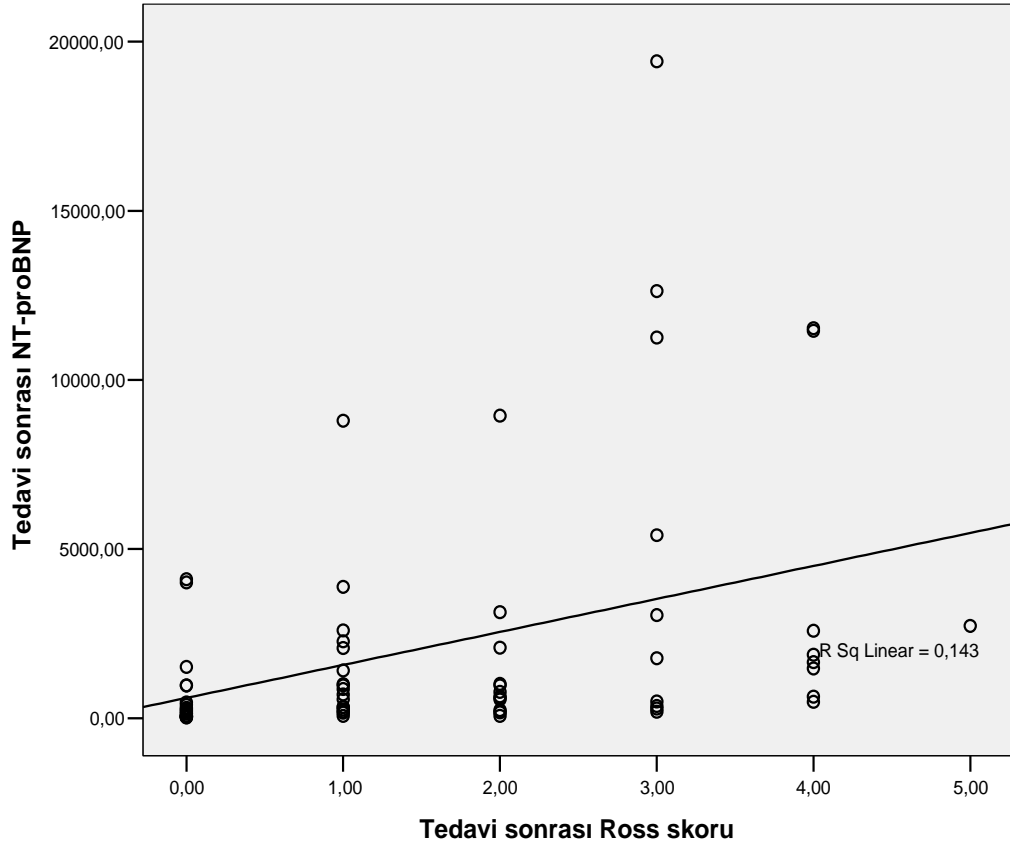
Şekil 3. Hasta grubunun tedavi öncesi Ross skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

Tedavi sonrası;

Hasta grubunda tedavi sonrası Ross skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasında orta düzeyde bir ilişki saptandı ($r: 0,378, p < 0,05$)

(Tedavi sonrası NT-proBNP düzeyi = $596,309 + 0,378 \times$ tedavi sonrası Ross skoru).

Şekil 4’de hasta grubunun tedavi sonrası Ross skoru ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki gösterildi.



Şekil 4. Hasta grubunun tedavi sonrası Ross skoru ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki

Kardiyo-torasik oran ve NT-proBNP:

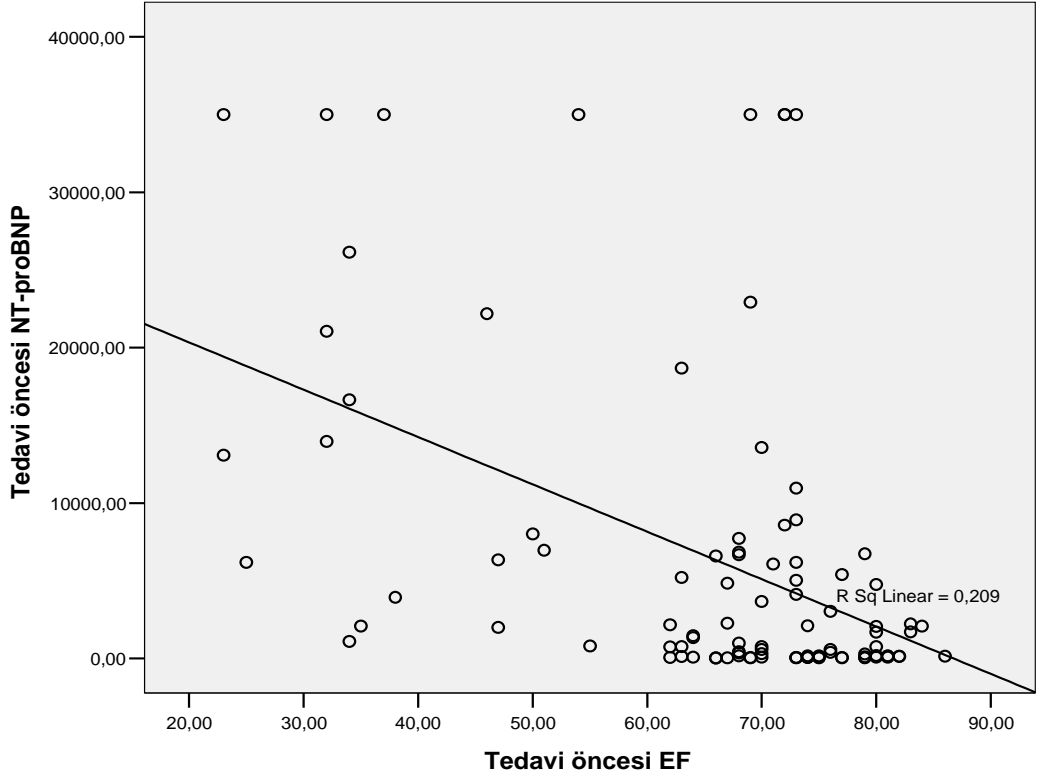
Hasta grubunun KTO ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

EF ve NT-proBNP:

Tedavi öncesi;

Hasta grubunun tedavi öncesi EF ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede ters bir ilişki bulundu ($r = -0,394$, $p < 0,05$) (Tedavi öncesi NT-proBNP düzeyi = $26342,091 - 0,394 \times$ tedavi öncesi EF).

Şekil 5’de hasta grubunun tedavi öncesi EF değerleri ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki gösterildi.



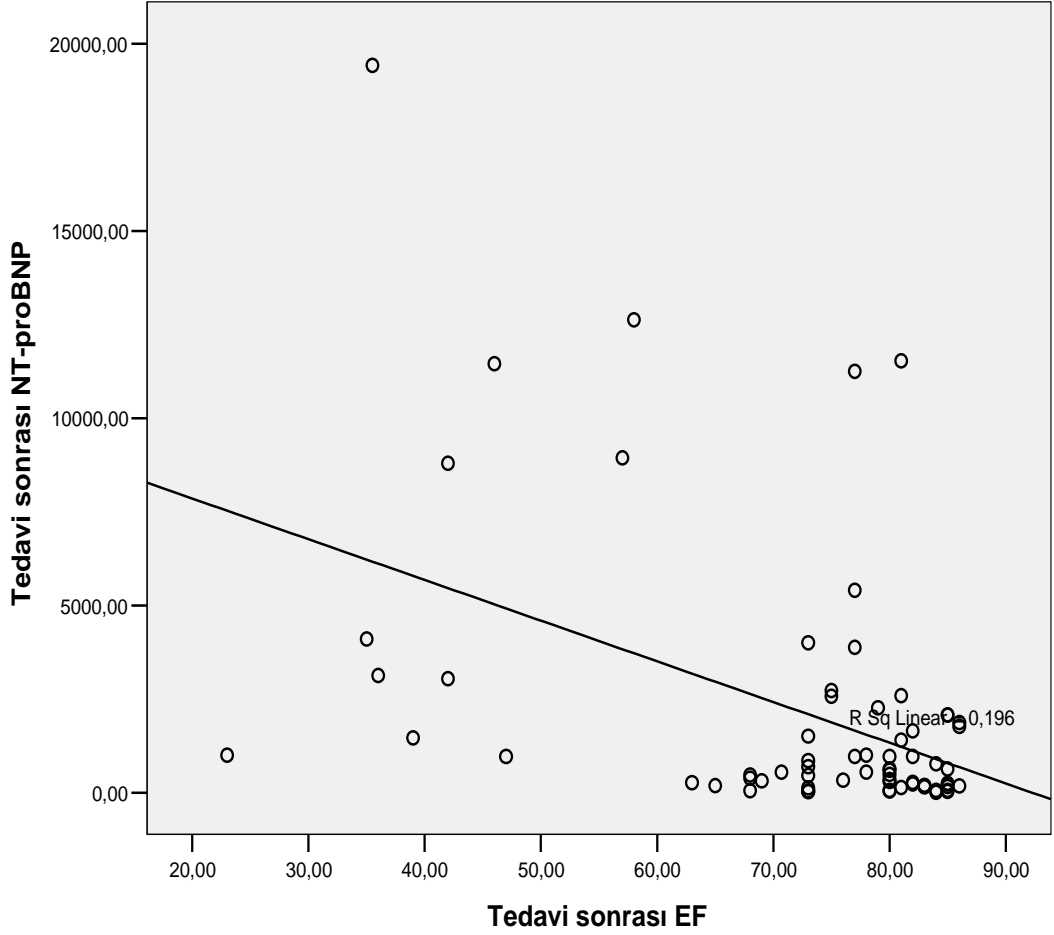
Şekil 5. Hasta grubunun tedavi öncesi EF değerleri ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

Hasta grubunda EF ≤ 50 olanların NT-proBNP düzeylerinin EF > 50 olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Hasta grubunun tedavi öncesi EF gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20. Hasta grubunun tedavi öncesi EF gruplamasına göre NT-proBNP düzeyleri

Tedavi Öncesi	n	Tedavi öncesi NT-proBNP düzeyi		p
		Ortalama \pm SD	Ortanca (Min-Max)	
EF ≤ 50	16	15480,9 \pm 12301,7	13515,5 (1095-35000)	<0,05
EF > 50	54	6960,6 \pm 10105,9	2949,5 (130-35000)	

Şekil 6’da hasta grubunun tedavi sonrası EF değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki gösterildi.



Şekil 6. Hasta grubunun tedavi sonrası EF değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

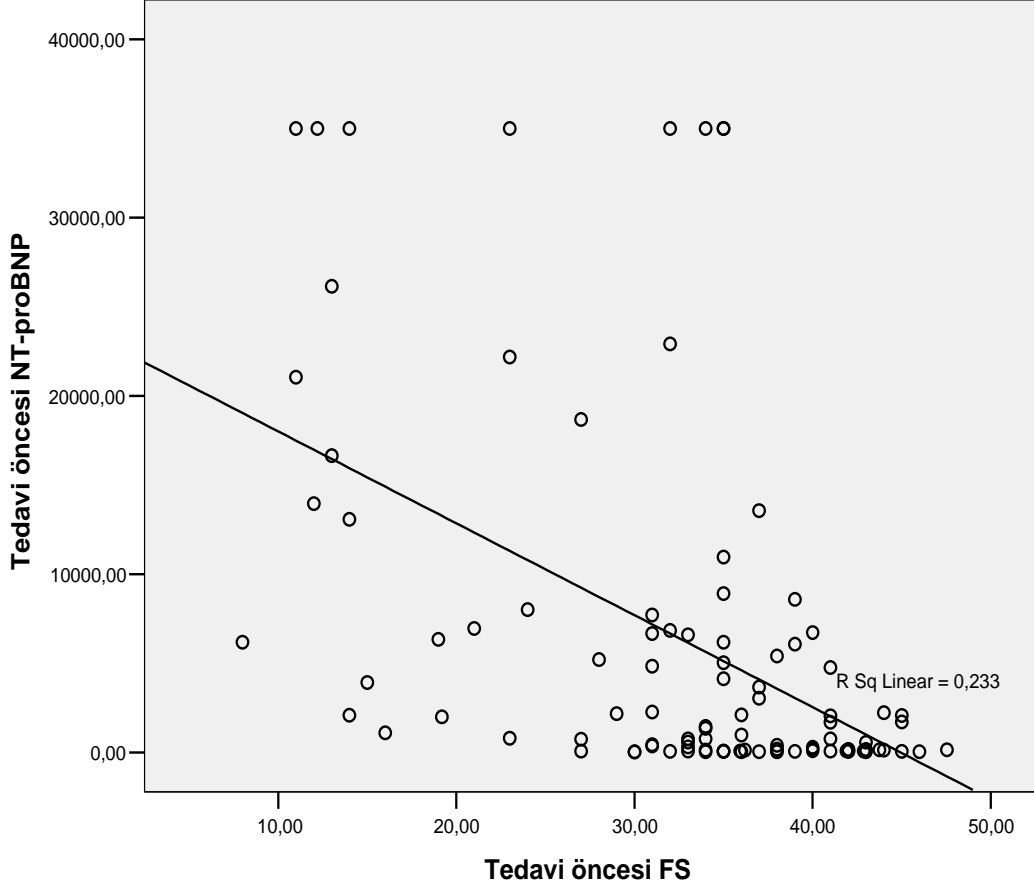
FS ve NT-proBNP:

Tedavi öncesi;

Hastaların tedavi öncesi FS ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel olarak orta derecede ters bir ilişki bulundu.

(r: -0,416, p<0,05) (Tedavi öncesi NT-proBNP= 23167,470-0,416 x t.öncesi FS).

Şekil 7’de hastaların tedavi öncesi FS değerleri ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki gösterildi.

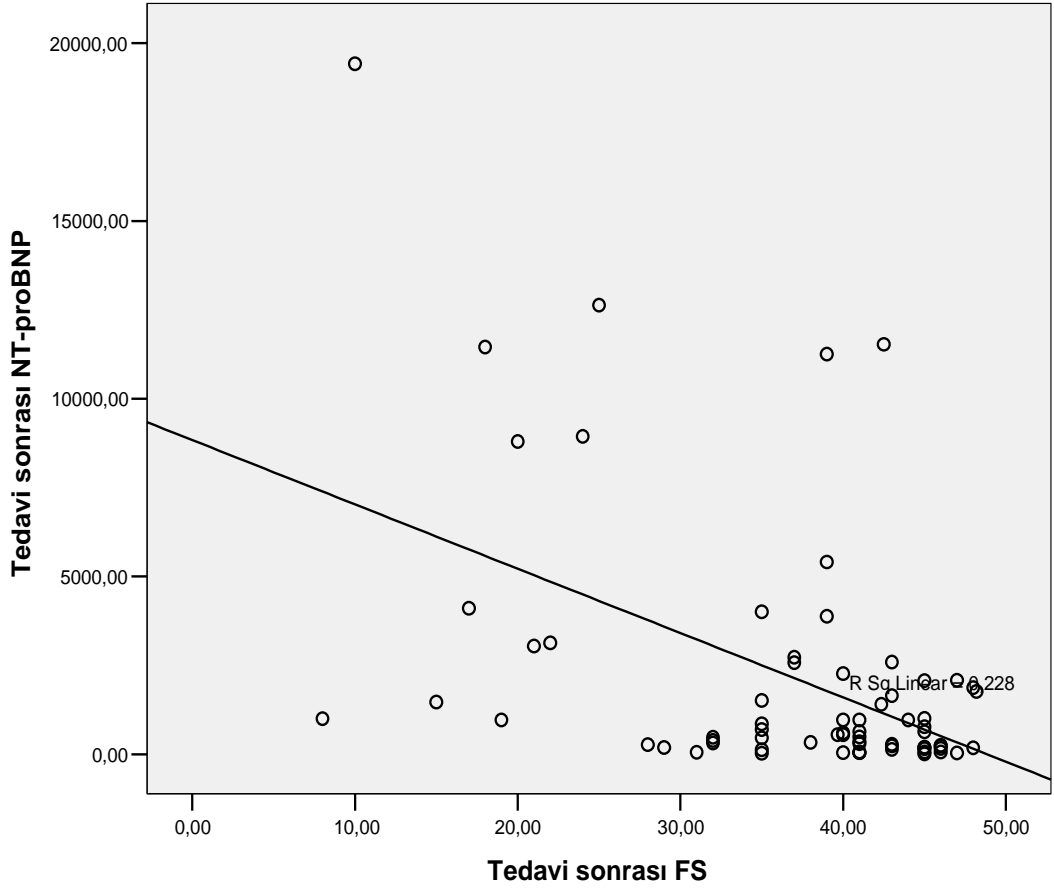


Şekil 7. Hastaların tedavi öncesi FS değerleri ile tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

Tedavi sonrası;

Hastaların tedavi sonrası FS değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede ters ilişki bulundu ($r:-0,478$, $p<0,05$) (Tedavi sonrası NT-proBNP = $8837,669 - 0,478 \times$ tedavi sonrası FS).

Şekil 8’de hastaların tedavi sonrası FS değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki gösterildi.



Şekil 8. Hastaların tedavi sonrası FS değerleri ile tedavi sonrası NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

Sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol ventrikül kitle indeksi ile NT-proBNP:

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol ventrikül kitle indeksi ile tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Anemi ve NT-proBNP:

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası Hb değerleri ile NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunda anemik olanlar ile anemik olmayanlar arasında tedavi öncesi Ross skorlamasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Hasta gruplarının NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması:

Hasta gruplarının tedavi öncesi NT-proBNP düzeyleri tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri

	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	
Grup	Ortanca (Min - Max)	Ortanca(Min-Max)	p
KKH	8008 (392,8–35000)	1007 (190,9 -11530)	<0,05
Dilate KMP	13515,5 (1095-35000)	2257 (270,2 –19419)	
ARA	2066,5 (156,9–22186)	278,6 (36,8 –12628)	
Anemi	498 (130,9– 6835)	66,4 (15,95–4008)	
Pnömoni	4843 (287–13570)	252,6 (46,7–1654)	

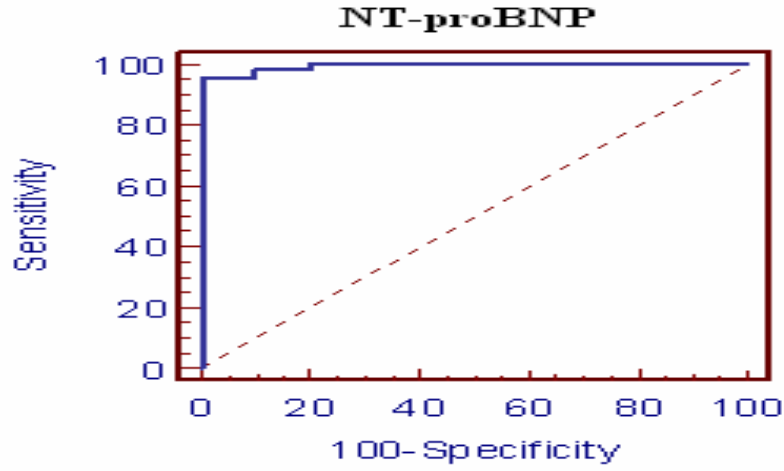
Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde; dilate KMP ve KKH’a bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olanların NT-proBNP düzeylerinin ARA, anemi, pnömoni gibi nedenlere bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olanların NT-proBNP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Dilate KMP’e bağlı kalp yetersizliği gelişenler ile KKH’a bağlı kalp yetersizliği gelişmiş olanların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

KKH’a bağlı kalp yetersizliği gelişmiş olan grupta NT-proBNP düzeyleri birbiri ile kıyaslandığında anatomik defektin tipi ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$).

ARA, anemi ve pnömoniye bağı kalp yetersizliği gelişmiş olanların tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kalp yetersizliği gelişmiş olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin duyarlılık ve özgüllükleri şekil 9’da gösterildi.



Şekil 9. Kalp yetersizliği gelişmiş olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin duyarlılık ve özgüllükleri

Kalp yetersizliği gelişmiş olan hastalarda NT-proBNP $>174,3$ pg/ml değerinin %95,7 duyarlılık, % 100 özgüllüğe sahip olduğu gösterildi. (ROC eğrisinin altındaki alan : 0,994)

TARTIŞMA

Kalp yetersizliği acil olarak tedavi edilmesi gereken bir klinik tablodur. Çocuklarda kalp yetersizliğine özđü semptomlar bulunmadığından dolayı tanının kısa sürede konularak erken dönemde tedaviye başlanması morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır.

Kalp yetersizliğinin medikal tedavisinde çocuklarda yapılmış randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmalar sınırlı sayıdadır. Temel olarak her tedavi başarılı ve başarısız olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle tedavinin etkinliğini değerlendirebilecek, hastalığın prognozunu ve yüksek mortalite riskine sahip olan hastaları daha iyi gösterebilecek parametrelere ihtiyaç bulunmaktadır.

Kalp yetersizliğinde yukarıda bahsedilen bilgiler göz önüne alındığında natriüretik peptidlerin önemi giderek artmaktadır. Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle ederler. B tipi natriüretik peptidler bu ailenin üyeleridir. Esas olarak artmış duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra BNP ve NT-proBNP'ye ayrılmaktadırlar (3).

Bu çalışmada klinik olarak kalp yetersizliği tanısı konulmuş olan hastalarda kalp yetmezliği tanısının doğrulanması ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla diğer yöntemlere göre daha ucuz, hızlı, yetişmiş elemana ihtiyaç gerektirmeyen bir yöntem olan serumda NT-proBNP düzeyleri değerlendirildi, duyarlılık ve özđüllük oranlarına bakılarak eşik değer saptanmaya çalışıldı.

Yapılan çalışmalar serum NT-proBNP düzeyinde doğumla birlikte hızlı ve belirgin yükselme olduğunu birkaç gün sonra ise erişkin dönemdeki seviyesine

düştüğünü göstermektedir (37,60). BNP düzeyinin ancak üçüncü ayda erişkin seviyeye düştüğünü bildiren bir başka çalışmada ise en yüksek değerler perinatal dönemde saptanmıştır (61). Mir ve arkadaşları (9) ise yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen sağlıklı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada yaşa bağlı olarak serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $47,3 \pm 60,4$ ay olarak saptandı. Hastaların yaş dönemlerine göre dağılımları bakımından en fazla süt çocukluğu (1-24 ay) döneminde, gruplardaki dağılımları bakımından ise en fazla KKH'a bağlı kalp yetersizliği gelişmiş olan grupta bulunduğu tespit edildi. Yaşları 1-24 ay arasında olan çocuk hastalarda ölçülen NT-proBNP düzeylerinin hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında diğer yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Bu durum Hammarer ve arkadaşlarının (62) yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumludur. Bu çalışmada hastaların yaş ortalamasının adölesan dönemine nazaran süt ve oyun çocukluğu dönemine yakın olması; konjenital kalp hastalıklarının tanısının genellikle erken çocukluk döneminde konulması, hasta grubumuzun çoğunluğunda da bu gruptan hastaların olması ile ilişkilendirilmiştir.

Koch ve arkadaşlarının (41) yaptıkları bir çalışmada, on yaş altında ki çocuklarda cinsiyet ve BNP arasında bir ilişki olmadığı ancak yaşamın ikinci dekattan sonra kızlarda daha yüksek BNP seviyelerinin olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda hormonal değişiklikler ikinci dekatta başladığından seks steroidlerinin bu farkta etkili olabileceği tezi ileri sürülmüştür. Yaşları 4 ay ile 15 yaş arasında olan 78 kontrol ve 55 kardiyak problemlili infant ve çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise cinsiyet ile NT-proBNP arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (52). Bu çalışmada cinsiyet ve NT-proBNP arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sonuçlarımız Nir ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Kalp yetmezliği kliniğinde gelen bir hastada kalp hızı ve solunum sayısının azalması, solunum sıkıntısının kaybolması, hepatomegalinin ve ödemin gerilemesi tedaviye yanıtı gösteren bulgulardır. Çalışmaya alınan hastaların %85,7'de taşikardi, %81,4'de hepatomegali, %72,9'da takipne, %68,6'da dispne, %62,9'da retraksiyon, %55,7'de ral, %21,7'de splenomegali ve galo ritmi, %10'da ödem

görüldü. Hasta grubunda verilen antikonjestif tedaviyle klinik bulgularda belirgin gerileme görüldü. Tedavinin yedinci gününde hastaların %35,7’de hepatomegali, %22,9’da retraksiyon, %10’da takipne, %4,3’de ral ve splenomegali devam ediyordu. Bu durum çalışmanın süresinin yedi gün ile sınırlı olmasından dolayı yetmezliğe yol açan etyolojik nedenlerin tam olarak ortadan kaldırılamamasına ve yetmezlik tedavisinin yetersizliğine bağlandı.

Çalışmada tedavi öncesi ve sonrası nabız ve solunum sayıları bakımından KKH ve pnömoniye bağlı kalp yetersizliği gelişmiş olan gruplar arasında fark bulunmazken bu iki grupta diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek nabız ve solunum sayılarının bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durum bu iki gruptaki hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olmasına bağlanmıştır.

Erişkinler ve çocuklarda yapılmış olan çalışmalarda, klinik olarak kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan hastaların sağlıklı kişilere göre daha yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (5,7,9,63). Doust ve arkadaşları (64), Maisel ve arkadaşları (65), Remme ve arkadaşları (66) erişkin semptomatik kalp yetmezlikli hastalardan oluşan çalışmalarında NT-proBNP’nin kalp yetmezliğinin tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Mir ve arkadaşları (9) ise kalp yetmezliği tanısı almış 31 çocuğun NT-proBNP düzeyini 133 sağlıklı çocuğun serum örnekleri ile karşılaştırmışlar ve kalp yetmezliği olgularında NT-proBNP düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Seino ve arkadaşları (5) da kalp yetmezliği tanısı alan erişkin hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, NT-proBNP düzeyindeki artışın BNP’ye göre daha belirgin olduğu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak klinik olarak kalp yetmezliği tanısı konulmuş olan hastalardan tedavi öncesi alınan NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, NT-proBNP düzeylerinde tedavi ile belirgin derecede düşme olduğu tespit edilmiştir.

Mueller ve arkadaşları (67) semptomatik ve asemptomatik yapısal kalp hastalığı olan erişkin hastalarda kalp yetmezliğinin erken tanısında NT-proBNP

düzeylerinin BNP'e göre daha spesifik olduğunu göstermişlerdir. Hammarer ve arkadaşları (62) ise kalp yetmezliği bulgusu olmayan asemptomatik yapısal kalp hastalıklarına sahip çocukların tespitinde NT-proBNP'nin yararlı bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak dilate KMP ve KKH'a sekonder kalp yetersizliği gelişmiş olan gruplarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında NT-proBNP düzeylerinin ARA, pnömoni ve anemi gibi nedenlerle kalp yetersizliği gelişmiş gruplardan ve kontrol grubundan belirgin derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı sonuçlarımız NT-proBNP'nin semptomatik ve asemptomatik yapısal kardiyak problemleri olan çocukları belirlemede kullanılabilecek bir belirleyici olabileceği fikrini desteklemektedir.

Kalp yetmezliği kliniği ile hastaneye kabul edilen hastalarda mevcut yöntemler ile semptomlar da sıklıkla iyileşme olsa da tedavilerin kısa veya uzun dönem etkilerini belirlemek için objektif yöntemlere ihtiyaç vardır. Başvuru anında bakılan NT-proBNP düzeyinin yetmezliğin şiddeti, prognozu ve mortalitesi hakkında klinisyene yardımcı olarak tedavi izlemine yönlendirebileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Troughton ve arkadaşları (10) kalp yetmezliği kliniği ile gelen 35 erişkin hastadan oluşan çalışmalarında hastaların bir kısmına konvansiyonel tedavi verirken bir kısmına da NT-proBNP düzeylerine göre tedavi uygulamışlar, 9 aylık takiplerinde NT-proBNP düzeylerine göre tedavi verilen grubun %25'inin tekrar hastaneye başvurduğunu, birinin takipte öldüğü buna karşılık konvansiyonel tedavi verilenlerin %50'sinin tekrar hastaneye başvurduğunu ve altısının takipte öldüğünü bildirmişlerdir. Başvuru anında ölçülen NT-proBNP düzeyi ne kadar yüksekse mortalite oranının o kadar yükseldiğini, tekrarlayan akut alevlenmelerle hastaların kısa dönemde tekrar hastaneye başvurduğunu ya da komplikasyonların arttığını vurgulamışlardır. Başka bir çalışmada ise izlem süresince kaybedilen ya da tekrar hastaneye başvuran hastalarda serum BNP düzeyinin izlemde %52 oranında yükseldiği, ancak klinik tablonun giderek düzeldiği hastalarda %84 oranında düştüğü belirtilmiştir (45).

Bu çalışmada ise yapısal kardiak problemleri olan gruplarda başlangıçta ki çok yüksek NT-proBNP düzeylerinin tedavinin sonunda belirgin düşüş gösterdiği ancak kontrol gruplarına göre hala yüksek kalmaya devam ettiği saptanmıştır. Bu durum hastalarda ki kalp yetmezliğine yol açan temel patolojinin kalp kökenli olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızın süresinin sınırlı olmasından dolayı hastaların uzun dönemli prognozu hakkında yorum yapmak güçtür ancak literatürdeki bilgiler ışığında bu hastaların izleminde mevcut bazal değere göre tedaviye yön verilebileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeyinin klinik bulguların şiddeti ile doğrusal korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Düzeltilmiş KKH ve kazanılmış kalp hastalığı olan 379 erişkin ve çocuk hastada yapılmış olan bir çalışmada natriüretik peptid seviyelerinin tip ve kardiak lezyona bakılmaksızın NYHA klassifikasyonunda ki sınıfları ayırt edebildiği gösterilmiştir. BNP değerleri kontrol grubunda 4 pg/ml, sınıf 1 için 23 pg/ml, sınıf 2 için 53 pg/ml ve sınıf 3 ve 4 için 150 pg/ml olarak tespit edilmiştir (68). Çeşitli konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda benzer sonuçlar Lin ve arkadaşları (69) tarafından da bildirilmiştir. Mir ve arkadaşlarının (9) çocuklarda yaptığı başka bir çalışmada ise yaşları 1 ay ile 14 yıl arasında değişen 31 çocuk hasta Ross skoru ile evrelendirilmiş ve evre yükseldikçe NT-proBNP düzeyinin arttığını bildirilmiştir.

Bu çalışmada literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hastalarımızın klinik bulguları Ross klassifikasyonu ile evlendirildiğinde, evre yükseldikçe hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası NT-proBNP düzeyinin de doğru orantılı olarak yükseldiğini ve serum NT-proBNP değerlerinin ortalamasının her üç grupta karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Klinik tablonun en şiddetli olduğu grup 3'te (puan: 9-12) NT-proBNP ortalama değerinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına dayalı olarak; kalp yetmezliği tablosu ne kadar ağır ise klinik skor ile korele olarak NT-proBNP düzeyi o kadar yüksek bulunmakta bu nedenle bu tür hastaların monitörize edilerek izlenmesi ve daha yoğun medikal tedavi alması gerektiği düşünülmektedir.

Kalp yetersizliğinde sol ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemi ekokardiyografidir. Pahalı olması, taşınımının zor olması, yetişmiş bir elemana ihtiyaç duyulması gibi zorluklar kullanım alanlarını sınırlandırmaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda hem BNP hem de NT-proBNP'nin sol ventrikül disfonksiyonu ve mortalitenin güçlü bir belirteci olduğu rapor edilmiştir (6,70). Groenning ve arkadaşları (7) kalp yetmezliği tanısı almış erişkin hastalarda serum NT-proBNP ölçümünün sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede bilinen klasik ekokardiyografik parametrelerden daha güçlü bir belirteç olduğunu saptamışlardır. Bay ve arkadaşları (46) da normal ve azalmış sol ventrikül EF olan erişkin hastalarda NT-proBNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve düşük EF bulunan hastaların tümünde yüksek NT-proBNP düzeylerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise NT-proBNP ile EF arasında bir ilişki olmadığı iddia edilmiştir (71).

Mir ve arkadaşları (9) kalp yetmezlikli çocuklarda NT-proBNP düzeyi ile EF arasında ters orantılı bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Nasser ve arkadaşları (47) ise miyokardit ve akut dilate kardiyomyopati öyküsü olan çocuk hastalarda persistan sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede NT-proBNP düzeyinin %78 sensitiv, %100 spesifik olduğunu göstermiştir.

Fried ve arkadaşları (72) kronik dilate kardiyomyopatili 7 pediatrik hasta ile akut sol ventriküler disfonksiyon teşhisi konulan 10 pediatrik hastanın serum NT-proBNP düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, NT-proBNP düzeylerinin akut sol ventriküler disfonksiyon teşhisi konulan hastalarda (65660 pg/ml) kronik dilate kardiyomyopati tanısıyla takip edilen hastalardan (1125pg/ml) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ve izlemde NT-proBNP düzeylerinde tedavi ile belirgin düşme olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmada sol ventrikül $EF \leq 50\%$ olan hastalar ile $EF > 50\%$ olan hastalar NT-proBNP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve EF ne kadar düşük ise NT-proBNP düzeylerinin de o kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum ventriküler disfonksiyona bağlı ventriküllerdeki yüksek basınç ve buna sekonder gelişen ventriküler gerilim nedeniyle atriyum ve ventriküllerden NT-proBNP sentezinin artması ile izah

edilmektedir. Verilen antikonjestif tedaviye yanıt olarak EF’da yükselme ve buna korele olarak da NT-proBNP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Literatürde BNP ve NT-proBNP düzeyleri ile FS, sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül kitle indeksi arasında ki ilişkiyi gösteren birbiriyle çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Kalp yetmezlikli erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada NT-proBNP düzeyleri ile sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi, sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi, sol ventrikül kitle indeksi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (7). Nasser ve arkadaşları (45) miyokardit veya dilate kardiyomyopati öyküsü olan çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada NT-proBNP düzeyi ile FS ve sol ventrikül diyastol sonu çap arasında bir korelasyon olduğunu saptarken; Koch ve arkadaşları (73) ile Law ve arkadaşlarının (74) çocuklarda yaptıkları çalışmalarda ise BNP ile FS düzeyi arasında ters yönlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yine çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise serum NT-proBNP düzeyi ile sol ventrikül diyastol sonu çap arasında bir ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (48). Konjestif kalp yetmezliği bulgusu olan 2 ay ile 2 yaş arasında ki VSD’li 51 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada NT-proBNP düzeyi ile klinik skorlama, sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi, sol ventrikül sistol sonu duvar stresi arasında pozitif korelasyon olduğu; sol ventrikül EF ile FS arasında ise korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (75).

Sirithunyanont ve arkadaşları (71) yaptıkları bir çalışmada kardiyomegali ve NT-proBNP düzeyi arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde kardito-torasik oran ile NT-proBNP arasında ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmada NT-proBNP düzeyleri ile EF ve FS arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edilirken; sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül kitle indeksi ve kardiyoto-torasik oran ile aralarında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları ventrikül kitlesindeki bir artışın doğrudan doğruya BNP ve NT-proBNP seviyesinde bir artışa yol açmadığı hipotezini destekler niteliktedir (73).

Farelerde yapılan çalışmalarda kardiyak hipertrofinin tek başına BNP salınımını aktive edebileceği bildirilirken; atletler üzerinde yapılmış olan çalışmalarda atletlerdeki fizyolojik olarak artmış ventrikül kitlesi ile BNP'nin plazma konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (73). Büyüyen çocuklarda miyokardial kitledeki doğal artışın natriüretik peptid seviyeleri ile paralel olmaması bu tezi destekler niteliktedir (76). Bu çalışmada kalpte basınç veya volüm aşırı yüklenmesi olan çocuklarda ölçülen NT-proBNP düzeyleri ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül kitle indeksi ve kardiyotorasik oran arasında ilişki bulunmaması NT-proBNP düzeyindeki artışın tek başına miyokardial kitledeki artış ile izah edilemeyeceği fikrini desteklemektedir (73, 76).

NT-proBNP'nin ventriküler disfonksiyonun kararlı bir belirteci olduğu konusunda şüphe yoktur ancak NT-proBNP'yi hacim ve basınç yükünün direkt göstergesi olarak görmek olayı fazla basite indirgemektir. NT-proBNP düzeyleri ile basınç ve hacim yükü arasında altta yatan hastalıktan bağımsız, basit ve doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır. NT-proBNP seviyelerinin ventriküler hacim veya basınç yükündeki artışı doğrudan doğruya yansıtmadığı, daha çok ventriküllerdeki hacim ve basınç yükünden dolayı oluşan bozulmanın derecesini gösterdiği düşünülmektedir (73). Bu çalışmada da aşırı basınç veya volüm yükü nedeniyle kalp yetmezliğine girmiş olan hastalarda ölçülen NT-proBNP düzeylerindeki yükseklik hepsinde aynı derecede değildi. Bu sonuç NT-proBNP salınımında miyosit gerilimi dışında ilave faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Solunum sıkıntısı ile hastaneye başvuran erişkin hastalarda yapılan çalışmalar plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin, solunum sıkıntısının kalp hastalığı veya akciğer hastalığı kaynaklı olup olmadığını ayırt etmede yararlı olduğunu bildirmektedir (33). Lainchbury ve arkadaşları (4) dispne şikayeti ile gelen 205 erişkin hastada kalp yetersizliği tanısında BNP ve NT-proBNP'nin etkinliğini karşılaştırmışlar her iki peptidin kalp dışı hastalıklara bağlı dispneden kardiyak nedenlere bağlı dispneyi ayırt etmede yararlı olmasına rağmen NT-proBNP ölçümünün BNP'den %17 daha spesifik olduğunu saptamışlardır.

Çocuklarda yapılmış olan sınırlı sayıdaki çalışmalarda da erişkinlerdekine benzer sonuçlar bulunmuştur. Cohen ve arkadaşları (77) solunum sıkıntısı ile hastaneye başvurmuş olan 1-36 ay (ortalama 10 ay) arasında ki 35 çocuk hastada yaptıkları çalışmalarında; fizik muayene ve eko sonuçlarına göre hastaların 17'sine akut kalp yetersizliği, 18'ine akut akciğer hastalığı tanısı koyarak hastalarda NT- proBNP düzeylerini çalışmışlar ve çalışma sonucunda plazma NT-proBNP düzeylerinin kalp yetersizlikli infantlarda (5375-99700 pg/ml, ortalama: 18452 pg/ml) akut akciğer hastalıklı infantlardan (76-1341 pg/ml, ortalama:311pg/ml) önemli oranda yüksek olduğunu; akut akciğer hastalıklı infantlar ile kontrol grupları karşılaştırıldığında ise akut akciğer hastalıklı hastalarda ortalama NT-proBNP düzeylerinin hafif artmış olduğunu saptamışlar ve kalp yetersizliği tedavisinden sonra hastalarda ki plazma NT-proBNP seviyelerinde de belirgin düşüş olduğunu göstermişlerdir. NT-proBNP düzeylerindeki azalma muhtemelen kardiyak basınç ve volüm yükünü azaltan antikonjestif tedavilere cevap olarak yorumlanmaktadır.

Bu çalışmada dilate KMP'e, KKH'a ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalarda solunum sayılarının diğer gruplardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. NT-proBNP düzeyleri bakımından dilate KMP'e, KKH'a bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplar arasında fark tespit edilmezken pnömoni grubuna göre bu gruplarda NT-proBNP düzeylerinin belirgin derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Literatürde NT-proBNP düzeyleri ile solunum ve nabız sayısı arasında ki ilişkiyi değerlendirilen bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Çalışmanın sonuçları nabız ve solunum sayısında ki artış ile kalp yetmezliğinin şiddeti ve NT-proBNP düzeyi arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Çalışmada dilate KMP ve KKH gibi yapısal kardiyak nedenlere bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan hastaların bazılarının (dilate KMP grubunda 8, KKH grubunda 18 hasta) antikonjestif tedaviye ilave olarak pnömoni gibi eşlik eden enfeksiyonlara yönelik antibiyotik tedavileri de aldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Zhongguo (78) ve arkadaşlarının 24 konjestif kalp yetersizliği, 23 pnömoni, 18 konjestif kalp yetersizliği ile birlikte pnömoni tablosu ile gelen

toplam 65 pediatrik hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada konjestif kalp yetersizlikli grupta serum BNP seviyelerinin (141.55±/ - 75.99 pg/ml) kontrol grubu (19.31±/ -10.30), pnömoni grubu (26.00±/ - 14.57 pg/ml) ve konjestif kalp yetersizliği birlikte pnömoni (113.73±/ -87.05 pg/ml) gruplarından belirgin derecede daha yüksek olduğunu ve konjestif kalp yetersizliği ile birlikte pnömoni olan hastalarda da pnömoni ve kontrol gruplarına göre daha yüksek BNP seviyesine sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgular yüksek BNP ve NT-proBNP seviyelerinin dekompanse kalp yetmezliği için spesifik olmasına rağmen; BNP ve NT-proBNP düzeylerini etkileyebilen diğer hastalıkların varlığını veya yokluğunu ayırt edemediğini ancak çok yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin her zaman kardiyak bir problemi akla getirmesi gerektiği tezini desteklemektedir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalar anemisi olan kalp yetersizlikli hastaların anemisi olmayanlara göre daha yüksek kalp yetmezliğinin fonksiyonel sınıflamasına ve daha kötü prognoza sahip olduğunu ortaya koymuş, aneminin konjestif kalp yetersizlikli hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (12). Literatürde anemik çocuklarda serum NT-proBNP düzeyleri ile ilgili yapılmış bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bağış ve arkadaşları (79) 690 akut kalp yetmezlikli erişkin hastayı 60 gün boyunca takip ederek mortalite ile Hb ve NT-proBNP arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler; anemik olan hastaların (%16,4) anemik olmayanlara (%8,8) göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya alınan hastalarda anemisi olmayan /düşük NT-proBNP düzeyi olanlarda mortalite oranının %5; anemik /düşük NT-proBNP düzeyi olanlarda %9,2; anemisi olmayan /yüksek NT-proBNP düzeyi olanlarda % 13,9; anemik / yüksek NT-proBNP olanlarda %23,5 olduğu bildirerek hem anemi hem de NT-proBNP birlikteliğinin mortalite oranını belirgin artırdığını rapor etmişlerdir. Monte ve arkadaşlarının (12) 209 kalp yetmezliği bulgusu olmayan erişkin hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada ise anemik hastaların NT-proBNP düzeylerinin anemisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmada kadın hastaların Hb konsantrasyonlarının erkeklerden daha düşük olmasına rağmen (Kadın: 115,8 ± 18,9 g/l, Erkek: 127,4 ± 21,7 g/l) kadınlarda ölçülen NT-proBNP düzeylerinin erkek hastalar kadar yüksek

olmadığına dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda aneminin süresi ve etyolojileri tam olarak değerlendirilemediğinden ve çocuk ile erişkin fizyolojisindeki farklılıklardan dolayı Hb düzeyi ile NT-proBNP düzeyi arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Anemi ile natriüretik peptidler arasında diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız direkt bir ilişki olup olmadığı konusu net değildir. Hb düzeyi ile NT-proBNP arasında doğrudan bir ilişki olduğunu söyleyebilmek için NT-proBNP düzeyini etkileyebilecek diğer faktörlerin (yaş, cinsiyet, hepatik ve renal problemler, semptomatik ve asemptomatik kardiyak patolojiler..) tamamen dışlanması gerekmektedir (80).

Konjestif kalp yetersizliği tanısını koymada NT-proBNP düzeyleri incelendiğinde >174,3 pg/ml değerinin %95,7 duyarlılık, %100 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç çocukluk çağı konjestif kalp yetersizliği tanısını koymada 174,3 pg/ml'nin üzerindeki NT-proBNP düzeylerinin belirleyici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda çocukluk çağı kalp yetersizliği vakalarında NT-proBNP düzeyinin kalp yetersizliği tanısında güvenilir bir tanı yöntemi olduğu; klinik tablonun şiddeti ile korele olduğu; ekokardiyografik olarak EF ve FS ile ters orantılı olarak değişkenlik gösterdiği; sol ventrikül diyastol sonu genişliği ve sol ventrikül kitle indeksi ile korelasyon göstermediği; solunum sıkıntısı şikayeti ile hastaneye başvuran hastalarda kardiyak kökenli nedenlerle solunum sistemi kökenli nedenlerin ayırıcı tanısında faydalı olduğu; hastalardaki Hb düzeyi ile NT-proBNP düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir

Sonuç olarak NT-proBNP; Çocuklarda kardiyak problemlerin tespitinde, konjestif kalp yetersizliği tanısının konulmasında, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve hastalığın prognozunun tahmininde kullanılabilecek noninvaziv, çabuk sonuç alınabilecek serolojik bir belirteç olarak görülmektedir. Konjestif kalp yetersizliği tanısında eşik değerin kesinleştirilmesinde daha fazla sayıda hasta katılımının olacağı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamıza alınan hastaların çoğunlukla semptomları belirgin olup

asemptomatik veya sınırda semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle NT-proBNP'nin maliyet analizinin yapıp klinikte hangi hasta gruplarında ve kalp yetmezliğinin hangi durumlarında kullanılması gerektiği ve bununla ilgili günlük hasta pratiğinde kullanılacak gerekli kılavuzların belirlenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

- Cinsiyet ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmadı.
- Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası yapılan Ross skoru ile serum NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı doğrusal bir korelasyon olduğu tespit edildi.
- Tedavi öncesi ve sonrası Ross skoruna göre yapılan gruplandırmada skoru en yüksek (grup III) olan grupta serum NT-proBNP düzeyinin en yüksek olduğu tespit edildi.
- Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası bakılan ejeksiyon fraksiyonu ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü bir korelasyon olduğu tespit edildi.
- Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası bakılan fraksiyonel kısalma ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü bir korelasyon olduğu tespit edildi.
- Hasta grubunda sol ventrikül diyastol sonu çap ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmadı.
- Hasta grubunda sol ventrikül kitle indeksi ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmadı.
- Hasta grubunda kardiyo-torasik oran ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmadı.
- Hasta grubunda anemik olanlar ile olmayanlar arasında tedavi öncesi Ross skorlamasına göre anlamlı fark saptanmadı.
- Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası bakılan hemoglobin değerleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- Hasta grubunda NT-proBNP'nin ortalama ve ortanca değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
- Hasta grubunda tedavi sonrasında NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu tespit edildi.
- Konjenital kalp hastalığı ve dilate kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş gruplardaki NT-proBNP düzeylerinin ortalama ve ortanca değerlerinin akut romatizmal ateş, anemi ve pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan gruplara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edildi.
- Konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği gelişmiş olan grupta anatomik defektin tipi ile NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalarda NT-proBNP>174,3 pg/ml değerinin %95,7 duyarlılık, %100 özgüllüğe sahip olduğu gösterildi.

KAYNAKLAR

1. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999;100:999-1008.
2. Feld RD. The value of B-natriuretic peptide in congestive heart failure. *Currents* Summer 2002; 3: 1-4.
3. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, et al. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006;39:600-5.
4. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728–735.
5. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:295-300.
6. Maisel AS. The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 2003 ;8:327-34
7. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002;143:923-9.
8. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-7.
9. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to

- adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:76.
10. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
 11. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003;89:879-81.
 12. Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 2005;358:175-81.
 13. Dreyer W, Fisher D. Clinical recognition and management of chronic congestive cardiac failure. In: Garson A, Bricker G, Neish F, Fisher D (eds). *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd edn, Baltimore: Williams and Wilkins. 1997; 2309-2325.
 14. Büyüköztürk K, Kalyon N. Kalp yetmezliği. Birinci baskı. İstanbul: Üniform: 2003.
 15. Guyton A. *Textbook of Medical Physiology*. 7th ed. Saunders, Oxford 1986; 437-53.
 16. Kepez A, Kabakcı G. Kalp yetmezliği tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35; 69-81.
 17. Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: Implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1935-42.
 18. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. *Katkı Dergisi* 1996; 17: 722-743.
 19. Özkutlu S, Baysal K. Kalp yetmezliği. *Yeni Tıp Dergisi* 1987; 2:15-21.
 20. Ergün Çil. Çocukluk çağı telekardiyografik inceleme, *Güncel pediatri* 2003; 1: 42-9.
 21. Kaddoura S. *Pratik Eko*. Birinci baskı. İstanbul:Medikal Yayıncılık, 2005; 71-75.

22. Ross RD. Grading the graders of congestive heart failure in children. *J Pediatr* 2001;138:618-20.
23. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: A new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr* 2001;138:644-8.
24. Semizel E, Bostan M, Çil E. Konjestif kalp yetmezliği, Güncel pediatri. 2006; 3: 140-45.
25. Kayaalp SO. Kalp glikozidleri ve kalp yetmezliğine karşı kullanılan diğer ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji* 1992; 1264-1315.
26. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:251-66.
27. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002 ;143:916-22.
28. Missale C, Memo M, Liberini P, Spano P. Dopamine selectively inhibits angiotensin II-induced aldosterone secretion by interacting with D-2 receptors
J Pharmacol Exp Ther 1988 ;246:1137-43.
29. Clerico A, Emdin M. Natriuretic peptides the hormones of the heart. 1nd ed. Springer, Italy 2006.
30. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24:341-56.
31. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-28.
32. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-42.
33. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005 ;11:76-80.
34. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004;99:71-5.

35. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003;86: 46-51.
36. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, et al. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003 ;49:1554-1555.
37. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003;112:896-9.
38. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci* 2005;108:23-36.
39. Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer D, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:33-40.
40. Scriven TA, Burnett JC Jr. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985;72:892-7.
41. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.
42. Raymond I, Groenning BA, Hilderant PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51
43. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431-6.
44. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
45. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: A rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002 ;69:243-51.

46. Bay M, Kirk V, Parner J, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003 ;89:150-4.
47. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:87-90.
48. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004 ;25:341-6.
49. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003;57:191-7.
50. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003;45:249-54.
51. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.
52. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
53. Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta Paediatr* 2002;91:649-52.
54. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:79-80.

55. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF ,et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:402-7.
56. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.
57. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Hematology of Infancy and childhood. In: Oski FA, Brugnora C, Nathan DG, editors. *A Diagnostic Approach to the Anemic patient*. Philadelphia: Elsevier; 2003;409.
58. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-229.
59. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:14-8.
60. Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J et al. Radioimmunoassay for N-terminal pro brain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest* 2001; 61: 33-42.
61. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25:336-40.
62. Hammerer-Lercher A, Geiger R, Mair J, et al. Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem*. 2006; 52:1415-9.
63. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: Analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail* 2005;11:S9-14.
64. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84.
65. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001 ;19:557-71.

66. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
67. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004;34: 41-8.
68. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108:2368-76.
69. Lin NC, Landt ML, Trinkaus KM, et al. Relation of age, severity of illness, and hemodynamics with brain natriuretic peptide levels in patients <20 years of age with heart disease. *Am J Cardiol* 2005;96:847-50.
70. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006; 27:3004-10.
71. Sirithunyanont C, Leowattana W, Sukumalchantra Y, et al. Role of the plasma brain natriuretic peptide in differentiating patients with congestive heart failure from other diseases. *J Med Assoc Thai* 2003;86:87-95.
72. Fried I, Bar-Oz B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in acute versus chronic left ventricular dysfunction. *J Pediatr* 2006 ;149:28-31.
73. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006;27:861-6.
74. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2005 ;95:474-8.
75. Wu YR, Chen SB, Huang MR, et al. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. 2005 ;43:161-4.
76. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart

- defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005 ;25:263-9.
77. Cohen S, Springer C, Avital A, et al.. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005;115:1347-50.
78. 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; 8:201-4.
79. Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, et al. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: Independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure Results from the International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta* 2007;381:145-50.
80. Desai AS, Bibbins-Domingo K, Shlipak MG, Wu AH, Ali S, Whooley MA. Association between anaemia and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): Findings from the Heart and Soul Study. *Eur J Heart Fail* 2007; (Epub ahead of print).

EK- 1. Kontrol grubu ve hasta gruplarının protokol numaraları, cinsiyetleri ve yaşları

PROTOKOL NO	GRUP	CİNSİYET	YAŞ (Ay)
1359853	Grup 1	Kız	10
1519800	Grup 1	Kız	3,5
1357741	Grup 1	Kız	24
1358261	Grup 1	Kız	5,5
1354498	Grup 1	Erkek	2
1223730	Grup 1	Erkek	22
1359075	Grup 1	Kız	3
1454442	Grup 1	Kız	2
1470667	Grup 1	Kız	5
1448652	Grup 1	Erkek	5
1445923	Grup 1	Kız	3
1478003	Grup 1	Kız	1
1432697	Grup 1	Erkek	7
1357001	Grup 1	Kız	9
1358249	Grup 1	Kız	4
1358138	Grup 1	Kız	9
1420090	Grup 1	Erkek	2
1367581	Grup 1	Erkek	12
1358564	Grup 1	Kız	14
1454214	Grup 1	Erkek	12
1448062	Grup 1	Kız	3,5
1359853	Grup 1	Kız	10
1519800	Grup 1	Kız	3,5
1357741	Grup 1	Kız	24
1358261	Grup 1	Kız	5,5
1354498	Grup 1	Erkek	2
1223730	Grup 1	Erkek	22
1359075	Grup 1	Kız	3
1454442	Grup 1	Kız	2
1470667	Grup 1	Kız	5
1448652	Grup 1	Erkek	5
1445923	Grup 1	Kız	3
1478003	Grup 1	Kız	1
1432697	Grup 1	Erkek	7
1357001	Grup 1	Kız	9
1358249	Grup 1	Kız	4
1358138	Grup 1	Kız	9
1420090	Grup 1	Erkek	2
1367581	Grup 1	Erkek	12
1358564	Grup 1	Kız	14

1454214	Grup 1	Erkek	12
1448062	Grup 1	Kız	3,5
1479671	Grup 2	Kız	4
1357969	Grup 2	Kız	17
1468726	Grup 2	Kız	60
1376845	Grup 2	Erkek	168
1358504	Grup 2	Kız	29
1434532	Grup 2	Kız	12
1438967	Grup 2	Erkek	15
1358546	Grup 2	Kız	120
1392329	Grup 2	Kız	16
1526315	Grup 2	Erkek	5
505857	Grup 2	Kız	168
1525070	Grup 2	Erkek	6
1173111	Grup 2	Kız	168
1405578	Grup 2	Kız	24
1450524	Grup 3	Erkek	168
1498702	Grup 3	Kız	108
1488119	Grup 3	Kız	132
1354911	Grup 3	Erkek	33
1405547	Grup 3	Kız	168
1444029	Grup 3	Erkek	168
1451099	Grup 3	Kız	128
1511951	Grup 3	Erkek	144
1405808	Grup 3	Kız	132
1408445	Grup 3	Kız	120
1408440	Grup 3	Kız	120
1408841	Grup 3	Kız	156
1359532	Grup 4	Kız	16
1476916	Grup 4	Erkek	7
1530689	Grup 4	Kız	58
1524567	Grup 4	Kız	1
1482665	Grup 4	Erkek	2,5
1515532	Grup 4	Erkek	12
1151738	Grup 4	Erkek	7
977813	Grup 4	Kız	92
1410521	Grup 4	Erkek	96
1524302	Grup 4	Kız	60
1190416	Grup 4	Erkek	156
1400788	Grup 4	Erkek	168
1406172	Grup 5	Kız	2
1405578	Grup 5	Kız	1,5
1394870	Grup 5	Kız	17
1525726	Grup 5	Erkek	24
1513148	Grup 5	Kız	2
1522213	Grup 5	Kız	1,5

1523127	Grup 5	Erkek	8
1515463	Grup 5	Kız	17
1526346	Grup 5	Erkek	7,5
1400722	Grup 5	Erkek	4
1524566	Grup 5	Erkek	5
1536460	Kontrol	Kız	84
1407872	Kontrol	Kız	7
1493343	Kontrol	Erkek	168
1212940	Kontrol	Kız	108
1493344	Kontrol	Erkek	6
1493333	Kontrol	Erkek	24
1407893	Kontrol	Kız	72
1407666	Kontrol	Kız	12
1410752	Kontrol	Erkek	84
1408083	Kontrol	Kız	8
1486888	Kontrol	Erkek	156
1407646	Kontrol	Kız	84
1427750	Kontrol	Erkek	72
1407631	Kontrol	Kız	132
1427784	Kontrol	Erkek	132
1406373	Kontrol	Kız	57
1505020	Kontrol	Erkek	6
1542127	Kontrol	Kız	24
1541479	Kontrol	Kız	6
1542989	Kontrol	Kız	108
1215982	Kontrol	Erkek	60
1407330	Kontrol	Kız	10
1493314	Kontrol	Erkek	72
1491271	Kontrol	Erkek	7
1401310	Kontrol	Erkek	18
1346451	Kontrol	Erkek	84
1405226	Kontrol	Kız	92
1545183	Kontrol	Erkek	108
1539380	Kontrol	Kız	84
1536755	Kontrol	Erkek	60

EK-2. Grup 1’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1359853	188	77	Evet	Evet	Evet	Evet	5cm	Evet	11	9,4
1519800	187	88	Evet	Evet	Evet	Evet	5cm	Hayır	10	8,4
1357741	168	56	Evet	Evet	Evet	Evet	5cm	Evet	10	10,1
1358261	160	66	Evet	Evet	Evet	Evet	4cm	Evet	9	13,4
1354498	158	48	Evet	Evet	Evet	Evet	4cm	Evet	5	8,7
1223730	140	40	Evet	Evet	Evet	Hayır	4cm	Hayır	8	10,3
1359075	160	52	Evet	Evet	Evet	Evet	2cm	Evet	6	9,7
1454442	200	76	Evet	Evet	Hayır	Evet	4cm	Hayır	10	8,8
1470667	162	52	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	6	11,9
1448652	152	70	Evet	Evet	Hayır	Hayır	2cm	Evet	7	10,6
1445923	160	92	Evet	Evet	Evet	Hayır	3cm	Evet	9	11
1478003	172	112	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	5cm	Hayır	10	13,4
1432697	140	52	Evet	Evet	Evet	Hayır	2cm	Evet	5	5,9
1357001	140	48	Evet	Evet	Evet	Evet	5cm	Hayır	5	9,3
1358249	190	80	Evet	Evet	Evet	Hayır	4cm	Evet	11	12,2
1358138	176	80	Evet	Evet	Evet	Evet	4cm	Hayır	10	9,9
1420090	166	50	Evet	Evet	Evet	Hayır	4cm	Hayır	7	10,6
1367581	172	80	Evet	Evet	Evet	Hayır	3cm	Evet	11	10,8
1358564	158	64	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	10	8,5
1454214	128	52	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	10	7,7
1448062	186	62	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	9	9

EK-3. Grup 1’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1359853	120	40	Hayır	Evet	Evet	Hayır	3 cm	Evet	3	10,7
1519800	120	40	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	1	14,3
1357741	122	36	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	13
1358261	130	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	11,3
1354498	150	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	8,7
1223730	112	36	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2 cm	Hayır	3	10,9
1359075	150	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2 cm	Hayır	1	10,5
1454442	144	60	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2 cm	Hayır	4	10,6
1470667	150	48	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	2	10,0
1448652	152	60	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	2	11,2
1445923	140	70	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	4	8,9
1478003	136	52	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2 cm	Hayır	3	14,7
1432697	140	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	10,1
1357001	120	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	10,3
1358249	128	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2 cm	Hayır	1	10,8
1358138	150	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2 cm	Hayır	1	10,7
1420090	150	60	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3 cm	Hayır	2	9,4
1367581	104	36	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	1 cm	Hayır	1	11,7
1358564	116	40	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet	3	8,4
1454214	115	44	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2 cm	Evet	5	14,5
1448062	120	32	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2cm	Evet	2	13,4

EK-4. Grup 2’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solumun Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1479671	172	76	Evet	Evet	Hayır	Evet	4cm	Evet	11	12,8
1357969	140	30	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	4	8,8
1468726	132	60	Evet	Evet	Evet	Hayır	4cm	Evet	10	10,1
1376845	108	24	Evet	Evet	Evet	Hayır	6cm	Hayır	6	12,3
1358504	144	72	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	4cm	Evet	10	10,6
1434532	150	86	Evet	Evet	Evet	Evet	5cm	Evet	10	9,3
1438967	140	52	Evet	Evet	Evet	Evet	6cm	Hayır	9	9,5
1358546	112	24	Evet	Evet	Hayır	Hayır	5cm	Hayır	6	5,3
1392329	140	60	Hayır	Evet	Evet	Hayır	3cm	Hayır	7	11,8
1526315	184	98	Evet	Evet	Evet	Evet	1cm	Hayır	11	11,6
505857	120	28	Evet	Hayır	Evet	Hayır	5cm	Evet	7	10,1
1525070	160	56	Evet	Hayır	Hayır	Evet	2cm	Evet	7	10,0
1173111	168	32	Evet	Evet	Evet	Evet	10cm	Hayır	10	7,3
1405578	140	52	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	8	6,2

EK-5. Grup 2’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solumun Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1479671	110	44	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	1	12,9
1357969	125	30	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	3	9,8
1468726	96	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	0	10,3
1376845	96	20	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	4	18,7
1358504	120	32	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	2	11,6
1434532	120	36	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4	11,2
1438967	120	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	10,8
1358546	88	24	Hayır	Evet	Hayır	2cm	Hayır	2	8,5
1392329	120	35	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	11,3
1526315	108	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	11
505857	90	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	9,3
1525070	120	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	13
1173111	96	20	Hayır	Hayır	Hayır	8cm	Hayır	4	11,2
1405578	136	40	Hayır	Evet	Hayır	2cm	Evet	4	9,9

EK -6. Grup 3’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1450524	118	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	9,8
1498702	120	25	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	3	5,2
1488119	116	28	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	3cm	Hayır	6	11,5
1354911	148	48	Evet	Evet	Evet	Hayır	5cm	Evet	9	9,6
1405547	96	24	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	4	10,9
1444029	104	22	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	5	10,4
1451099	94	24	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2cm	Evet	7	12,5
1511951	132	28	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	4	12
1405808	110	38	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3cm	Hayır	7	12
1408445	100	28	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	13
1408440	132	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4	10,6
1408841	128	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	11

EK-7. Grup 3’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1450524	84	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	10,3
1498702	90	20	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4	11,5
1488119	112	28	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1 cm	Hayır	3	9,1
1354911	80	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	12,6
1405547	82	22	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	12,4
1444029	96	22	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	3	12,2
1451099	77	20	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	13
1511951	80	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	13,8
1405808	70	18	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1 cm	Hayır	0	13,7
1408445	72	20	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	13,2
1408440	80	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	13,2
1408841	100	35	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	9,5

EK -8. Grup 4’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1359532	152	42	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	4	5,4
1476916	168	54	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3cm	Hayır	5	5,4
1530689	120	30	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	2cm	Hayır	3	3,8
1524567	164	60	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3cm	Hayır	5	3,5
1482665	160	52	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	6,6
1515532	140	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	6,1
1151738	160	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	6,9
977813	85	25	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	6,9
1410521	152	36	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	7
1524302	132	32	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	5,8
1190416	84	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3cm	Hayır	3	3,7
1400788	116	24	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4	3,7

EK-9. Grup 4’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1359532	100	30	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	10,1
1476916	80	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1cm	Hayır	0	8,5
1530689	100	36	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	10,7
1524567	120	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	0	10,4
1482665	110	30	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	8,3
1515532	140	20	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	11,7
1151738	80	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	13,5
977813	90	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	11,8
1410521	92	24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	7
1524302	80	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	0	9,9
1190416	76	16	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1cm	Hayır	0	9
1400788	80	20	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	10,8

EK -10. Grup 5’de bulunan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol No	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross Skoru	Hb
1406172	184	96	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	9	10,3
1405578	160	68	Evet	Evet	Evet	Hayır	3cm	Hayır	8	12,2
1394870	152	56	Evet	Evet	Evet	Evet	4cm	Hayır	6	11,2
1525726	166	62	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Hayır	9	9,9
1513148	194	60	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	8	7,7
1522213	168	56	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Hayır	6	10,3
1523127	168	60	Evet	Evet	Evet	Evet	5cm	Hayır	7	10,3
1515463	172	92	Evet	Evet	Evet	Evet	10cm	Hayır	10	9,4
1526346	180	100	Evet	Evet	Evet	Evet	2cm	Hayır	9	10,2
1400722	190	70	Evet	Evet	Evet	Evet	3cm	Evet	9	10,9
1524566	160	68	Evet	Evet	Evet	Evet	4cm	Evet	9	9,5

EK - 11. Grup 5’de bulunan hastaların tedavi sonrası klinik bulguları, Ross skoru puanı ve Hb düzeyleri

Protokol	Nabız Sayısı	Solunum Sayısı	Dispne	Retraksiyon	Ral	Siyanoz	Hepatomegali	Diaforez	Ross skoru	Hb
1406172	102	40	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1cm	Hayır	0	12
1405578	115	36	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	11
1394870	125	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4	9,5
1525726	160	45	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	3	10,4
1513148	140	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	1	10
1522213	112	32	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1cm	Hayır	0	10,8
1523127	110	30	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2	9,5
1515463	110	30	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	2cm	Hayır	1	11,2
1526346	128	44	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	2	12,2
1400722	140	48	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1	9,7
1524566	136	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	2cm	Evet	4	9,9

EK -12. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EF, FS, Sol ventrikül diyastol sonu çap, Sol ventrikül kitle indeksi ve KTO değerleri

Protokol No	EF (1.gün)	EF (7.gün)	FS (1.gün)	FS (7.gün)	Sol ventrikül diyastol sonu çap (1.gün)	Sol ventrikül diyastol sonu çap (7.gün)	Sol ventrikül kitle indeksi (1.gün)	Sol ventrikül kitle indeksi (7.gün)	KTO
1479671	32,00	42,00	12,20	20,00	3,95	3,79	13,60	18,36	0,75
1357969	32,00	35,50	11,00	10,00	4,78	4,98	43,21	46,43	0,67
1468726	34,00	63,00	16,00	28,00	4,22	4,47	88,00	49,55	0,65
1376845	35,00	39,00	14,00	15,00	5,40	5,31	149,89	233,80	0,73
1358504	37,00	57,00	14,00	24,00	4,36	4,21	32,54	32,46	0,51
1434532	32,00	46,00	12,00	18,00	3,80	3,95	21,34	21,29	0,68
1438967	34,00	42,00	13,00	21,00	4,36	4,07	26,62	32,19	0,56
1358546	23,00	47,00	11,00	19,00	5,39	5,51	237,77	183,10	0,57
1392329	23,00	36,00	14,00	22,00	5,10	5,30	71,13	84,86	0,58
1526315	38,00	68,00	15,00	32,00	2,89	2,56	8,57	9,71	0,62
505857	25,00	23,00	8,00	8,00	5,77	5,92	226,17	276,82	0,50
1525070	34,00	35,00	13,00	17,00	4,85	4,77	22,16	18,24	0,50
1173111	51,00	68,00	21,00	32,00	4,68	5,40	197,50	87,21	0,80
1359853	54,00	77,00	23,00	39,00	2,60	3,10	10,32	18,65	0,70
1519800	63,00	77,00	27,00	39,00	2,79	3,10	9,79	19,84	0,48
1357741	70,00	80,00	37,00	41,00	3,10	3,38	14,65	17,33	0,62
1358261	72,00	85,00	39,00	45,00	2,36	1,66	13,32	9,02	0,57
1354498	72,00	77,00	34,00	44,00	3,45	3,29	10,79	11,01	0,54
1223730	47,00	65,00	19,00	29,00	3,20	2,93	13,83	13,83	0,62
1359075	73,00	79,00	35,00	40,00	2,82	2,21	6,41	4,51	0,64
1454442	72,00	81,00	35,00	42,50	3,08	2,82	5,60	7,28	0,60
1470667	73,00	80,00	35,00	40,00	2,11	2,80	6,99	10,35	0,63
1448652	73,00	85,00	35,00	47,00	3,84	3,54	18,00	11,68	0,61
1445923	83,00	86,00	44,00	48,00	2,80	2,90	5,95	52,89	0,55
1478003	69,00	77,00	32,00	39,00	2,21	2,08	4,33	3,46	0,63
1432697	68,00	80,00	31,00	40,00	5,25	3,64	36,45	15,03	0,55
1357001	73,00	82,00	35,00	41,00	1,95	2,10	4,87	6,20	0,53
1358249	55,00	73,00	23,00	35,00	2,01	2,11	5,43	4,05	0,58
1358138	47,00	78,00	19,18	39,66	2,61	3,10	4,78	7,72	0,69
1420090	74,00	84,00	36,00	45,00	2,08	1,72	4,14	4,15	0,68
1367581	77,00	81,00	38,00	43,00	3,17	3,64	21,37	17,84	0,53
1358564	76,00	82,00	38,00	43,00	3,17	3,33	24,87	19,67	0,58
1454214	69,00	75,00	32,00	37,00	4,32	4,22	27,64	29,76	0,67
1448062	50,00	78,00	24,00	45,00	2,98	2,96	14,06	11,28	0,75
1450524	76,00	82,00	37,00	43,00	5,40	6,08	201,03	159,87	0,48

1498702	62,00	69,00	27,00	32,00	2,79	3,10	26,56	39,35	0,38
1488119	71,00	75,00	39,00	37,00	4,98	4,87	154,89	143,39	0,50
1354911	84,00	86,00	45,00	48,20	4,75	,52	49,14	2,24	0,50
1405547	80,00	85,00	41,00	46,00	3,64	4,94	74,24	192,44	0,30
1444029	80,00	85,00	41,00	46,00	6,81	6,00	327,64	278,35	0,53
1451099	46,00	58,00	23,00	25,00	2,61	5,26	17,69	150,54	0,61
1511951	67,00	81,00	31,00	42,35	4,05	4,42	86,02	108,58	0,45
1405808	80,00	86,00	41,00	48,00	3,64	4,68	63,66	149,47	0,52
1408445	63,00	73,00	34,00	35,00	3,26	3,12	47,32	44,04	0,60
1408440	80,00	83,00	41,00	45,00	3,64	3,48	60,15	120,38	0,52
1408841	81,00	85,00	43,00	47,00	,88	4,05	48,96	208,43	0,60
1359532	68,00	80,00	31,00	41,00	5,25	3,64	58,12	23,96	0,54
1476916	68,00	73,00	32,00	35,00	2,47	3,12	5,57	12,94	0,52
1530689	80,00	81,00	40,00	43,00	3,97	5,09	71,63	95,36	0,53
1524567	62,00	76,00	29,00	38,00	1,75	7,24	3,29	31,31	0,61
1482665	63,00	73,00	28,00	35,00	1,67	3,12	1,22	7,30	0,60
1515532	76,00	80,00	43,00	41,00	2,65	3,64	11,37	21,52	0,58
1151738	68,00	73,00	36,00	35,00	2,55	3,12	10,93	18,20	0,40
977813	64,00	68,00	34,00	31,00	3,26	5,25	27,73	76,65	0,42
1410521	82,00	84,00	44,00	45,00	3,43	4,56	63,08	115,25	0,42
1524302	70,00	73,00	33,00	41,00	3,47	4,10	35,32	68,55	0,50
1190416	81,00	85,00	42,00	45,00	4,57	4,68	99,06	107,30	0,54
1400788	68,00	73,00	31,00	41,00	5,25	4,10	148,80	123,25	0,66
1406172	83,00	85,00	45,00	46,00	1,91	4,05	6,31	41,02	0,54
1405578	67,00	73,00	31,00	35,00	2,10	1,75	2,84	3,62	0,57
1394870	68,00	80,00	31,00	41,00	5,25	3,64	44,23	18,23	0,61
1525726	73,00	82,00	35,00	43,00	3,12	0,57	20,03	22,35	0,45
1513148	64,00	80,00	34,00	41,00	3,26	3,64	10,28	11,72	0,50
1522213	66,00	73,00	33,00	35,00	1,53	3,12	2,69	10,43	0,61
1523127	70,00	80,00	33,00	40,00	2,08	3,62	9,33	21,51	0,64
1515463	79,00	84,00	40,00	46,00	2,21	2,49	9,30	11,09	0,48
1526346	70,00	83,00	33,00	45,00	2,08	1,91	7,83	7,08	0,50
1400722	70,00	70,69	37,00	40,00	2,20	4,61	4,48	28,07	0,65
1524566	79,00	83,00	40,00	45,00	2,21	1,91	6,51	7,16	0,53
1405578	73,00	85,00	35,00	45,00	1,75	2,96	4,78	11,26	0,61

EK -13. Kontrol grubunun EF, FS, Sol ventrikül diyastol sonu çap, Sol ventrikül kitle indeksi değerleri

PROTOKOL	EF	FS	Sol ventrikül diyastol sonu çap	Sol ventrikül kitle indeksi
1536460	66,00	30,00	3,90	48,86
1407872	74,00	36,20	2,26	8,73
1493343	64,00	35,00	5,00	178,92
1212940	70,00	33,00	4,12	56,83
1493344	66,00	30,00	1,95	4,83
1493333	67,00	34,00	3,39	17,97
1407893	79,00	46,00	3,10	29,53
1407666	75,00	38,00	2,68	10,90
1410752	73,00	35,00	2,01	21,51
1408083	79,00	40,00	2,03	4,58
1486888	62,00	27,00	4,16	95,58
1407646	73,00	35,00	3,84	65,29
1427750	69,00	32,00	3,38	38,84
1407631	73,00	36,00	3,95	95,65
1427784	74,00	42,00	4,10	77,78
1406373	75,00	37,00	3,38	30,11
1505020	80,00	41,89	2,40	4,04
1542127	79,00	45,00	3,20	25,50
1541479	74,00	41,00	2,00	3,90
1542989	74,00	42,00	4,10	102,13
1215982	69,00	38,00	4,20	70,77
1407330	63,00	34,00	4,20	46,87
1493314	68,00	38,00	3,90	39,69
1491271	75,00	42,00	2,70	8,50
1401310	77,00	43,00	2,40	10,36
1346451	86,00	47,54	3,17	73,93
1405226	77,00	39,00	3,38	27,31
1545183	81,00	42,86	3,27	36,47
1539380	74,00	35,94	3,32	38,68
1536755	82,00	43,75	3,64	41,49

EK - 14. Kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri ile hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri

Protokol	GRUP	NT-proBNP (1.gün)	NT-proBNP (7.gün)
1479671	Grup 1	35000	8795
1357969	Grup 1	21053	19419
1468726	Grup 1	1095	270,2
1376845	Grup 1	2086	1469
1358504	Grup 1	35000	8941
1434532	Grup 1	13959	11453
1438967	Grup 1	26149	3045
1358546	Grup 1	35000	967,5
1392329	Grup 1	13072	3133
1526315	Grup 1	3926	390,8
505857,0	Grup 1	6183	1002
1525070	Grup 1	16645	4106
1173111	Grup 1	6954	478,9
1359853	Grup 1	35000	5408
1519800	Grup 2	18673	3881
1357741	Grup 2	3657	356,4
1358261	Grup 2	8580	2072
1354498	Grup 2	35000	967,5
1223730	Grup 2	6343	190,9
1359075	Grup 2	5034	2268
1454442	Grup 2	35000	11530
1470667	Grup 2	10960	604,2
1448652	Grup 2	8912	2085
1445923	Grup 2	2220	1873
1478003	Grup 2	35000	11252
1432697	Grup 2	7719	970
1357001	Grup 2	35000	967,5
1358249	Grup 2	801	697,6
1358138	Grup 2	1989	553,9
1420090	Grup 2	2108	773,4
1367581	Grup 2	5405	2593
1358564	Grup 2	392,8	278,3
1454214	Grup 2	22915	2728
1448062	Grup 2	8008	1007
1450524	Grup 2	3035	238,9
1498702	Grup 3	741,4	318,4
1488119	Grup 3	6068	2578

1354911	Grup 3	2072	1771
1405547	Grup 3	2061	230,75
1444029	Grup 3	1697	168,3
1451099	Grup 3	22186	12628
1511951	Grup 3	2264	1406
1405808	Grup 3	4757	185,3
1408445	Grup 3	756,4	464,5
1408440	Grup 3	759,2	192,7
1408841	Grup 3	156,9	36,88
1359532	Grup 3	357,5	66,11
1476916	Grup 4	6835	1514
1530689	Grup 4	197,3	140,2
1524567	Grup 4	2169	333,4
1482665	Grup 4	5206	4008
1515532	Grup 4	568,4	302,4
1151738	Grup 4	981,9	31,73
977813,0	Grup 4	1453	58,36
1410521	Grup 4	130,89	15,95
1524302	Grup 4	298,6	48,46
1190416	Grup 4	155	66,83
1400788	Grup 4	427,6	45,94
1406172	Grup 4	1707	252,6
1405578	Grup 5	4843	132,3
1394870	Grup 5	6672	489,3
1525726	Grup 5	6185	1654
1513148	Grup 5	1350	639,4
1522213	Grup 5	6598	859
1523127	Grup 5	575,4	46,68
1515463	Grup 5	6727	67,39
1526346	Grup 5	754,1	197,6
1400722	Grup 5	13570	549,4
1524566	Grup 5	287	155,6
1405578	Grup 5	4127	634,6
1536460	Kontrol	22,94	-
1407872	Kontrol	126,4	-
1493343	Kontrol	72,75	-
1212940	Kontrol	80,9	-
1493344	Kontrol	32,65	-
1493333	Kontrol	38,54	-
1407893	Kontrol	43,62	-
1407666	Kontrol	160,7	-
1410752	Kontrol	56,35	-

1408083	Kontrol	102,1	-
1486888	Kontrol	69,9	-
1407646	Kontrol	57,99	-
1427750	Kontrol	59,67	-
1407631	Kontrol	37,79	-
1427784	Kontrol	69,4	-
1406373	Kontrol	50,27	-
1505020	Kontrol	84,87	-
1542127	Kontrol	58,21	-
1541479	Kontrol	69,32	-
1542989	Kontrol	162	-
1215982	Kontrol	30,81	-
1407330	Kontrol	132,19	-
1493314	Kontrol	174,3	-
1491271	Kontrol	64,51	-
1401310	Kontrol	48,66	-
1346451	Kontrol	140,9	-
1405226	Kontrol	57,21	-
1545183	Kontrol	78,82	-
1539380	Kontrol	81,7	-
1536755	Kontrol	142,3	-

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Berna SAYGIN'a ait "Çocukluk çağı kardiyak ve nonkardiyak kökenli kalp yetersizliklerinde plazma NT-proBNP düzeyleri" isimli çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:24.09.2007

İmza

Başkan: Prof.Dr.Mustafa Kendirci

.....

Üye: Prof.Dr. Nazmi Narin (Danışman)

.....

Üye: Prof.Dr. Duran Arslan

.....

Üye: Prof.Dr. Kazım Üzüm

.....

Üye:Prof.Dr. Sabahattin Muhtaroglu

.....