

156380

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI KALP YETMEZLİĞİ TANI VE İZLEMİNDE
NT-proBNP’NİN YERİ

Dr. ŞENSİN HASÇELİK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2004

TEŞEKKÜR

Bu çalışma sırasında benden desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Alpay Çeliker ile Prof. Dr. Gülşen Hasçelik'e ve tüm Çocuk Kardiyoloji Ünitesi çalışanlarına, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'na, Çocuk Sağlığı Enstitüsü'ne ve eğitimime emeği geçen tüm Pediatri Ailesine saygılarımı sunarım.

ÖZET

Ş. Hasçelik, Çocukluk çağı kalp yetmezliği olgularında NT-proBNP ölçümü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2004.

Kalp yetmezliği patogeneزinden önceki yıllarda başta hemodinamik değışiklikler, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar sorumlu tutulmasına rağmen, yapılan çalışmalarla nörohüморal ajan ve enflamatuvar sitokinlerin de bu süreçte payı olduğu ortaya çıkmıştır.

Natriüretik peptit ailesi bu ajanlar içinde en çok araştırılan gruptur. 'Brain' natriüretik peptit (BNP) konjestif kalp yetmezliğinde ventrikül duvar geriliminin artması, sol ventrikül hacim ve/veya basınç fazlalığında ventrikülden salınan bir polipeptittir. Klinik tablonun şiddeti ile düzeyinin orantılı olarak yükseldiğı bilinmektedir; bu yüzden tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir indikatör olarak nitelendirilmiştir. NT-proBNP, proBNP'den BNP ile birlikte salınan bir moleküldür. Sol ventrikül disfonksiyonu ve klinik tablonun şiddeti ile doğru orantılı olarak düzeyinin yükseldiğı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çocuklarda kalp yetmezliği semptomlarının nonspesifik olduğu bilinmektedir. NT-proBNP ölçümü çocuklarda kalp yetmezliğinin erken teşhisi, tedavi izlemi ve prognozu konusunda hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olarak tıp dünyasında yerini almıştır.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesi'nde öykü, fizik inceleme ve tetkiklerle kalp yetmezliği tanısı almış 80 hastadan alınan serum örneklerinde NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Kırk altı erkek (%57.5) ve otuz dört kız (%42.5) hastadan oluşan grubun %10'u prematür, %16.3'ü yenidoğan, %35'i süt çocuğı (1-24 ay), %20'si çocukluk (2-10 yaş) ve %15'i adölesan döneminde idi. Otuz altı hastada (%45) konjenital kalp hastalığı, yirmi hastada (%25) kardiyomiyopati, yedi hastada (%8.75) pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği, altı hastada (%7.5) akut romatizmal ateş, 2 hastada (%2.5) disritmi ve dokuz hastada (%11.25) malignansi, sıvı yüklenmesi ve sepsis tespit edildi. Kalp

yetmezliği bulguları Ross klasifikasyonu ile derecelendirildi. İzlem süresince onyed i hasta (%21.3) eksitus oldu. Kontrol grubu olarak 54 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hastaların periferik veninden alınan kandan elde edilen serumda Elecys 1010'da (Roche Diagnostics, Almanya) elektrokemilüminesans yöntemi ile NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Hasta grubunda NT-proBNP değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Prematüre grubu ile yenidoğan grubunun NT-proBNP değerlerinin ortalaması çocukluk yaş grubuna göre daha yüksekti. Ross skoru ile NT-proBNP arasında anlamlı doğrusal bir korelasyon, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ters yönlü bir korelasyon olduğu saptandı. İzlem boyunca eksitus olan hastaların başvuru anında alınan NT-proBNP değerlerinin ortalaması eksitus olmayan hastalara göre daha yüksekti. Tedavi başlandıktan bir hafta sonra ölçümü tekrarlanabilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte NT-proBNP ortalama değerlerinin eksitus olan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Aynı yaş grubunda ortalama NT-proBNP değerleri hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubundaki değerlerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda erkek ve kız hastalar arasında NT-proBNP düzeyleri arasında fark görölmedi. NT-proBNP değerlerinin ortalaması alındığında yenidoğanlarda en yüksek, adölesan döneminde en düşük olduğu görüldü.

Çalışmamız sonucunda çocukluk ağı kalp yetmezliği vakalarında serum NT-proBNP düzeyinin kalp yetmezliği tanısında güvenilir bir tanı yöntemi olduğu, klinik tablonun şiddeti ile korele olduğu, prognoz kötüleştikçe yükseldiği, sağlıklı çocuklarda ise yenidoğan döneminde en yüksek, adölesan döneminde en düşük olduğu görölmüştür.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, NT-proBNP.

ABSTRACT

Hascelik S., N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements in children with heart failure. Hacettepe University Faculty of Medicine. Thesis in Pediatrics. Ankara 2004.

Despite the classical attempts to define clinical syndrome of heart failure as a hemodynamic disorder with anatomical and functional changes, recent studies reported that activation of several endocrine systems also contribute to disease progression. Natriuretic peptides have been the most popular subject of intense research; because brain natriuretic peptide (BNP), a member of this family, is released in response to increased cardiac volume or pressure overload. Recently, levels of N-terminal fragment of the precursor of BNP (NT-proBNP) have been reported to be increased in heart failure due to left ventricle (LV) dysfunction. Studies comparing BNP and NT-proBNP measurements show that NT-proBNP levels accurately reflect heart failure severity and LV dysfunction, thus considered as a marker for the diagnosis and prognosis of congestive heart failure (CHF) in pediatric patient population. We designed the present study to evaluate potential use of NT-proBNP levels in children with CHF for the management including its role as diagnosis, prognosis and therapeutic monitoring tool due to variable etiologies.

A total of 80 patients with a mean age of 4.1 ± 5.6 years from mixed causes of CHF were included in our study. There were 46 boys and 34 girls. We screened patients by history, Ross score, clinical examination, 12 lead electrocardiography and echocardiography including Doppler studies. Patients with impaired LV systolic dysfunction or symptomatic heart failure (HF) were eligible. 36 patients (45%) had congenital heart disease, 20 patients (25%) had cardiomyopathy, 7 patients (8.75%) had right-sided heart failure with pulmonary hypertension, 6 patients (7.5%) had acute rheumatoid fever, 2 patients (2.5%) had dysrhythmias, and 9 patients (11.25%) had other systemic disorders. In addition, 54 healthy children with no history of heart disease or other chronic disease were participated in this study to form control group. Seventeen patients (21.3%) were lost on follow-up. NT-proBNP levels were

measured using a chemiluminiscent immunoassay kit (Roche Diagnostics, Germany) on an Elecsys 1010 analyser.

There was a significant difference in NT-proBNP levels between the children with CHF and control group. NT-proBNP levels were significantly higher in children with CHF. Premature and newborn infants had higher concentrations than older children, the highest values were obtained in prematures. NT-proBNP levels were higher in patients who were lost on follow up. The mean values of second samples taken after 10 days were also higher in patients who were lost, but statistically insignificant. Positive correlation was obtained between NT-proBNP levels and clinical score (Ross score). A negative correlation was obtained between NT-proBNP levels and ejection fraction. Mean NT-proBNP levels were higher in patients with CHF than healthy children when classified according to age. In control group, there was no difference in NT-proBNP values between boys and girls. NT-proBNP levels were highest in newborns, and significantly decreased from newborn period to adolescent period.

We conclude that recognition of NT-proBNP as a marker for the diagnosis, prognosis and monitoring of CHF in pediatric patient population has become a promising and reliable addition to current strategies for CHF, and that neonates had the highest levels of NT-proBNP among the healthy children.

Key words: congestive heart failure, NT-proBNP

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR	ix
TABLOLAR.....	x
ŞEKİLLER	xi
RESİMLER	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KALP YETMEZLİĞİ	
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. İnsidans.....	2
2.1.3. Mekanizma	2
2.1.4. Fizyopatoloji.....	4
2.1.5. Semptom ve bulgular.....	6
2.1.6. Sınıflama	7
2.1.7. Tanı yöntemleri	8
2.2. ETYOLOJİ	
2.2.1. Fetal dönem	9
2.2.2. 1. gün	10
2.2.3. 1. hafta	10
2.2.4. Prematüre.....	11
2.2.5. Süt çocuğu	11
2.2.6. Çocukluk ve adölesan dönemi.....	12
2.3. KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ	
2.3.1. Dijital glikozitleri	14
2.3.2. Diüretikler	17

2.3.3. Artyüku azaltan ajanlar	18
2.3.4. İnotrop ajanlar	18
2.3.5. Fosfodiesteraz inhibitötleri	18
2.3.6. Karvedilol	18
2.3.7. Nesiritid	19
2.3.8. Endotelin reseptör antagonistleri	19
2.3.9. Mekanik destek	20
2.4. KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER	
2.4.1. Tarihçe	20
2.4.2. Natriüretik peptit ailesi	21
2.4.3. ANP	22
2.4.4. BNP	22
2.4.5. BNP: fizyolojik etkileri	23
2.4.6. NT-proBNP	23
2.4.7. Eliminasyon	24
2.4.8. BNP: klinikteki yeri	25
2.4. KALP YETMEZLİĞİ VE BNP KULLANIMI	26
MATERYAL VE METOD	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	46
EK-1: ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN LİSTESİ	51
EK-2: HASTA GRUBUNA AİT BİLGİ FORMU	53

KISALTMALAR

ANP	Atrial natriüretik peptit
AS	Aort stenozu
BNP	'Brain' natriüretik peptit
NT-proBNP	N-terminal pro 'brain' natriüretik peptit
BAT	Büyük arterlerin transpozisyonu
CNP	C tipi natriüretik peptit
ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
IL	İnterlökin
NE	Norepinefrin
NEP	Nötral endopeptitaz
NYHA	New York Heart Association
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
PDA	Patent duktus arteriosus
PS	Pulmoner stenoz
PY	Pulmoner yetmezlik
TAPVD	Total anormal pulmoner venöz dönüş
TNF	Tümör nekrozis faktör
TY	Trikuspit yetmezlik
VSD	Ventriküler septal defekt
WPW	Wolf-Parkinson-White

TABLÖLAR

Tablo 1	Sol ventrikül 'remodeling': değişen yapılar
Tablo 2	Kalp yetmezliği patogeneğinde kardiyak, moleküler ve diğer faktörler
Tablo 3	Kalp yetmezliğini provake eden faktörler
Tablo 4	Kalp yetmezliği bulguları
Tablo 5	NYHA klasifikasyonu
Tablo 6	Ross kalp yetmezliği skoru
Tablo 7	Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde kalp yetmezliği nedenleri
Tablo 8	Çocukluk ve adölean döneminde kalp yetmezliği nedenleri
Tablo 9	Bağ dokusu hastalıklarında kalp bulguları
Tablo 10	Digoksin: etkileri
Tablo 11:	Digoksin farmakokinetiği
Tablo 12	Digoksin entoksikasyonunda görülen bulgular
Tablo 13	Natriüretik polipeptitlerin özellikleri
Tablo 14	BNP: fizyolojik etkileri
Tablo 15	BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler
Tablo 16	BNP düzeyini arttıran diğer nedenler
Tablo 17	Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımları
Tablo 18	Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımları
Tablo 19	Hasta grubunda etyolojik nedenlerin dağılımı
Tablo 20	Hasta ve kontrol grubunda NT-proBNP değerlerinin dağılımı
Tablo 21	Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre NT-proBNP değerleri
Tablo 22	Hasta grubunda prognoza göre NT-proBNP dağılımı
Tablo 23	Ross klasifikasyonuna göre NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması
Tablo 24	Kontrol grubunda Cinsiyete Göre NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

- Şekil 1 Artmış önyük ve artyükün kalp hemodinamiğine etkisi
- Şekil 2 Digoksinin kalp indeksine etkisi
- Şekil 3 BNP'nin klinikte kullanım algoritması
- Şekil 4 Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı
- Şekil 5 NT-proBNP ve Ross skoru arasındaki korelasyon grafiği
- Şekil 6 NT-proBNP ile EF arasındaki korelasyon grafiği
- Şekil 7 NT-proBNP'nin (ilk örnek) prognoza göre korelasyon grafiği
- Şekil 8 NT-proBNP'nin (ikinci örnek) prognoza göre korelasyon grafiği
- Şekil 9 Hasta ve kontrol grubunda NT-proBNP'nin dağılımı

RESİMLER

- Resim 1 Kardiyak indeks ölçümü
- Resim 2 Natriüretk peptitlerin ortak moleküler yapısı
- Resim 3 BNP: sentez-salınımı
- Resim 4 ANP: reseptör düzeyinde etki mekanizması



GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kalbin vücuda metabolik ihtiyacı karşılayacak yeterli kanı pompalayamaması ve oksijenizasyonu sağlayamaması durumuna denir. Önceki yıllarda, patogenezinin hemodinamik değişiklikler ile anatomik ve fonksiyonel bozukluklar sorumlu tutulmuştur. Ancak yapılan çalışmalar nörohumoral ajan ve enflamatuar sitokinlerin de bu süreci etkilediğini ortaya çıkarmıştır. Natriüretik peptit ailesi 1980'li yıllarda keşfedilmiştir. 'Brain' natriüretik peptit (BNP), ventrikül originli olup, natriüretik ve vazodilatör peptit olarak bilinmektedir. Ventrikülün duvar geriliminin artmış olması salınımını uyaran en önemli faktördür. Yapılan çalışmalar BNP düzeyinin sol ventrikül fonksiyonu bozulduğunda, sistol ve diyastol sonu çapı arttığında yükseldiğini göstermiştir. Klinik tablonun şiddeti ile düzeyi orantılı saptandığından tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir indikatör olduğu bilinmektedir. N-terminal pro 'brain' natriüretik peptit (NT-proBNP), proBNP adlı prekürsör peptitten BNP ile birlikte salınan bir moleküldür. BNP ve NT-proBNP'nin karşılaştırıldığı çalışmalar, NT-proBNP düzeyinin de sol ventrikül disfonksiyonu ile yükseldiği, klinik tablonun şiddeti ile düzeyi arasında doğru orantı olduğunu göstermiştir. NT-proBNP ölçümü, çocuklarda kalp yetmezliği semptomlarının nonspesifik olduğu göz önünde bulundurulduğunda erken teşhis, tedavi izlemi ve prognoz konusunda hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olarak tıp dünyasında yerini almıştır.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nde öykü, fizik inceleme ve tetkiklerle kalp yetmezliği tanısı almış 80 çocukta NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Kontrol grubu olarak 54 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Çalışmamız ile çocukluk çağı kalp yetmezliği olgularının tanı, tedavi izlemi ve prognoz tahmininde natriüretik peptitlerin önemini vurgulamak istedik.

GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Kalp yetmezliği tanımı

Kalp yetmezliği, kalbin vücuda metabolik ihtiyacı karşılayacak yeterli kanı pompalayamaması ve oksijenizasyonu sağlayamaması durumu olarak tanımlanır (1).

2.1.2. İnsidans

Kalp yetmezliği çocukluk yaş grubunda nadir görülür; yıllık insidansı yüz binde 0.34, prevalansı milyonda üçtür (2). Çeşitli tedavi seçeneklerine rağmen prognozu kötüdür. Beş yıllık mortalite %80 olarak bildirilmiştir (2). Kalp transplantasyonunun sınırlı olması mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır.

2.1.3. Mekanizma

Kalp yetmezliği fizyopatolojisinden önceki yıllarda hemodinamik mekanizmalar sorumlu tutulmuş, yetmezlik süreci kardiyorenal ve kardiyosirkulator model ile tanımlanmıştır (3). Su ve tuz birikimi kardiyorenal model ile, düşük kalp debisi ve periferik vazokonstriksiyon kardiyosirkulator model ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak kalp yetmezliği olgularında bilinen mekanizmalara yönelik uygulanan klasik tedavi seçeneklerinin (diüretik, inotrop ve vazodilatör ajanlar) klinik seyrin kötüleşmesine ve yetmezliğin ilerlemesine engel olamadığı görülmüştür. Böylelikle kalp yetmezliğinin sadece hemodinamik bozukluk olmadığı; anatomik ve fonksiyonel değişikliklerin yanında nörohümorale ve enflamatuvar sitokinlerin de patogeneizde rol oynadığı gerçeği ortaya çıkmıştır. Altta yatan etyolojik nedenlerin çok çeşitli olmasına rağmen klinik tablonun her vakada benzer olması nörohümorale mekanizmaların rolünün daha fazla olduğunun göstergesidir (3). Natriüretik peptitler, prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2), nitrit oksit (NO), anjiyotensin II, endotelin ve aldosteron gibi salınan farklı biyoaktif ajanlar farklı etkilere sahiptir. Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler proenflamatuvar etkileri ile dokuda hasara neden olmaktadır (4). Doku hasarı sonucu sol ventrikül fonksiyonunun giderek bozulması ventrikülde tekrar yapılanmaya neden olur: bu sürece 'remodeling'

denilmektedir. 'Remodeling' uzun süreli nörohümorale situmulasyona dokunun verdiği yanıt ya da adaptasyon sonucu oluşur; hücresele ve moleküler düzeydeki değışiklikler ile yakından ilgilidir (Tablo 1). Sol ventriküldeki yeni yapılanma duvar gerilimini ve oksijen ihtiyacını arttırır, endokard dokusunun perfüzyonunu bozar, kompensatuar mekanizmaların yetersiz kalması sonucu hemodinamik yüklenme meydana gelir (3).

Tablo 1. Sol Ventrikül 'Remodeling': Değişen Yapılar

Miyositoliz
Miyosit nekrozu
Apoptozis
Matriks yıkımı
Fibrozis
Sol ventrikül dilatasyonu
Sol ventrikül duvarında incelme
Sol ventrikül konfigürasyonunda değışiklik (küresel yapı)
Mitral kapak yetmezliğı
β adrenerjik desensitizasyon
Sitoskeletal protein ve miyofibril değışikliğı
Miyozin gen ekspresyonunda azalma
Ca^{++} regülasyonundan sorumlu genlerde değışme
Ekstraselüler matriks yapısı değışir.
Fibroblast ve endotel hücre proliferasyonu
↓
Kontraktilite ve kompiyansta azalma

Kalp yetmezliğı patogenezi bilinen mekanizmaların yanı sıra organizmaya ait kişisel ve çevresel özellikler de (Tablo 2) yakından etkilemektedir (5).

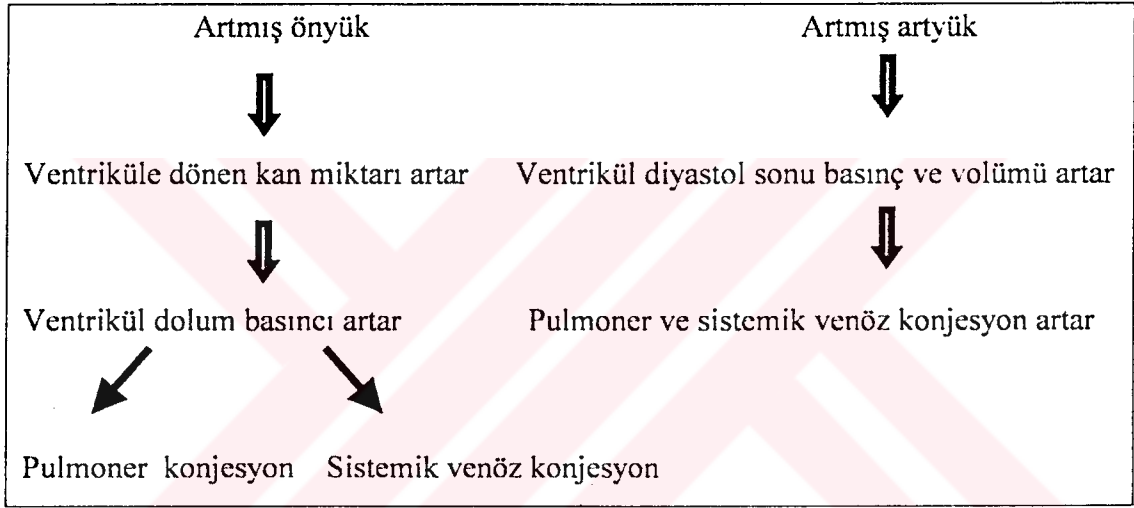
Tablo 2. Kalp Yetmezliği Patogenezinde Kardiyak, Moleküler ve Diğer Faktörler

Kardiyak Faktörler	Hipertrofi Nekrozis-fibrozis Apoptozis Beta-adrenerjik desensitizasyon Sol ventrikül 'remodeling' (dilataşyon, duvar kalınlaşması) Koroner enflamasyon, obstrüksiyon Mitral yetmezliği
Biyolojik Moleküller	Renin-aldosteron-anjiyotensin Norepinefrin Vazodilatör ajanlar (bradikinin, nitrik oksit, prostaglandin) Natriüretik peptitler Sitokinler (endotelin, TNF, interlökin..) Vazopressin
Diğer	Genetik Çevresel etmenler Yaş Eşlik eden nedenler: Diabetes mellitus Hipertansiyon / Obesite Böbrek hastalığı Anemi

2.1.4. Fizyopatoloji

Kalp debisi önyük, artyük, kalp hızı ve kontraktilite ile yakından ilişkilidir. Soldan sağa şantlı defektler, atriyoventriküler ve semilunar kapak yetersizlikleri, arteriyovenöz fistüller, masif plasental transfüzyon, sıvı yüklenmesi ve böbrek

yetmezliği gibi durumlar önyükü arttırırken, semilunar kapak darlıkları, aort koarktasyonu, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, atriyoventriküler kapak darlıkları, kor triatriatum ve hipertrofik kardiyomiyopati artyükü arttıran durumlardır. Önyük arttığında ventriküle dönen kan miktarı artarak ventrikül dolum basıncını yükseltir, pulmoner ve sistemik konjesyon oluşur. Artyük arttığında ventrikül diyastol sonu basınç ve volüm artışı pulmoner ve sistemik konjesyona neden olur. Kalp debisi belirli bir sınırın altına düştüğünde dokulara giden kan akımı azalır, periferik dolaşım yetersizliği plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basıncı yükselterek dokularda özellikle alveollerde sıvı birikimine neden olur (Şekil 1).



Şekil 1. Artmış Önyük ve Artyükün Kalp Hemodinamiğine Etkisi

Kalpte yapısal bozukluk olmadan miyokard fonksiyonu bozulabilir. Kardiyomiyopatiler, miyokardit, koroner arter anomalileri, iskemik kalp hastalıkları, elektrolit dengesizlikleri, kardiyotoksik ajana maruziyet ve miyokardın infiltratif hastalıkları miyokard fonksiyonunu bozan hastalıklardandır.

Dokulara azalmış oksijen transportu veya artmış oksijen ihtiyacını karşılamak için kalp debisini arttırır, bu duruma '*yüksek debili kalp yetmezliği*' denir. Hipertiroidizm hipermetabolik duruma, derin anemi ve malnutrisyon azalmış oksijen transportuna örnektir. Bazı durumlar kalp yetmezliğini provake edebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Kalp Yetmezliğini Provake Eden Faktörler

Aritmi
Solunum sistemi enfeksiyonları
Anemi
Hipoglisemi
Hipokalsemi
Asit-baz dengesizlikleri
Pulmoner emboli
Kortikosteroidler
Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçların kesilmesi
Hızlı transfüzyon

Kalp yetmezliği geliştiğinde etyolojiden bağımsız olarak organizma kompensasyon mekanizmalarını devreye sokar (1,6). Beyin ve kalp gibi vital organlara giden kan artarken; deri, böbrek ve kaslara giden kan miktarı azalır. Glomerüler kan akımının azalması renin salınımını uyarak su ve tuz tutulumunu sağlar. Azalmış kalp debisi glomerular basıncı düşürür ve affarent arteriollerde vazokonstriksiyon oluşturur. Renal vazokonstriksiyon sonucu glomerüler filtrasyon hızının azalması ADH ve aldosteron yapımını uyarır. Böylelikle su ve tuz tutulumu gerçekleşir. Frank-Starling kanununa göre artan tuz ve su tutulumuna bağlı olarak kardiyak debi artar. İkinci değişiklik nörohümorale mekanizmadır. Artmış adrenerjik aktivite sonucu vazokonstriksiyon meydana gelir ve damarların sempatik tonusu artar. Böylece dolaşım homeostazı dengede tutulmuş olur. Doku hipoksisi de refleks olarak sempatik etkinliği artırır. Amaç kontraktile ve kalp hızını arttırmaktır. Son kompensatuar mekanizma ise miyokard dokusundaki hipertrofidir, amaç ventriküldeki duvar stresini azaltmaktır. Miyositlerde hipertrofi, fibroblast ve endotel hücrelerinde hiperplazi, ekstraselüler matriks yapısında değişiklikler meydana gelir.

2.1.5. Semptom ve bulgular

Kalp yetmezliği bulguları hastanın yaşına ve etyolojik faktörlere göre değişebilir (Tablo 4). Süt çocukluğu döneminde en önemli yakınma beslenme güçlüğü ve/veya beslenirken erken yorulmadır. Anne çocuğun beslenme zamanının uzadığını belirtir. Çocuk büyüdükçe aşırı terleme, hırıltı, öksürük ve kilo alamama gibi şikayetler

belirir. Pulmoner konjesyona bağlı sık akciğer enfeksiyonu öyküsü olabilir. Çocuğun yaşı ne kadar küçükse tanıyı koymak o kadar güçtür. Artmış adrenerjik tonusa bağlı olarak huzursuzluk, iştahsızlık, terleme, çarpıntı, idrar miktarında azalma görülür. Bulgular spesifik olmadığından kalp yetmezliği olguları tanınmayabilir.

Tablo 4. Kalp Yetmezliği Bulguları

Sistemik Konjesyon:	Hepatomegali Periferik ödem Asit Büyük venlerde dolgunluk
Miyokardiyal Etkilenme:	Sinüs taşikardisi S ₃ ve/veya S ₄ duyulması Azalmış periferik nabızlar Pulsus paradoksus Pulsus alternans Kardiyomegali Büyüme geriliği /Gelişme geriliği Senkop
Pulmoner Konjesyon:	Takipne Wheezing Ral Siyanoz Öksürük Dispne

2.1.6. Sınıflama

Kalp yetmezliği klinik bulguların şiddetine göre evrelendirilebilir. 1964 yılında düzenlenen NYHA ('New York Heart Association') klasifikasyonu günümüzde halen kullanılmaktadır (Tablo-5). Ancak çocukluk çağında etyolojik nedenlerin çeşitliliği aynı semptomun farklı mekanizmalarla ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Örnek olarak soldan sağa şantı olan bir bebekte, hem pulmoner sirkulasyonun artması hem de miyokard fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak dispne gelişebilir. Miyokard fonksiyonunu belirleyen ekokardiyografik parametreler semptomlarla orantılı olmayacaktır. Ayrıca solunum ve kalp hızının referans değerleri çocuğun artan yaşına bağlı olarak sürekli değişmektedir. Bu nedenle araştırmacılar NYHA klasifikasyonuna alternatif sınıflamalar geliştirmiştir (7). Connolly ve arkadaşları 'New York University Pediatric Heart Failure Index' sınıflamasını kronik kalp yetmezliği olan çocuklarda kullanmışlardır. 2001 yılında Ross ve arkadaşları 'Ross

skoru' olarak adlandırılan yeni bir klasifikasyon hazırlamışlardır. Bu klasifikasyonda hastaların öykü (terleme, takipne) ve fizik muayene (dakikada solunum ve kalp hızı hızı ile karaciğer büyüklüğü) özelliklerinin şiddetine göre her parametreden 0-1-2 puan verilerek toplam skor elde edilmektedir (Tablo-6).

Tablo-5. 'NYHA' Klasifikasyonu

Evre	Semptom
Evre-1	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok.
Evre-2	Fiziksel aktivite hafif kısıtlı, istirahatte rahat, günlük aktivite semptomatik
Evre-3	Fiziksel aktivite belirgin kısıtlı, istirahatte rahat, hafif aktivite semptomatik
Evre-4	İstirahat halinde semptomatik, fiziksel aktivite her zaman kısıtlı

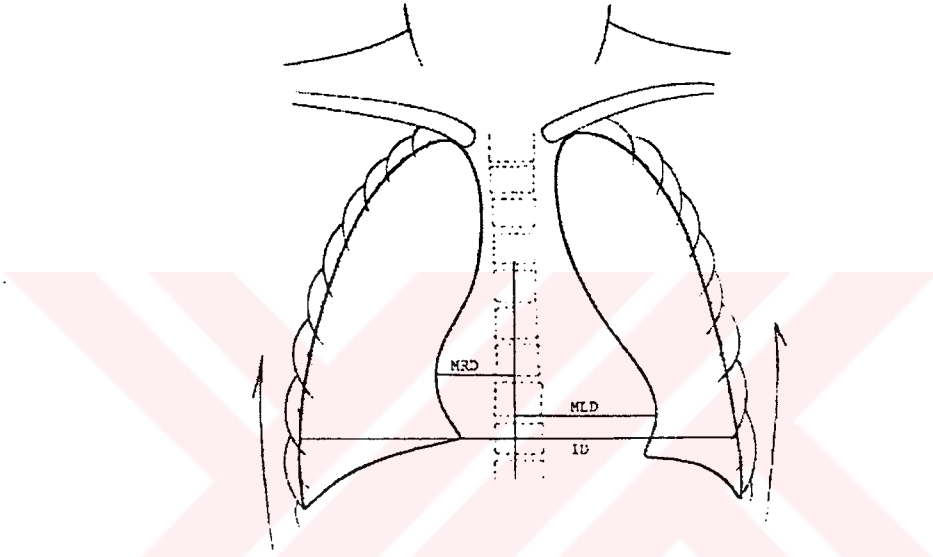
Tablo-6. Ross Kalp Yetmezliği Skoru

Skor	0	1	2
Öykü			
Terleme	Başta	Aktif iken baş ve vücutta	İstirahatte baş ve vücutta
Takipne	nadir	genellikle	sık
Fizik muayene			
Solunum	Normal	Retraksiyon	Dispne
Solunum hızı (dakikada)			
0-1 y	<50	50-60	>60
1-6 y	<35	35-45	>45
7-10 y	<25	25-35	>35
11-14 y	<18	18-28	>28
Kalp hızı (dakikada)			
0-1 y	<160	160-170	>170
1-6 y	<105	105-115	>115
7-10 y	<90	90-100	>100
KC büyüklüğü (kosta kenarından)	<2cm	2-3 cm	>3 cm

2.1.7. Tanı yöntemleri

Radyolojik olarak direkt grafide kalp gölgesinin büyüdüğü görülür. Süt çocukluğu döneminde kardiyotorasik oranın 0.55'den büyük olması, büyük çocuklarda 0.50'den büyük olması kardiyomegaliyi işaret eder. Resim-1 kardiyak indeksin nasıl ölçüldüğünü göstermektedir. Pulmoner vasküler yapıdaki belirginleşme pulmoner konjesyon bulgusudur. Plevral efüzyon sık olmamakla beraber görülebilir.

Elektrokardiografideki değişiklikler kalp yetmezliği için spesifik değildir. Ventriküler hipertrofi, atrial dilatasyon ve S-T/T değişiklikleri olabilir. Ekokardiografi kalbin anatomisi, kapak lezyonları ve kontraktilite hakkında klinisyeni aydınlatan en önemli teknik haline gelmiştir. Ventrikülün kısalma fraksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonu kalp fonksiyonu hakkında fikir veren önemli parametrelerdir. Doppler ekokardiografi ile şant ve kapak kaçakları görüntülenir.



Resim 1. Kardiyak İndeks Ölçümü: 'MRD ve MLD': Kalp gölgesinin sağ ve sol konturlarının ortasından geçen dik doğruya en geniş uzaklıkları, ID= göğüs kafesinin internal apı.

2.2. ETYOLOJİ

Çocukluk ağında kalp yetmezliği etyolojisi yaşa bağlı olarak prenatal dönemden adolesan döneme kadar değişkenlik gösterir.

2.2.1. Fetal dönem

Prenatal tarama programlarının son yıllarda hızla gelişmesiyle perinatal asfiksi vakaları azalmıştır. Bu tür vakalarda nörolojik komplikasyonlar, özellikle nöbet öyküsü daha ön plandadır, ancak düşük Apgar skoru ile doğan bebekler miyokard disfonksiyonu veya kapak yetmezlikleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir. İntrauterin dönemde taşiaritmiler, tam AV blok, atriyoventriküler ve semilunar kapak yetersizlikleri, 'foramen ovale'nin erken kapanması, büyük arteriyovenöz fistüller,

doğumsal kardiyomiyopati, endokardiyal fibroelastosis, glikojen depo hastalığı ve şiddetli anemiye neden olan durumlar (Rh uygunsuzluğu, talasemi sendromları, ikizden ikize transfüzyon) fetal kalp yetmezliğine neden olabilirler.

2.2.2. 1.gün

Doğumdaki yüksek pulmoner vasküler direnç sağ ventrikül basıncını yükselterek trikuspit kapakta regurgitasyona sebep olabilir. Yenidoğanın sistemik problemleri kalp debisini doğrudan etkilemektedir. Hipoglisemi ve hipokalsemi gibi elektrolit dengesizlikleri, sepsis ve asfiksi varlığı miyokard fonksiyonunu bozar. Kan viskozitesinin yüksek olması (hematokrit > %65) vasküler direnci artırabilir. Çeşitli nedenlere bağlı gelişen anemi yüksek debili kalp yetmezliğine neden olabilir. Yapısal anomaliler arasında en sık trikuspit ve pulmoner kapağın yetmezliği görülür. Pulmoner kapakta anatomik darlık yoksa pulmoner vasküler direnç düştükçe klinik bulgular gerileyeceğinden tedavi konservatif olmalıdır. Sistemik arteriovenöz fistüller ise doğumdan 12-24 saat sonra semptom verir. En sık karaciğer ve beyinde oluşurlar, fistül üzerinden tril alınabilir. Supraventriküler taşikardi ve atrioventriküler blok gibi ritm bozuklukları yenidoğan döneminde kalp yetmezliğine neden olabilir. Maternal geçiş ile ya da neonatal dönemde kazanılmış viral enfeksiyonlar da (sitomegalovirus-entero virus-herpes virus) miyokard dokusunda enflamasyona yol açabilir. hepatit veya ensefalit tablosu eşlik edebilir.

2.2.3. 1.hafta

Aort koarktasyonu. aortik ark 'interruption', aort veya pulmoner kapak darlığı, obstrüksiyonlu total anormal venöz dönüş (TAPVD), aberan sol koroner arter ve hipoplazik sol ventriküle bağlı gelişen kalp yetmezliği bulguları duktus arteriosusun kapanması ile birlikte ilk bir hafta içinde belirmektedir. Cerrahi düzeltmeye gidene kadar prostaglandin infüzyonu yapılmalıdır. Total anormal pulmoner venöz dönüş akciğerde konjesyona yol açtığından yenidoğanda akciğer parankim hastalığı gibi değerlendirilebilir. Duktus arteriosusun açık kalması pulmoner vasküler direnç düştükçe sürekli soldan sağa şanta yol açarak, rezervi düşük olan miyokardı yorabilir. Endokrinolojik nedenlerden hipertiroidizm ilk bir hafta içinde bulgu verir, sıklıkla annede de hipertiroidi öyküsü mevcuttur. Konjenital adrenal hiperplazi akut

kardiovasküler kollapsa yol açabilir. Diabetik anne bebeklerinde hipoglisemiye bağlı kardiyomegali, hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişebilir. Hipoglisemi, hipokalsemi, sepsis, miyokardit, böbrek yetmezliği ve sistemik hipertansiyon ilk hafta içinde kalp yetmezliğine neden olurlar.

2.2.4. Prematüre

Prematüreye ait problemler de kalp yetmezliğine neden olabilir: duktus arteriosus açıklığı, VSD, uygunsuz sıvı yüklenmesi ve bronkopulmoner displazi bu hastalıklardan bazılarıdır.

2.2.5. Süt çocuğu

Soldan sağa şanta neden olan ventriküler septal defekt, atriyoventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus, trunkus arteriozus, aorto-pulmoner pencere veya tek ventrikül gibi yapısal bozukluklar pulmoner vasküler yapının değişmesi ve kan viskozitesinin azalması nedeniyle ilk iki ay içersinde bulgu verirler. Tablo 7’de yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kalp yetmezliğine yol açan hastalıklar belirtilmiştir.

Kardiyomiyopati, kardiyak disfonksiyona yol açan miyokardın hastalığıdır. Dilate, hipertrofik, restriktif kardiyomiyopati, sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi olarak gruplandırılır (7). çocukluk döneminde en sık dilate kardiyomiyopati görülmektedir, sol veya her iki ventrikülde dilatasyon vardır ve kontraktilite azalmıştır. İdiopatik, familyal, viral, toksik veya immün nedenli olabilir.

Depo hastalıkları da özellikle süt çocukluğu döneminde kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Glikojen depo hastalıklarından Pompe hastalığı ventriküler hipertrofiye ve kalp yetmezliğine yol açar. İlk bir yıl içinde konjestif kalp yetmezliği ve siyanozla başvuran olgularda prognoz kötüdür.

Tablo 7. Yenidoğan ve Süt Çocuğu Döneminde Kalp Yetmezliği Nedenleri

<i>Yenidoğan</i>	<i>Süt çocuğu</i>
Hipoplastik sol kalp sendromu	Kardiyomiyopati
Büyük arterlerin transpozisyonu	Miyokardit
Geniş ventriküler septal defekt	Pompe hastalığı
Geniş patent trunkus arteriozus (premature)	Sistemik hipertansiyon
Atrioventriküler septal defekt	Adrenal yetmezlik
Obstrüktif tip total anormal venöz dönüş (TAPVD)	Hipertiroidizm / Hipotiroidizm
Pulmoner atrezi	AV septal defekt
Tek ventrikül	Trunkus arteriosus
Geniş sistemik AV fistül	Geniş PDA
Ağır trikuspit yetmezlik	Non obstrüktif TAPVD
Kritik aort stenozu	Büyük arterlerin transpozisyonu (VSD+)
Kritik pulmoner stenoz	Sistemik AV fistül
	Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anormalisi
	Akciğer hastalıkları
	Üst solunum yolu obstrüksiyonu

2.2.6. Çocukluk ve adölesan dönemi

Çocukluk dönemi sonrası ve adölesan döneminde primer kalp yetmezliği nadirdir, sıklıkla düzeltilmemiş doğumsal kalp hastalıklarında veya post-operatif dönemin sekeli olarak ortaya çıkar. Bu olgular Tablo-8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Çocukluk ve Adölesan Döneminde Kalp Yetmezliği Nedenleri

Ameliyat Edilmemiş Doğumsal Kalp Hastalıkları:	Aort yetmezliği Atrioventriküler kapak yetmezliği Taşıaritmiler Eisenmenger Sendromu Pulmoner darlık Ebstein anomalisi
Post Operatif Dönemde Gelişen Olgular:	Residüel soldan sağa büyük şantlar Rekürren ventriküler septal defekt Aort yetmezliği Mitral yetmezliği Prostetik kapak disfonksiyonu Miyokard iskemisi Fontan operasyonu
Kazanılmış Kalp Hastalıkları:	İnfektif endokardit Akut romatizmal ateş Kollajen doku hastalıkları Diğer sistemik hastalıklar: Sepsis Kawasaki hastalığı Tiroid hastalıkları Akut ve kronik renal hastalıklar Şiddetli hipertansiyon Nöromusküler hastalıklar Kronik akciğer hastalıkları Kalıtsal hastalıklar: Marfan Sendromu Hurler Sendromu Noonan sendromu Pulmoner hipertansiyon: Primer Kronik akciğer hastalığına ikincil

Sistemik hastalıklar kalp kapaklarını, kalbin diğer tabakalarını ve iletim sistemini etkileyebilir (8). Bağ dokusu hastalıklarından sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, skleroderma, polimiyozit, Kawasaki hastalığı sıklıkla kardiyak tutulumu neden olurlar (Tablo 9). Marfan sendromlu olguların yarısında ikinci dekatta kardiovasküler tutulum gerçekleşir. Mitral yetmezlik en sık görülen bulgudur.

Tablo 9. Bağ Dokusu Hastalıklarında Kalp Bulguları

Perikardit

Miyokardit

Endokard ve/veya kapak tutulumu

İletim sistemi bozuklukları

Pulmoner hipertansiyon

Ülkemizde sık görülen talasemi sendromlarında kronik hastalık anemisi, kronik hemoliz ve transfüzyonlara bağlı olarak kardiyomiyopati ve/veya kalp yetmezliği gelişmektedir. Demir yüklenmesi kalpte fonksiyon bozukluğuna yol aarak dilate veya restriktif kardiyomiyopatiye neden olur. Kalp yetersizliği ve aritmiler en sık ölüm nedenidir.

2.3. KALP YETMEZLİğİ TEDAVİSİ

Kalp yetmezliğinin yol aatığı klinik tabloyu düzeltirken primer hastalık da giderilmeye çalışılmalıdır. Tedavisi acildir:

- **Yatak istirahati ile** hastanın aktivitesi kısıtlanabilir.
- Özellikle infant döneminde beslenmede güçlük nedeni ile günlük kalori alımı azalacağından artmış metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde besin içeriği zenginleştirilmelidir. Emme güçlüğü olan küçük bebekler nasogastrik tüp ile beslenebilirler.
- Baş ve göğüsün yüksekte tutulması ile pulmoner konjesyon azaltılmalıdır.
- Oksijen tedavisi gözardı edilmemelidir.

2.3.1 Digital glikozitleri

Yirminci yüzyılın başlarından beri digital glikozitlerin kalp yetmezliğinde faydalı olduğu bilinmektedir. 1920’li yıllarda fonksiyonu azalmış miyokardda inotropik etkisinin olduğu belirlenmiştir. Digoksin klinikte en çok kullanılan glikozittir. Sarkolemanın Na-K ATP’az enzimini inhibe ederek intraselüler Ca^{++} miktarını yükseltir ve kontraktiletiyi artar. Ayrıca sempatik blokaj yaparak taşikardi ve

terlemeyi azaltır (9,10,11). Digoksinin teropatik düzeydeki etkileri ve farmakokinetiği sırasıyla Tablo-10 ve 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10. Digoksin: Etkileri

◆ **Hemodinamik etkileri:**

Kontraktiliteyi artırır (pozitif inotrop), sistol süresini kısaltır.

Kardiyak debi artar.

Kalp tonusunu artırır.

Kalbin diyastolik hacmini azaltır.

Pulmoner kapiller ‘wedge’ basıncı ve sistemik vasküler direnç düşer.

◆ **Nörohormonal etkileri:**

Vagomimetik etki gösterir.

Renin-angiotensin kaskadını inhibe eder.

Serum norepinefrin düzeyini düşürür.

Yüksek dozda santral semptomimetik etkiyi artırır.

ANP ve BNP salınımını artırır.

◆ **Elektrofizyolojik etkiler:**

Sinoatrial düğüm: Otomatisiteyi azaltır.

Vagal tonusu arttırarak atış hızını azaltır. (negatif kronotrop)

Atrium: Refraktör periyodu azaltır.

AV düğüm: Refraktör periyodu uzatır.

İletimi geciktirir (negatif dromotrop).

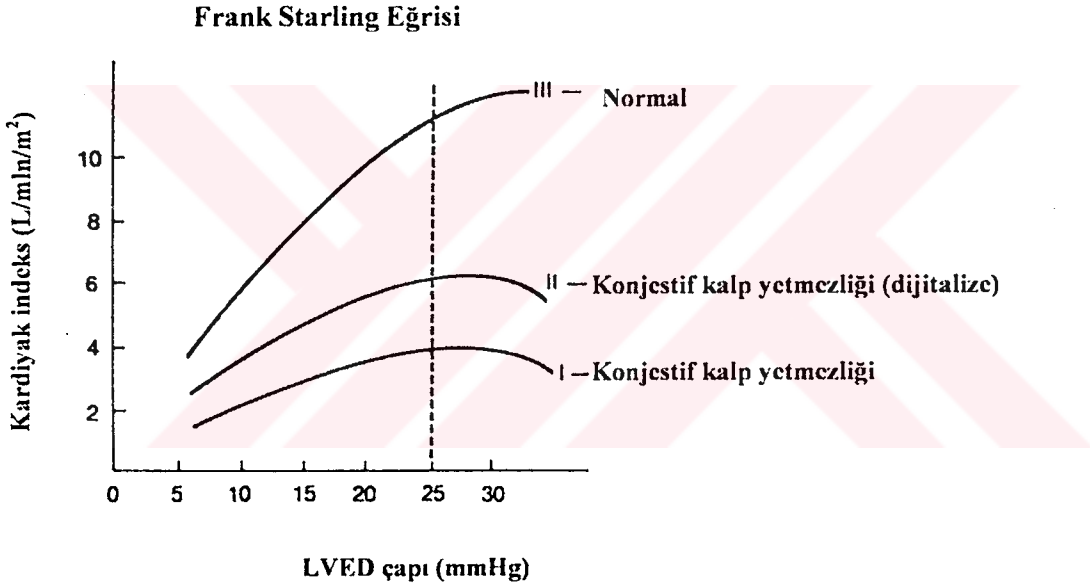
Purkinje lifi: Otomatisiteyi arttırır, ektopik odaklar etkinlik kazanabilir.

Tablo 11. Digoksin Farmakokinetiği:

Form	Biyoyararlanım (%)	Etkinin başlama süresi	Maksimum etki süresi
Tablet	60-80	0.5-2 sa	2-6 sa
Damla	90-100	0.5-2 sa	2-6 sa
*Kapsül	90-100	0.5-2 sa	2-6 sa
Enjeksiyon (i.v.)	100	5-30 dakika	1-4 sa

* Kapsül formu ülkemizde bulunmamaktadır.

Şekil 2’de digoksinin kardiyak indekse etkisi şematize edilmiştir.



Şekil-2. Digoksinin Kalp İndeksine Etkisi: Frank-Starling kanununa göre, diyastol sırasında kalp ne kadar fazla dolarsa sistolde o kadar fazla kan büyük arterlere pompalanır. Kalp yetmezliğinde bu mekanizma bozulmuştur. Digoksin gibi inotrop ajanlar kontraktiliteyi artırarak kardiyak debiyi yükseltirler. LVED çapı= sol ventrikül diyastol sonu çapı.

Digoksin tedavisi esnasında kan düzeyi monitorize edilmelidir. Serum digoksin düzeyi ilaç alınmadan hemen önce ya da alındıktan 6 saat sonra bakılmalıdır. 2 ng/ml üzerindeki serum düzeyi tedavi etkinliği için gereklidir. 4 ng/ml üzerinde toksik etkiler görülmeye başlanır. Digoksin entoksikasyonu birçok sistemi etkiler, ancak ileti sistemine olan etkileri hayatı tehdit edebilir (11). Digoksin entoksikasyonunda görülen bulgular Tablo 12’de sıralanmıştır.

2.3.2. Diüretikler

Nefronların belirli segmentlerinde reabsorbsiyonu inhibe ederek su ve tuz kaybını arttırlar. Hipervolemiyi düzelterip kalbin önyükünü azaltırlar. Böylece vasküler konjesyon azalır ve solunum güçlüğü düzelir. En sık kullanılan diüretikler 'loop' diüretikleridir. Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki Cl-Na-K aktif ko-transportunu inhibe ederler. Aynı zamanda renal prostaglandinlerin aktivasyonunu sağlayarak renal akımı arttırlar, renal vasküler direnci düşürürler, artmış renin salınımını azaltırlar. Diüretik tedavisi sırasında elektrolit düzeyleri yakın takip edilmelidir.

'Loop' diüretiklerinden başka potasyum tutucu diüretikler de (spironolakton) tercih edilebilir. Toplayıcı tübüllerin kortikal bölümlerine etki ederek sodyum reabsorbsiyonunu azaltırlar. Sözü edilen yerlerde elektriksel potansiyeli düşürerek, potasyum ve H^+ salgılanmasını azaltırlar. Hipokalemiye neden olmadıklarından digoksin kullanan hastalarda tercih edilirler.

Tablo 12. Digoksin Entoksikasyonunda Görülen Bulgular

Kardiyovasküler sistem:

Artmış otomasite:

- Prematür ventriküler depolarizasyon
- Akselere nodal ritm
- Unifokal veya multifokal ventriküler bigemine atımlar
- Ventriküler taşikardi/fibrilasyon

Efektif refraktör peryodun azalması:

- Asistol / sinoatrial blok
- Wenckebach tipi blok
- Multifokal veya paroksizmal atrial taşikardi

Gastrointestinal sistem:

- Bulantı-kusma
- İştahsızlık
- Karın ağrısı-ishal
- İntestinal iskemi

Santral sinir sistemi:

- Görme bozuklukları (sarı-yeşil görme)
- Başağrısı
- Halsizlik
- Anksiyete-depresyon-deliryum-halüsinasyon

Diğer:

- Jinekoma
 - Trombositopeni
 - Hiperkalemi
-

2.3.3. Artyükü azaltan ajanlar

Periferik damar direncini azaltarak kalbin artyükünü azaltırlar, böylece kalbin debisi artar. Venöz konjesyonda azalma sağlarlar. Genelde ağır aort veya mitral yetmezliği ile kardiyomiyopati olgularında kullanılırlar. Vazodilatör olarak en çok kaptopril ve enapril tercih edilir. Ağır vakalarda intravenöz olarak nitroprussid tercih edilebilir. Nitroprussid ışığa duyarlıdır ve siyanid toksisitesine neden olabilir. Kaptopril kullanan hastalarda ise proteinüri gelişebilir ve öksürüğe neden olabilir.

2.3.4. İnotrop ajanlar

Miyokarda α_1 ve β_1 reseptörleri üzerinden etki ederek pozitif inotropik etki yaparlar. Dopamin, dopaminerjik reseptörler üzerinden renal vazodilatasyon ve diürezi sağlar, kronotropik ve aritmojenik etkisi daha az olduğundan tercih edilir. 2-10 mikrogram/kg/dakika dozunda verilmelidir, 15 mikrogram/kg/dakikanın üzerine çıkılırsa α -adrenerjik etki ile pulmoner vazokonstriksiyona neden olabilir. Dopaminin yüksek dozda oluşan vazokonstriksiyon etkisinden korunmak için dobutamin eklenebilir, selektif olarak β -reseptörlerini aktive ettiğinden miyokard kontraktilitesini artırır, aynı zaman da artyükü azaltır. Her iki ajanında yarılanma ömrü kısa olduğundan intravenöz infüzyonla verilmelidir.

2.3.5. Fosfodiesteraz inhibitörleri

Fosfodiesteraz III enzimini inhibe ederek siklik AMP düzeyini artırır. Vazodilatör ve güçlü pozitif inotrop etkileri vardır. Dijital alan hastalarda pozitif inotrop etkiyi artırır. Hücre içinde Ca^{++} düzeyini yükseltirler, bu etki kısmen siklik AMP düzeyinin yükselmesi, kısmen de Ca^{++} girişinin artırılmasına bağlıdır. Dijital, diüretik ve vazodilatörlere bağlı akut kalp yetmezliği tedavisinde intravenöz olarak verilir. Amrinon ve milrinon bu gruptaki ilaçlardır, ülkemizde bulunmamaktadır.

2.3.6. Karvedilol

Erişkinlerde semptomatik kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan karvedilol, çocuklarda standart tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılmaya başlanmıştır. α ve β blokör etkisinin yanında vazodilatör etkisi de vardır. Nörohümorale mekanizmaların neden olduğu sekonder organ hasarını engellemektedir. β blokör

etkisi nedeniyle akut kalp yetmezliğine neden olabilir. Yapılan bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği nedeni ile izlenen ve standart tedaviye yanıtı 15 çocuğa karvedilol tedavisi uygulandığında ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme ve klinik bulguların şiddetinde gerileme olduğu görülmüştür (2). Ayrıca karvedilol tedavisinin kalp transplantına verilecek hasta sayısını azalttığı bilinmektedir (12). Serum digoksin düzeyini arttırdığından digoksin dozu azaltılmalıdır. Yarılanma ömrünün sağlıklı erişkinlere göre çocuklarda %50 daha kısadır, karaciğer volümünün rölatif olarak daha fazla olması eliminasyonunu hızlandırmıştır.

2.3.7. Nesiritid

Sentetik BNP (nesiritid) kullanımı ile ilgili sınırlı fakat umut verici çalışmalar yayınlanmıştır (13,14). Sindirim sisteminde yıkıldığından oral kullanım yerine intravenöz infüzyon ya da subkutan olarak kullanılmaktadır. BNP uygulandıktan sonra plazma BNP ve cGMP düzeylerinin hızla arttığı, natriürez ve diürezin gerçekleştiği görülmüştür. Periferik vazodilatasyon ve sistolik kan basıncının düşmesi kalp debisini arttırmaktadır. Bilinen diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kanlanmasını azaltmadıklarından renin-anjiyotensin ve aldosteron sistemi aktive olmamaktadır. BNP'nin sempatoinhibitör etkisi ile plazma norepinefrin düzeyi yükselmemekte, kalp atım hızı değişmemektedir.

2.3.8. Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelinler (ET) damar endotelinden salınan ve damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik rolü olan peptitlerdir. Bilinen 3 tip endotelin vardır: ET-1, ET-2 ve ET-3. Endotelin-1 fizyopatolojik etkileri en çok bilinen peptittir, 21 aminoasit içerir. Kardiyovasküler sisteme ait birçok hastalıkta (esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz, restenoz, kalp yetmezliği, koroner vazospazm, MI, pulmoner hipertansiyon) ve böbrek yetmezliğinde plazma düzeyinin arttığı bilinmektedir. Endotelin etkisine aracılık eden iki tip reseptör bulunur: endotelin A (ET_A) ve endotelin B (ET_B). ET_A damar düz kası ve endotelde bulunur, vazokonstriksiyonu sağlar; ET_B endotelde bulunur, vazodilatasyonu sağlayarak dengeyi kurar. Patolojik durumlarda vazokonstriktör etki dominanttır. Vazokonstriktör etkisinin yanında damar düz kası proliferasyonu, vasküler fibrozis, miyokardda

fibrozis ve mitojenik aktivitesinin olduğu bilinmektedir. Etkisini reseptör düzeyinde bloke eden ET_A ve ET_B reseptör antagonisti (Bosentan) ilk kez pulmoner hipertansiyon olgularında kullanılmıştır. Ciddi kalp yetmezliği semptomları olan erişkin hastaların bosentan tedavisi ile semptomlarının şiddetinin azaldığı ve klinik seyrin kötüleşmesini engellediği bildirilmiştir (15). En önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir, karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak takip edilmelidir.

2.3.9. Mekanik destek

Biventriküler kalıcı kalp pili, ventriküler asist cihazları, aortik balon uygulamaları veya ECMO (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu) nadiren uygulanan yöntemlerdir.

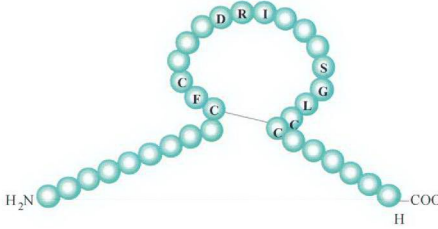
2.4. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ TANISINDA YENİ GELİŞMELER

2.4.1. Tarihçe

Kalp yetmezliğinin tanısı ve tedavi izleminde klinik bulgular ve klasik laboratuvar yöntemlerinin yanında nörohüморal ajanların yeri son yıllarda giderek artmıştır. Endotelin-1, epinefrin, renin ve aldosteron gibi ajanların hemodinamik değişiklikleri kompanse etmek için yükseldiği bilinmektedir; ancak bu ajanların hiçbiri kalp yetmezliğine spesifik ve sensitif değildir, sıvı yüklenmesinin olduğu her durumda artabilirler ve dolaşımda stabil halde bulunmazlar. 1950'li yılların ortalarında atriyal endokard hücrelerinde endokrin salgı yapan yapıların varlığı gösterilmiş, böylelikle kalbin de endokrin organ olarak fonksiyon gördüğü ortaya atılmıştır (16). 1980'den sonra atrium ve ventrikül miyositlerinden salınan iki tip polipeptit keşfedilmiştir. Natriüretik peptit ailesi olarak bilinen bu grupta şimdi dört ayrı polipeptit bilinmektedir.

2.4.2. Natriüretik polipeptit ailesi

Natriüretik polipeptit ailesinin her üyesinin 17 aminoasidi ortaktır. Genetik özellikleri farklı, yapısal özellikleri benzer olan bu grubun her üyesi disülfid bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir (Resim-2).



Resim 2: Natriüretik Peptitlerin Ortak Moleküler Yapısı (yüzük yapı)

Atrial natriüretik peptit (ANP) keşfedilen ilk polipeptittir, fizyolojik etkileri açısından 'brain' natriüretik peptite (BNP) en yakın olan hormondur. Aynı genler tarafından kodlanırlar, ancak sekansları birbirine homologtur (17). C tipi natriüretik peptit (CNP) vasküler endotelden salgınır, major görevi lokal vazodilatasyondur. Urodilatin ilk kez yılan venomundan ekstre edilmiştir, memeli organizmaların böbreklerinden salgınır ve kalp yetmezliği vakalarında yükseldiği bilinmektedir. Urodilatin ve CNP vazodilatör ajanlar olarak bilinir. Natriüretik peptitlerin antimitojenik özelliklerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon ve anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen vakalarda damar duvar yapısını modüle edebileceği bildirilmiştir (18). Tablo-13'de polipeptit hormonların özellikleri sunulmuştur (19).

Tablo-13: Natriüretik Polipeptitlerin Özellikleri

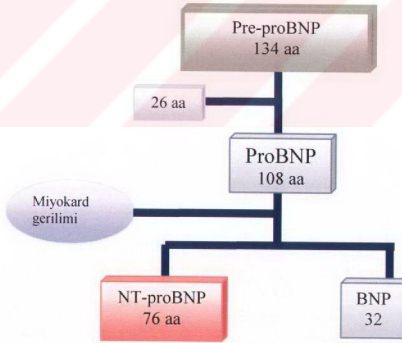
ANP	28 aa	Atrium/ventrikül (30:1)
BNP	32 aa	Atrium/ventrikül (3:1)
CNP	53-22aa	Vasküler endotel
Urodilatin	38 aa	Renal vasküler endotel

2.4.3. ANP

ANP'nin sağlıklı insanlarda atriumda, kalp yetmezliği olgularında ventrikülde de sentezlenip salgılır (19,20). Salınımını uyaran en önemli faktör atrial duvar gerilimidir. Prekürsör hormonu Pro-ANP'dir. Transmembranöz serin proteaz adlı enzim Pro-ANP'yi NT-proANP ve ANP'ye parçalar.

2.4.4. BNP

BNP, ANP'ye göre çok az depo edilir. Ventrikül duvar gerilimi arttığında hızla dolaşıma geçer. Bu yüzden kalp yetmezliğinde BNP diğer polipeptitlere göre daha sensitiftir, sağlıklı insanların serumlarında da tespit edilmiştir (21). BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun kısa kolunun distal kısmındadır, 2 intron ve 3 ektron içermektedir. 'AUUUAA' sekansının tekrarı mRNA'nın stabil kalmamasına neden olur. BNP'yi kodlayan mRNA'nın yıkımının hızlı olması BNP'nin patlamalar halinde hızlı salınımına yol açar. Pro-BNP depolanan prekürsör hormondur. Ventrikül duvar geriliminin artması pro-BNP'yi NT-proBNP ve BNP'ye parçalar (Resim-3). ProBNP'yi NT-proBNP ve BNP'ye yıkan enzim membran bağımlı serin proteazdır.



Resim 3. BNP sentez-salınımı: Pre-proBNP miyositte depolanan prekürsör polipeptittir. N-terminal kısmından 26 aminoasit ayrılıp ProBNP'yi oluşturur. ProBNP miyositte sirkülasyona geçerken NT-proBNP ve BNP'ye ayrılır.

2.4.5. BNP: fizyolojik etkileri

BNP salınımını uyaran en önemli faktör atrium ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir (22). İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. ANP'ye göre granüllerde depolanması daha azdır. Potent natriüretik, diüretik ve vazorelaksan peptit olarak bilinir (23). Fizyolojik etkileri Tablo-14'te sıralanmıştır.Yapılan bir çalışmada in vivo olarak sol ventrikül basıncı artırıldığında ilk bir saat içinde BNP'yi kodlayan mRNA sentezinin arttığı görülmüştür. BNP'nin salınımının hızlı olmasının nedeni DNA yapısındaki zengin adenin ve timin (AT) bazlarının mRNA'yı destabilize etmesidir (24). ANP'de bu moleküler yapı görülmediğinden miyokard gerilimine cevabı yavaş olmaktadır.

Tablo 14. BNP: Fizyolojik Etkileri

Glomerular filtrasyon hızını artırır.
Natriürez-diürez
Hipotansiyon
Düz kas relaksasyonu
Renin ve aldosteron sekresyonu inhibisyonu (medüller toplayıcı tübül üzerinden)
Otonomik sinir sistemi regulasyonu (servikal ganglionlarda reseptörü olduğu bildirilmiştir.)
Düz kas proliferasyonunu ve miyokardda fibrozisi engeller.
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu engeller, trombozu azaltır.
Koroner arter spazmını önler.
'Cor pulmonale' olgularında pulmoner vazodilatasyon sağlar.

2.4.6. NT-proBNP

ProBNP serin proteaz adlı enzimle NT-proBNP ve BNP'ye parçalanır. NT-proBNP fizyolojik olarak inaktiftir. Sağlıklı insanlarda plazmada çok düşük miktarda bulunur, sirkadien ritmi minimaldir (25). BNP ve NT-proBNP birbirinden birtakım özellikler ile ayrılır (Tablo 15).

Tablo 15: BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler

<u>Özellik</u>	<u>BNP</u>	<u>NT-proBNP</u>
Moleküler ağırlık	3.5 kd*	8.5 kd
Yarılanma ömrü	20 dakika	120 dakika
Klerens	reseptör- NEP	böbrekten atılım
Yaşla artış	+	++++
'Cut-off' değeri* **	100 pg/ml	125 pg/ml (< 75 yaş)

*kilodalton

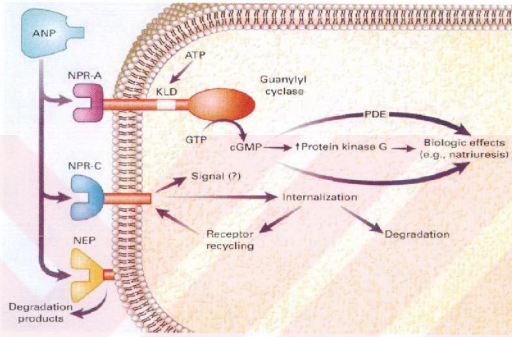
** Erişkinler için maksimum normal değer

NT-proBNP ve BNP'yi karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. NT-proBNP daha az klerens reseptörüne sahip olduğundan yarılanma ömrü daha fazladır (26). Düzeyi serum örneği alındığı andaki şartlardan (pozisyon ve egzersiz gibi) daha az etkilenmektedir (26,27). NT-proBNP düzeyi yaşla birlikte artar (28-31). Doğumdan ilk otuz güne kadar sağlıklı yenidoğanların serum NT-proBNP düzeyleri ölçüldüğünde ilk iki günde belirgin ve hızlı artış olduğu tespit edilmiştir (27). Doğumdan sonra ventriküler volüm ve basıncın artması BNP salınımını uyarmaktadır. Yaşla birlikte NT-proBNP düzeyinin artması artmış ventriküler kitleye, azalmış renal klerense bağlanmıştır (29). Kadınlarda düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29,30,32). ANP ve BNP'nin prekürsörlerine göre daha kısa yarılanma ömrüne sahip olduğu ve plazma düzeylerinin daha az olduğu bilinmektedir (33).

2.4.7. Eliminasyon

Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B) denilen iki reseptör üzerinden yapar. NPR-C eliminasyondan sorumludur. A ve B tipi reseptörler transmembranöz proteinlerdir (13,34). Guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır; cGMP'nin güçlü vazodilatör etkisi vardır. Natriüretik peptit reseptör C (NPR-C) klerens reseptörüdür, hem fosfotidil-inositol-fosfat (aktivasyon) hem de guanilat siklaz kaskadı (inhibisyon) üzerinden fonksiyon görürler (Resim-4). Her üç tip reseptör böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve

santral sinir sisteminde bulunur. BNP'nin NPR-C tipi reseptöre afinitesi düşüktür, yarılanma ömrü ANP'ye göre daha uzundur. NPR-C tipi klerens reseptörlerinden başka nötral endopeptidaz denilen transmembranöz yerleşimli enzimler yüzük yapının disülfid bağına kırarak aktivitesini bozar (17). NT-proBNP nötral endopeptidazlar tarafından yıkılamaz. Bu yüzden enzim inhibisyonu yapan ilaç kullananlarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir.



Resim 4: ANP'nin reseptör düzeyinde etki mekanizması: NPR-A guanil siklazı aktive ederek GTP'den GMP açığa çıkartır; dokularda cGMP bağımlı protein kinaz aktive olarak natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinin temel mekanizmasını oluşturur. NPR-C, guanil siklazı inhibe ederken, fosfotidil inositol kaskadını aktive eder. NEP direkt olarak disülfid bağlarını açarak natriüretik peptitleri inaktive eder. GTP: guanozin trifosfat, cGMP: siklik guanozin monofosfat, NEP: nötral endopeptidaz.

2.4.8. BNP: klinikteki yeri

BNP, klinik uygulamalarda kalp yetmezliği dışında çeşitli durumlarda da kullanılmaktadır (13). Kalp yetmezliğindeki yeri ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Klinikte kullanım:

Kalp yetmezliği tanısı - izlemi - prognozu

Sol ventrikül disfonksiyonu

Miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu - prognozu (erişkin)

Sağ ventrikül disfonksiyonu

Pulmoner hipertansiyon izlemi

Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu

Tedavi amaçlı

Koch ve arkadaşları normal BNP değerlerinin yaş ve cinsiyete bağlı değişimini araştırdıklarında yenidoğan döneminde en yüksek seviyede olduğu, ilk bir haftadan sonra dramatik olarak düştüğünü görmüşlerdir (35). Ayrıca hayatın ikinci dekadından sonra kadınlarda düzeyinin daha yükse olduğunu bilindiğinden östrojenle ilgisi olabileceği tartışılmıştır. Puberte sonrası değerlerin prepubertal değerlere göre daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. Bir çalışmada fetal sirkulasyondan neonatal sirkulasyona geçiş sürecine bağlı olarak BNP düzeyinin ilk 3 ay en yüksek düzeyde olduğu, daha sonra erişkin düzeye düştüğü bildirilmiştir (36). Tablo-16'da kalp yetmezliği dışında BNP'yi yükselten nedenler sıralanmıştır (37,38). Akut pulmoner ödem, akut mitral regürjitasyon, mitral darlıkta sol ventriküle gelen kan akımı azaldığı için BNP düzeyi beklenenden düşük olabilir.

Tablo 16. BNP Düzeyini Arttıran Diğer Nedenler

Miyokardit	Böbrek yetmezliği
Akut pulmoner sendrom	Asit-siroz
Primer pulmoner hipertansiyon	Primer hiperaldosteronizm
Cor pulmonale	Cushing hastalığı
Aritmojenik sağ ventrikül displazisi	Cinsiyet
Atrial fibrilasyon	İlerlemiş yaş
Aort darlığı	Paraneoplastik sendromlar
Mitral darlık	

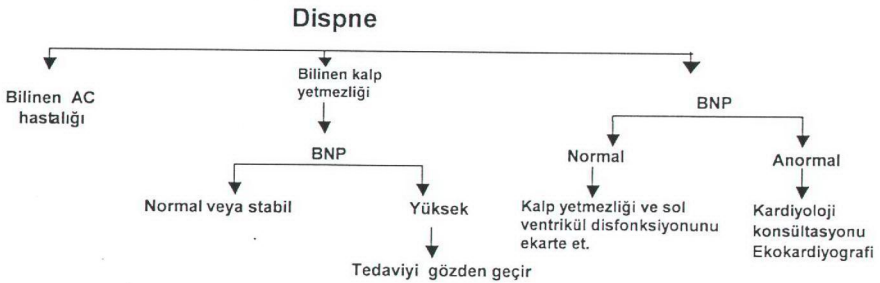
2.6. KALP YETMEZLİĞİNDE BNP KULLANIMI

Literatüre bakıldığında daha çok erişkinlerde olmak üzere BNP'nin kalp yetmezliği tanısı ve tedavi izlemi ile ilgili birçok çalışma görülmektedir. Acil servise kalp yetmezliği bulguları ile başvuran hastalarda doğru teşhis için hızlı ve ucuz bir yöntem olarak serumda BNP ölçümü birçok merkezde kullanılmaktadır. Özellikle çocuklarda kalp yetmezliği semptomlarının özgül olmadığı düşünülürse BNP

ölçümünün hekim ve hastaya zaman kazandıracağı açıktır. Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği nedeni ile refere edilen hastaların ancak %25-50'sinde kalp yetmezliği saptanmıştır (39). Bu demektir ki hastaların %50'sinden fazlası kalp yetmezliği gibi tedavi edilmekte ve sonuç alınamamaktadır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada acil servislerde kalp yetmezliğinin %12 oranında yanlış teşhis edildiği gösterilmiştir (40). Serum BNP düzeyi ölçülerek hangi hastaların refere edileceği ya da ekokardiyografi gibi tecrübe gerektiren yöntemlere ne zaman başvurulacağı konusunda karar vermek daha kolay olacaktır (41). Yine erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada NT-proBNP düzeyinin kalp yetmezliği tanısı için %99 gibi yüksek negatif prediktif değere sahip olduğunu, böylelikle kalp yetmezliği olmayan olguların kolaylıkla dışlanabileceği bildirilmiştir (42). Acil servise solunum sıkıntısı ile başvuran 51 infant ve çocuk incelendiğinde; pnömoni, bronşiolit ve astım gibi primer respiratuar hastalığı olan çocuklarda ölçülen serum BNP düzeyi, konjestif kalp yetmezliğine bağlı solunum sıkıntısı olanlara göre düşük saptanmıştır (43). Bulguları çok benzer, fakat tedavisi oldukça farklı olan bu iki klinik tablo hızlı ve noninvazif bir yöntem olan serumda BNP ölçümü ile kolaylıkla ayırt edilebilir. BNP ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda NT-proBNP'nin kalp yetmezliğinde daha fazla yükseldiği, BNP'ye göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (44). NYHA klasifikasyonuna göre sınıflandırılan erişkin hastaların BNP ve NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında evre arttıkça NT-proBNP düzeyindeki artışın BNP'ye göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (45). Kalp yetmezliği nedeni ile takip edilen erişkin hastalarda, yatırılarak izlenen veya eksitus olan olguların NT-proBNP düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (46). Prognoz ve klinik izlemde NT-proBNP'nin iyi bir indikatör olduğu açıktır. Sol ventrikül disfonksiyonu ile NT-proBNP düzeyi arasında doğru orantılı bir korelasyon vardır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altına düşmüş hastalar ile %40'ın üzerinde olanlar karşılaştırıldığında NT-proBNP ve BNP düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (47). Yaşları 1 ay ile 14 yıl arasında değişen 31 çocuk hasta Ross skoru ile evrelendirilmiş ve evre yükseldikçe NT-proBNP düzeyinin arttığı, ejeksiyon fraksiyonu ile arasında ters orantılı bir korelasyon olduğu görülmüştür (48). Çocuklarda NT-proBNP düzeyinin yaşla

birlikte fazla değişkenlik göstermediği bilinmektedir. Tedavide kullanılan digoksin, beta-blokör veya ACE inhibitörlerinin natriüretik peptit düzeylerini değiştirebileceği bilinmektedir; ancak yapılan çalışmalarda belirtilen tedavileri alan hastaların serumlarında NT-proBNP tespit edilebilmiştir (48). Sol ventrikül fonksiyonu bilinmeyen 200 hasta BNP ile tarandığında ventrikül disfonksiyonu olmayanlarda BNP düzeyi düşük, sistolik veya diyastolik disfonksiyonu olanlarda yüksek bulunmuştur (49). Ayrıca bir çalışmada NT-proBNP düzeyinin ventrikül fonksiyonunun bozulmadan sistol ve diyastol sonu çaplarındaki artış ile orantılı olduğu gösterilmiştir (50). Kemoterapiye bağlı (doksorubisin) sol ventrikül disfonksiyonu gelişen olgularda da ANP ve BNP düzeyleri yükselmektedir (51).

BNP kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılabilir. Konjestif kalp yetmezliği olan yedi erişkin hastaya BNP infüzyonu (nesiritid) verilerek değişen parametrelere bakılmıştır. Pulmoner kapiller 'wedge' basıncının, sağ atrium basıncının ve sistemik vasküler resistansın düştüğü; kalp debisi indeksinin arttığı ve idrarda sodyum ve klor itrahını arttırdığı görülmüştür (52). NYHA sınıflamasına göre evre II ve III'te olan hastalara subkütan nesiritid uygulandığında natriürez ve diürezle birlikte klasik diüretiklerin aksine renin ve aldosteron düzeylerinin yükselmediği, kardiyak debinin arttığı ve sistolik kan basıncının düştüğü görülmüştür (14). Şekil-3'te BNP'nin klinikte kullanımı algoritması verilmiştir.



Şekil 3. BNP'nin Klinikte Kullanım Algoritması

MATERYAL ve METOD

Hasta grubu

Ağustos 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nde öykü, fizik muayene ve yapılan tetkikler ile (EKG, telekardiyografi, EKO) kalp yetmezliği tanısı almış 80 hastanın serumunda NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Çalışma öncesinde hastaların tümünün yaş, cinsiyet, başvuru yakınması, yakınmalarının sıklığı ve süreleri, fizik inceleme bulguları, telekardiyografi, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi sonuçları incelendi (Ek 2).

Farklı etyolojik nedenlerle kalp yetmezliği tanısı almış hastaların yaş ortalaması 4.1 ± 5.6 yıl idi. Hastaların 8'i sadece inotropik ajan (digoksin-dopamin-dobutamin), 5'i inotrop ve vazodilatör, 2'si inotrop ve diüretik, 1'i vazodilatör ve diüretik, 16'sı inotrop, diüretik ve vazodilatör ajan ile tedavi edilmekte idi. 45 hasta serum örneği alındığı dönemde kalp yetmezliğine yönelik tedavi almıyordu. Sistemik hastalığı olanlar primer hastalıklarına yönelik uygun tedavi almakta idi.

Klinik bulgular

Hastalar Ross klasifikasyonu kullanılarak gruplandırıldı. (Tablo 7. Ek-1). Terleme, takipne, dakikadaki solunum sayısı ve kalp hızı, solunum şekli (retraksiyon ve/veya dispne varlığı), hepatomegali varlığı değerlendirilerek hastalara 0, 1 veya 2 puan verildi, ≥ 1 puan alan hastalar semptomatik kabul edildi. Ross klasifikasyonundan aldıkları puana göre üç grup belirlendi. Grup 1'de 1-4 puan alan 36 hasta, grup 2'de 5-8 puan alan 15 hasta, grup 3'te 9-12 puan alan 29 hasta bulunmaktaydı. Puanlama yapılırken hastaların NT-proBNP düzeyleri bilinmiyordu.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi serum örneklerinin alındığı günde yapıldı (GE-Vingmed, Horten, Norveç). Ekokardiyografi bulguları ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş ve/veya Ross klasifikasyonuna göre semptomatik olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu

Kontrol grubunu oluşturan 54 çocukta komplike olmayan (hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, puberte bozuklukları, büyüme ve/veya gelişme geriliği, baş ağrısı, indirekt hiperbilluribinemi gibi) hastalıklar mevcuttu. Yaş ortalaması 2.9 ± 4.9 yıl idi. Yaş dağılımına göre 4 ayrı grup oluşturuldu: 25 hasta yenidoğan grubunda, 10 hasta süt çocuğu grubunda (1-24 ay) , 13 hasta çocukluk çağı (2-10 yaş) grubunda, 6 hasta adölesan grubunda idi. Rutin kan örnekleri sonucunda kardiyak, hepatik ve renal hastalık ile sıvı-elektrolit dengesizliği olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Serum örnekleri rutin kan tetkikleri planlandığı dönemde alındı. Etik komite tarafından onay alındı. Hasta ve kontrol grubundaki hastaların anne veya babalarından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

NT-proBNP ölçümü

Kan örnekleri steril vakumlu tüpe alındıktan hemen sonra santrifuj edilerek elde edilen serum plastik tüplerde -20°C 'de 4 ay süre ile donduruldu. Örnekler çalışılmadan önce çözündürülerek tekrar santrifuj edildi. ProBNP'nin N-terminal tarafındaki epitopu (1-21 aa ve 39-50 aa) tanıyan işaretli poliklonal antikorlarla ile 'sandwich' kompleksi oluşturularak elektrokemiluminesans yöntemi ile NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Bu işlem için Elecys 1010 (Roche Diagnostics, Almanya) sistemi kullanıldı.

İstatistik

Hasta ve çalışma grubuna ait veriler SPSS programı kullanılarak kayıtlı edildi. Tüm verilerin minimum, maksimum, ortanca ve ortalaması standart sapma değerleri ile gösterildi. NT-proBNP düzeyleri hasta ve kontrol grubunda 'student' t testi ile karşılaştırıldı. Yaş gruplarına göre NT-proBNP düzeyinin değişimi Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi ile, NT-proBNP'nin klinik skor ve EF ile arasındaki ilişkisi Pearson korelasyonu ile, Ross skoruna göre gruplanan hastaların NT-proBNP düzeyleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. 'Student t' testi ile eksitus olan hastalar ile olmayan hastaların NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda 80 hasta ve 54 sağlıklı çocukta serumda NT-proBNP düzeyi ölçüldü. Kırk altı erkek (%57.5) ve otuz dört kızdan (%42.5) oluşan hasta grubunun yaş ortalaması 4.1 ± 5.6 yıl idi. Her iki grupta cinsiyetler arasında fark görülmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımları

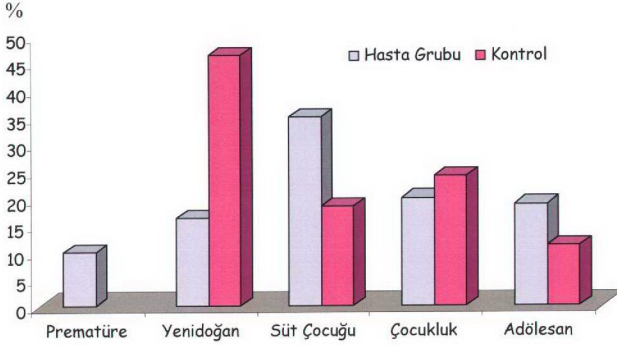
GRUP	ERKEK	KIZ	TOPLAM
*Hasta Grubu	46 (%57,5)	34 (% 42,5)	80
*Kontrol grubu	29 (%53.7)	25 (% 46.3)	54

*p=0.198

Hastaların %10'u prematüre, %16.3'ü yenidoğan, %35'i süt çocuğu, %20'si çocukluk ve %15'i adölesan döneminde idi (Tablo18, Şekil-4).

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımları

Yaş	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Prematüre	8 (%10)	—
Yenidoğan	13 (%16,3)	25 (%46,3)
Süt çocuğu (1-24 ay)	28 (%35,0)	10 (%18,5)
Çocukluk (2-10 yaş)	16 (%20,0)	13 (%24,1)
Adölesan	15 (%18,8)	6 (%11,1)
Toplam	80 (%100)	54 (%100)



Şekil 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaşa Göre Dağılımı

Hasta grubunda yer alan otuz altı çocukta (%45) konjenital kalp hastalığı, yirmi çocukta (%25) kardiyomiyopati, yedi çocukta (%8.75) pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği, altı çocukta (%7.5) akut romatizmal ateş, 2 çocukta (%2.5) disritmi ve dokuz çocukta (%11.25) malignansi, sıvı yüklenmesi ve sepsis tespit edildi (Tablo-19). İzlem süresince onyediy hasta (%21.3) eksitus oldu.

Tablo 19. Hasta Grubunda Etiyolojik Nedenlerin Dağılımı

TANI	SAYI	%
Konjenital kalp hastalığı	36	45
Kardiyomiyopati	20	25
Sağ kalp yetmezliği + pulmoner hipertansiyon	7,7	8.75
Akut romatizmal ateş	6	7,5
Disritmi	2	2,5
Diğer	9	11,25
Toplam	80	100

Hastalarda görülen bulgular dispne (%82.5), taşikardi (%62.5), takipne (%57.5), hepatomegali (%47.5), ortopne (%13.7), Gallop ritmi (%25) ve ödem (%12.5) idi. Ross klasifikasyonuna göre aldıkları toplam puanlar 1 ile 12 arasında (ortalama:6±4.02) değişti. Ejeksiyon fraksiyonu %23 ile %92 (ortalama:62±15.1) arasında ölçüldü.

Kalp yetmezliği olgularında NT-proBNP sonuçları:

Hasta grubunda NT-proBNP değerlerin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo-20, $p=0.001$). Premature grubu ile çocukluk yaş grubunda ve yenidoğan grubu ile çocukluk yaş grubunda NT-proBNP'nin ortalaması arasında farklılık saptandı ($p=0.003$ ve $p=0.0041$, Mann-Whitney u testi). Premature ve yenidoğan grubunda değerler çocukluk yaş grubuna göre daha yüksekti. Her yaş grubunun ortalama NT-proBNP değerleri hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubundaki değerlerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. (Mann-Whitney u testi, Tablo-21).

Tablo 20. Hasta ve Kontrol Grubunda NT-proBNP Değerlerinin Dağılımı

NT-proBNP (pg/ml)	Hasta Grubu	Kontrol grubu
Ortalama*	11500±13593	1464±2419
Ortanca	4251,5	257,5
Minimum	25	10
Maksimum	35000	12577

* $p=0.001$

Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grubunda Yaşa göre NT-proBNP değerleri (pg/ml)

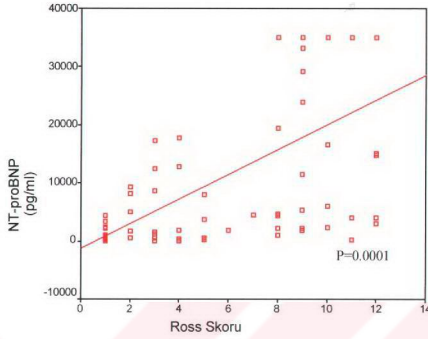
Yaş dağılımı	Parametre	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Prematüre	Ortalama*	21785±14987	—	—
	Minimum	2246,00	—	
	Maksimum	35000	—	
Yenidoğan	Ortalama**	21350±15144	2908±2925***	0.004
	Minimum	431	91	
	Maksimum	35000	12577	
Süt çocuğu (1-24 ay)	Ortalama	9637±12924	251±355	0.000
	Minimum	25,0	16	
	Maksimum	35000	1221	
Çocukluk dönemi (2-10 yaş)	Ortalama	4707±5604	269±728	0.002
	Minimum	25	10	
	Maksimum	15171	2684	
Adölesan	Ortalama	8199±12497	58±31	0.001
	Minimum	69	30	
	Maksimum	35000	117	

*p=0.003: Prematür ve çocukluk döneminde NT-proBNP değerleri arasında farklılık saptandı.

**p=0.004: Yenidoğan ve çocukluk döneminde NT-proBNP değerleri arasında farklılık saptandı.

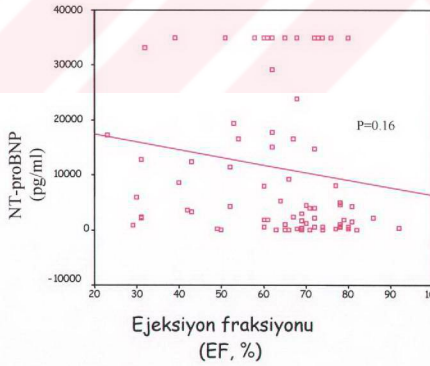
***p=0.0001: Kontrol grubunda NT-proBNP değerleri, yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında yenidoğan grubunda en yüksek idi.

Ross skoru ile NT-proBNP arasında anlamlı doğrusal korelasyon olduğu saptandı ($p=0.0001$, $r=0.630$ Pearson korelasyonu). Bu korelasyon Şekil-5'te görülmektedir.



Şekil 5: NT-proBNP ve Ross Skoru Arasındaki Korelasyon Grafiği

Ejeksiyon fraksiyonu ve NT-proBNP arasında anlamlı olmamakla birlikte ters yönlü bir korelasyon olduğu saptandı ($p=0.168$, $r=-0.156$ Pearson korelasyonu). Bu korelasyon Şekil-6'da görülmektedir.



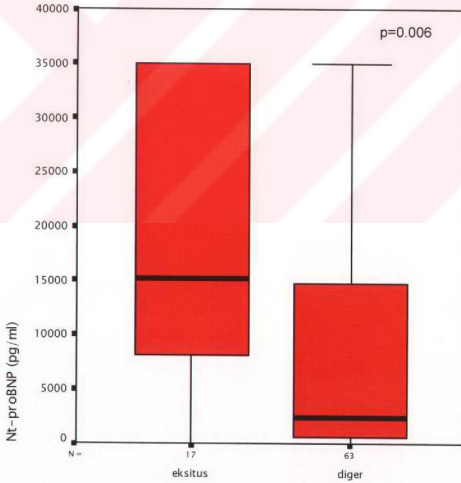
Şekil 6. NT-proBNP ve EF Arasında Korelasyon Grafiği

Eksitus olan on yedi hastadaki NT-proBNP düzeyinin ortalaması 19746 ± 14413 pg/ml iken eksitus olmayan altmış üç hastanın ortalaması 9347 ± 12636 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 22, Şekil 11). Eksitus olan hastaların NT-proBNP değerlerinin ortalaması eksitus olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek idi ($p=0.006$, 'student t' testi, Şekil 7).

Tablo 22: Hasta Grubunda Prognoza Göre NT-proBNP Dağılımı

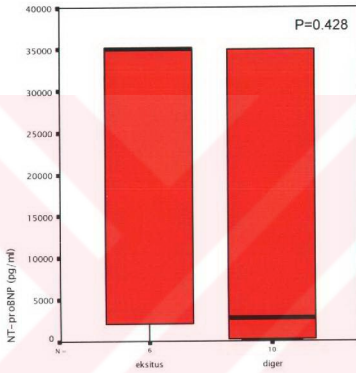
HASTA GRUBU	NT-proBNP (ortalama*)
Eksitus olan hastalar (n: 17)	19746 ± 14413 pg/ml
Diğer (n: 63)	9347 ± 12636 pg/ml

* $p=0.006$



Şekil 7. Eksitus Olan Hastalarla Diğer Hastaların NT-proBNP Düzeylerinin (ilk örnek) Karşılaştırılması

Kalp yetmezliğine yönelik tedavi başlandıktan bir hafta sonra ölçümü tekrarlanabilen hastalarda NT-proBNP değerlerinin ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte eksitus olan grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.428$, Mann-Whitney u testi). Eksitus olan hastaların altı tanesinde tekrarlanabilen NT-proBNP düzeyi 24 pg/ml ve 35000 pg/ml arasında (ortanca:35000pg/ml), eksitus olmayan hastaların on tanesinde ise 98 pg/ml ve 35000 pg/ml arasında (ortanca: 2760 pg/ml) ölçüldü (Şekil 8).



Şekil 8. Ölçümü tekrarlanabilen NT-proBNP değerlerinin (ikinci örnek) eksitus olan hastalar ve diğer hastalarla karşılaştırılması.

Hastalar Ross klasifikasyonundan aldıkları puana göre sınıflandırıldığında her üç grup arasında Ross skoru ile NT-proBNP korelasyonu açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.000$, Tablo 23).

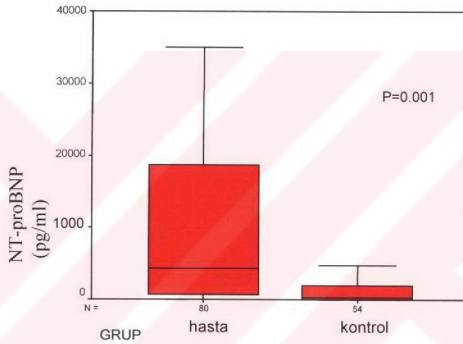
Tablo 23. Ross Klasifikasyonuna Göre NT-proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

NT-proBNP (pg/ml)	Grup 1 (1-4 puan)	Grup 2 (5-8 puan)	Grup 3 (9-12 puan)
*Ortalama	3279±4977	12742±14628	21062±14177
Minimum	25	187	319
Maksimum	17819	35000	35000

* $p=0.000$

Kontrol grubunda NT-proBNP sonuçları:

Kontrol grubunu oluşturan 54 sağlıklı çocuğun yaş ortalaması 2.9 ± 4.9 yıl idi. Yenidoğan grubunda 25, süt çocuğu grubunda 10, çocukluk döneminde 13, adölesan döneminde 6 çocuk mevcuttu (Tablo18, Şekil 4). NT-proBNP değerlerinin ortalaması hasta grubuna göre daha düşüktü ($p=0.001$, Tablo 20). Hasta ve kontrol grubunun NT-proBNP değerlerinin saplı kutu grafiğinde karşılaştırılması şekil 9’da görülmektedir.



Şekil 9: NT-proBNP'nin Hasta ve Kontrol Grubundaki Dağılımı

Her iki cinsiyet arasında NT-proBNP değerlerinin ortalaması alındığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.537$, 'student t' testi, Tablo 24).

Tablo 24. Kontrol grubunda Cinsiyete Göre NT-proBNP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Cinsiyet	*NT-proBNP (ortalama)
Erkek (n:29)	1273,1±2500 pg/ml
Kız (n:25)	1685,5±2352 pg/ml

* $p=0.537$

NT-proBNP değerlerinin ortalaması yenidoğan döneminde en yüksek, adölesan döneminde en düşük olduğu grld (p=0.0001, Kruskall-Wallis testi). Sadece yenidoğanlarda NT-proBNP değerlerinin ortalaması diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksekti (p=0.001, Mann Whitney u testi). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık grlmedi (Tablo 21).



TARTIŞMA

Natriüretik peptit ailesinden BNP, özellikle konjestif kalp yetmezliğinde ventrikül duvar geriliminin artması, sol ventrikül hacim ve/veya basınç fazlalığında salınan bir maddedir (13,22,25). Diğer polipeptitlerle ortak olan ve 17 aminoasit içeren yüzük yapısındaki peptit dizisi fizyolojik etkilerinden sorumludur. BNP organizmada natriürez, diürez, hipotansiyon ve düz kas relaksasyonuna neden olur. Vücutta sıvı artışına neden olan kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, asit ve primer hiperaldosteronizm gibi hastalıklarda serum düzeyinin yükseldiği bilinmektedir (13). NT-proBNP, proBNP'den BNP ile birlikte salınan moleküldür. BNP ve NT-proBNP salınımını uyaran en önemli faktör artmış ventriküler gerilimdir. Literatürde NT-proBNP'nin klinik uygulamaları hakkında sınırlı çalışmalar vardır; çocukluk çağı çalışmaları daha da sınırlıdır. NT-proBNP düzeyinin sol ventrikül disfonksiyonu ile yükseldiği, klinik tablonun şiddeti ile düzeyi arasında doğru orantı olduğu bilinmektedir (28,31,42,45,48,50). Serum NT-proBNP ölçümü çocuklarda kalp yetmezliğinin erken teşhisi, tedavi izlemi ve prognozu konusunda hızlı ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olarak tıp dünyasında yerini almıştır. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nde öykü, fizik inceleme ve tetkiklerle kalp yetmezliği tanısı almış 80 ve kontrol grubu olarak 54 sağlıklı çocukta NT-proBNP düzeyi ölçüldü.

Erişkinler ve çocuklarda yapılan çalışmalarda da klinik olarak kalp yetmezliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş hastalarda NT-proBNP düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45,48,50). Mir ve arkadaşları⁴⁸ 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 arkadaşlarının⁵⁰ kalp yetmezliği tanısı alan erişkin hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada, NT-proBNP düzeyindeki artışın BNP'ye göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda serum NT-proBNP değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü.

Sağlıklı çocuklarda NT-proBNP düzeyinin yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermediği bilinmektedir (48). Mir ve arkadaşları⁴⁸ yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen sağlıklı çocuklarda NT-proBNP düzeyi ölçmüşler ve yaşa bağlı olarak serum NT-proBNP düzeyinde anlamlı değişiklik görmemişlerdir. Perinatal dönemde meydana gelen çeşitli hemodinamik değişiklikler NT-proBNP düzeyini değiştirmektedir (27,35,36). Düşük plasental direncin kaybolmasıyla sistemik vasküler direnç yükselerek ventrikül duvar gerilimini arttırmaktadır. Ayrıca akciğer kanlanması artması da ventriküler basınç ve hacim fazlalığına neden olarak duvar geriliminin artmasına neden olmaktadır. Artmış ventriküler duvar geriliminin BNP sentezini uyardığı düşünülmektedir (35). Özellikle prematürelde patent duktus arteriosusdaki şant BNP düzeyini yükseltebilmektedir (35). Yapılan çalışmalar serum NT-proBNP düzeyinde doğumla birlikte hızlı ve belirgin yükselme olduğunu, birkaç gün sonra erişkin dönemdeki seviyesine düştüğünü göstermiştir (27,28). BNP düzeyinin ancak üçüncü ayda erişkin seviyeye düştüğünü bildiren bir çalışmada da en yüksek değerler perinatal dönemde saptanmıştır (36). Bizim çalışmamızda da sağlıklı çocukların NT-proBNP değerlerinin ortalaması alındığında yenidoğanlarda en yüksek, adolesan döneminde en düşük olduğu görülmüştür. NT-proBNP düzeyleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında sadece yenidoğanlardaki değerlerin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Erişkinlerde NT-proBNP düzeyinin yaşa bağlı olarak arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (28,29,31,32,33). Bu değişiklik artan miyokard kitlesine ya da yaşla birlikte azalan renal klerense bağlanmıştır (29). NT-proBNP'nin ikinci dekattan sonra kadınlarda daha yüksek seyrettiği bilinmektedir (28,31,32,33,35). Kadınlarda hormonal değişiklikler ikinci dekatta başladığından seks steroidlerinin bu farkta etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Kızlarda 'Tanner' evrelemesi arttıkça BNP düzeyi artmaktadır. Androjen kontrolü altında olan endopeptidazların (anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi) erkeklerde natriüretik peptitlerin klerensini hızlandığı ileri sürülmüştür (35). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda erkek ve kız çocuklar arasında NT-proBNP değerlerinin ortalaması alındığında fark görülmemiştir. Hasta grubunda ise NT-proBNP değerlerinin ortalaması premature grubunda en yüksektir. Yaş grupları arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında prematüre ve yenidoğan grubunun

ortalama NT-proBNP değeri çocukluk yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer yaş grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Aynı yaş grubunda serum NT-proBNP değerleri hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda NT-proBNP düzeyinin klinik bulguların şiddeti ile doğrusal korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (38,45). Seino ve arkadaşları⁴⁵ erişkin hastalarda NYHA klasifikasyonunu kullanmışlar ve evre yükseldikçe NT-proBNP değerinin de yükseldiğini görmüşlerdir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada Ross klasifikasyonu ile NT-proBNP düzeyi arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir (48). Bizim çalışmamız da, hastalarımızın klinik bulguları Ross klasifikasyonu parametrelerine göre evrelendirildiğinde, elde edilen üç grupta evre yükseldikçe NT-proBNP düzeyinin de doğru orantılı olarak yükseldiğini ve serum NT-proBNP değerlerinin ortalamasının her üç grupta karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Klinik tablonun en şiddetli olduğu grup 3'te (puan: 9-12) NT-proBNP ortalama değeri en yüksektir.

Yine erişkinlerde yapılan bir çalışmada NT-proBNP'nin negatif prediktif değerinin %98 gibi yüksek olduğu vurgulanarak NT-proBNP'nin normal olması halinde sol ventrikül disfonksiyonunun dışlanabileceğini belirtilmektedir (31). BNP ve NT-proBNP'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki polipeptitin sol ventrikül disfonksiyonu ile korele olduğu bildirilmiştir (47). Groenning ve arkadaşları⁵⁰ yaptıkları bir çalışmada kalp yetmezliği tanısı almış erişkin hastalarda serum NT-proBNP ölçümünün sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede bilinen klasik ekokardiyografik parametrelerden (EF) daha güçlü bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır. Mir⁴⁸ ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise EF ile NT-proBNP ters yönlü korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda da hasta grubunda EF ile NT-proBNP'nin ters yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu gelişmeden ventrikül çapındaki artışın da NT-proBNP düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (50). Ancak konjestif kalp yetmezliği olan infant ve çocuklarda NT-proBNP ile sol ventrikül diyastol çapı (LVEDd) arasında anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışma da bulunmaktadır (43).

Başvuru anında bakılan NT-proBNP düzeyinin; yetmezliğin şiddeti, prognozu ve mortalite hakkında klinisyene yardımcı olarak tedavi izlemini yönlendirebileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (30,37,46). Caldwell ve arkadaşları³⁰ yazılarında BNP düzeyi ile kalp yetmezliği olan hastaların prognozu arasındaki güçlü korelasyonu çeşitli çalışmalarla örneklendirerek; başvuru anında ölçülen BNP düzeyi ne kadar yüksekse mortalite oranının o kadar yükseldiğini, tekrarlayan akut ekzaserbasyonlarla hastaların kısa dönemde tekrar hastahaneye başvurduğunu ya da komplikasyonların arttığını vurgulamışlardır. Bir çalışmada izlem süresince kaybedilen ya da tekrar hastahaneye başvuran hastalarda serum BNP düzeyinin izlemde %52 oranında yükseldiği, ancak klinik tablonun giderek düzeldiği hastalarda %84 oranında düştüğü belirtilmiştir (37). Çalışmamızda izlem boyunca eksitus olan hastaların başvuru anında alınan NT-proBNP düzeyleri ile eksitus olmayan hastaların NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Eksitus olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri daha yüksektir. Tedavi başladıktan bir hafta sonra ölçümü tekrarlanabilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte NT-proBNP değerlerinin eksitus olan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, çocukluk çağı kalp yetmezliği vakalarında serum NT-proBNP düzeyinin kalp yetmezliği tanısında güvenilir bir tanı yöntemi olduğu, klinik tablonun şiddeti ile korele olduğu, prognoz kötüleştikçe yükseldiği, EF ile ters orantılı olarak değişkenlik gösterdiği, sağlıklı çocuklarda yenidoğan döneminde en yüksek adölesan döneminde en düşük olduğu görülmüştür.

SONUÇLAR

- Hasta grubunda NT-proBNP'nin ortalama ve ortanca değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
- Aynı yaş grubunda serum NT-proBNP değerleri hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hasta grubunda NT-proBNP değerlerinin ortalaması daha yüksekti.
- Hasta grubunda NT-proBNP değerlerinin ortalaması premature grubunda en yüksekti.
- Hasta grubunda Ross skoru ile NT-proBNP arasında anlamlı doğrusal bir korelasyon olduğu saptandı.
- Ross skoruna göre yapılan gruplandırmada skoru en kötü olan grupta serum NT-proBNP düzeyi en yüksek ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ters yönlü bir korelasyon olduğu saptandı .
- İzlem boyunca eksitus olan hastaların başvuru anında alınan NT-proBNP düzeyleri ile eksitus olmayan hastaların NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Eksitus olan hastalarda NT-proBNP düzeyinin ortalaması daha yüksekti .
- Tedavi başlandıktan bir hafta sonra ölçümü tekrarlanabilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte NT-proBNP düzeyinin ortalaması eksitus olan grupta daha yüksekti.

- Kontrol grubunda NT-proBNP değerlerinin ortalaması erkek ve kız hastalar arasında anlamlı olarak fark göstermedi.
- Kontrol grubunda NT-proBNP değerlerinin ortalaması yenidoğanlarda en yüksek, adölesan döneminde en düşük olduğu göröldü.
- Kontrol grubunda sadece yenidoğanların NT-proBNP düzeyleri diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Diğer gruplar arasında farklılık görölmedi.

Çalışmamız sonucunda, çocukluk çağı kalp yetmezliği vakalarında serum NT-proBNP düzeyinin kalp yetmezliği tanısında güvenilir bir tanı yöntemi olduğu, klinik tablonun şiddeti ile korele olduğu, prognoz kötüleştikçe yükseldiği, EF ile ters orantılı olarak değişkenlik gösterdiği, sağlıklı çocuklarda ise yenidoğan döneminde yüksek olduğu görölmüştür.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. L  er S, Mir T, Behn F, Eiselt M et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002;143:916-922.
3. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999;100:999-1008.
4. 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;33:1935-1942.
5. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
6. Ertu  rul T. Konjestif kalp yetersizli  i. *T Klin J Ped Sp Iss* 2003;1:197-202.
7. Ross RD. Grading the graders of congestive heart failure in children. *J Pediatr* 2001;138:618-620.
8. Katk   Pediatri Dergisi. Kardiyomiyopatiler 2001; 22:1-8.
9. Kayaalp SO. Kalp glikozidleri ve kalp yetmezli  ine kar  şı kullanılan di  er ila  lar.*Tıbbi Farmakoloji* 1992;2:1264-1315.
10. Fisher DJ, Feltes TF, Moore JW, Marcus B et al. Management of acute congestive cardiac Failure. In: Garson A, Bricker G, Neish F, Fisher D (eds): The science and practice of pediatric cardiology, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1998; 2329-2341.
11. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:251-256.
12. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C et al. Delisting of infants and children from the heart transplantation aiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2034-2038.
13. Cowie M, Mendrez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.

14. Chen H, Redfield M, Nordstrom L, Horton D et al. Subcutaneous administration of the cardiac hormone BNP in symptomatic human heart failure. *J Card Fail* 2004;19:115-119.
15. Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Exp Opin Investig Drugs* 2002;11:991-1002.
16. Feld RD. The value of B-natriuretic peptide in congestive heart failure. *Currents: Summer* 2002;3:1-4
17. Azzazy H, Robert HC. B-type Natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev* 2003;8:315-320.
18. Gorenjak M. Natriuretic peptides in assesment of ventricular dysfunction. *J Int Fed Clin Chem Lab Med* <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/14020620030/html10>.
19. Natriüretic peptides and receptors. herkules.oulu.fi/isbn9514252721/html/c368.html.
20. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:730-735.
21. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K et al. Localization and mechanism of secretion of B-type Natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
22. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Reviews* 2003;24:341-356.
23. Maisel A. B-Type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:S10-S17.
24. Tsutamato T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. *Circulation* 1997;96:509-516.
25. Mccullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.

26. Melzi VC, Tagnochetti T, Nauti A, Klersy C et al. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003;49:1554-1555.
27. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003;112:896-898.
28. Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J et al. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest* 2001;61:33-42.
29. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC 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;89:745-751.
30. Caldwell MA, Howie JN, Dracup K. BNP as a discharge criteria for heart failure. *J Card Fail* 2003;9:416-422.
31. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-154.
32. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G et al. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 2004;6:365-368.
33. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:37-44.
34. Cardiac hormones and growth factors: <http://biologia.unical.it/fisiologia/hormones.html>.
35. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-878.

36. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25: 336-340.
37. Peacock WF. The B-Type natriuretic peptide assay: A rapid test for heart failure. *Clev Clin J Med* 2002;69:243-251.
38. Maisel AS. The diagnosis of acute congestive heart failure: Role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 2003;8:327-334.
39. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
40. Peacock WF. Acute emergency department management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8:335-338.
41. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Engl J Med* 2002;347:161-167.
42. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-273.
43. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS et al. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004;25:341-346.
44. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG et al. Brain natriuretic peptide and N-Terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728-735.
45. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Masato F 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.
46. Fisher C, Berry C, Blue L., Mortpn JJ et al. N-Terminal pro B natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003;89:879-881.
47. 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. *Clinica Chimica Acta* 2001;310:193-197.
48. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110(6) e76.
49. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;367-374.
50. Groenning BA, Nilsson JC, Sodergaard L, Pedersen F et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic dysfunction with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002;143:923-929.
51. Hayakwa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H et al. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:4-9.
52. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-1588.

Ek-1: Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

<u>Hasta No</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cinsiyet</u>	<u>Tanı</u>	<u>EF</u>	<u>NT-proBNP</u>	<u>İzlem</u>	<u>Ross Skoru</u>
1	5	E	KMP	72	14.837/>35000	eksitus	12
2	0/365	K	KKH	62	9.235/7446		9
3	6/24	K	KKH	58	>35000	eksitus	8
4	6	K	sepsis	62	15171	eksitus	12
5	5/24	K	KKH	66	9374		2
6	23/24	K	sıvı yüklenmesi	67	16708/294.8		10
7	6/24	E	KKH	62	17.819		4
8	15/365	E	KKH	61	>35000/ >35000		9
9	23/365	E	KKH	92	430.3		4
10	3	K	KKH	52	11602/ >35000	eksitus	9
11	10	E	sepsis	68	23878/ >35000	eksitus	9
12	8/24	E	sepsis	60	>35000/ >35000	eksitus	12
13	5	K	disritmi	50	24.5		1
14	2.5/24	K	KKH	78	5002		2
15	4.5/24	K	KKH	66	24.2		3
16	4/24	K	KKH	70	1215		3
17	6/24	E	KKH	81	1641		3
18	15	K	sıvı yüklenmesi	65	>35000/ >35000		9
19	8/365	E	KKH	58	>35000	eksitus	12
20	9	K	ARF	71	93.5		1
21	6	K	SKY	78	4656	eksitus	8
22	3/24	E	KMP	72	>35000		10
23	2.5/24	K	KKH	60	1861/2456		9
24	1/24	K	KKH	76	>35000/>35000		11
25	13/365	E	KKH	62	>35000/2073	eksitus	2
26	1/365	K	KKH	60	8113	eksitus	5
27	0/365	K	SKY	74	>35000	eksitus	8
28	20	E	KMP	40	8671/23.914	eksitus	3
29	23	E	KMP	65	72.89		1
30	3/24	E	KKH	51	>35000		11
31	8	E	ARF	77	312.2/132.8		1
32	3/365	E	KKH	72	4116		11
33	5	E	sepsis	74	27.789	eksitus	4
34	3	E	KKH	61	1912/98		6
35	25/365	E	KKH	54	16642		10
36	14	E	KMP	31	2286		8
37	1/365	E	KKH	23	17289		3
38	1/365	E	KKH	32	33232	eksitus	9
39	6	K	malignansi	79	1999		4
40	1	K	malignansi	78	753		1
41	11/24	K	KKH	68	186.8		5
42	2/365	E	SKY	72	2246		9
43	1/365	E	KKH	60	>35000		8
44	10y	E	ARF	77	8217		2
45	2/365	E	SKY	81	4475		8
46	13	E	KMP	43	3341		1
47	8	E	KMP	31	12915/306		4
48	11/24	E	KKH	69	3072/338.5		12
49	16/24	K	KMP	64	5341		9
50	6	K	KMP	69	1837		2
51	18/365	K	KKH	78	1037		8

52	6/24	E	KMP	67	2373		1
53	18	E	KMP	63	69.15		1
54	1/365	E	KKH	68	>35000	eksitus	11
55	1.5/24	K	SKY	71	4129		12
56	3/24	K	KKH	31.4	2433		10
57	2	E	KMP	65	1037		1
58	5	E	KMP	86	2191		1
59	10	K	ARF	69	429.8		1
60	0/365	E	KKH	51	>35000		10
61	7	E	KMP	52	4374		1
62	0/365	E	KKH	73	>35000		8
63	4/24	K	KKH	80	>35000		11
64	16	E	KMP	29	945.4		1
65	6	K	SKY	49	318.4	eksitus	11
66	14/ 24	E	KMP	30	5977		10
67	2/365	E	SKY	53	19944		8
68	16/24	E	disritmi	69	106.3		1
69	0/365	E	KKH	74	577.4		2
70	15	E	KMP	42	3701		5
71	15/24	K	KKH	78	668.2		5
72	4.5	K	malignansi	70	4651		7
73	8/24	E	KKH	82	133.8		3
74	13	K	ARF	60	610.9		1
75	9/24	E	KMP	43	12589		3
76	8.5/24	E	KKH	80	200.7		1
77	8	K	KKH	80	589		3
78	11	K	KMP	39	>35000	eksitus	12
79	12	E	KMP	50	128.6		1
80	11	K	ARF	72	632.1		1

KKH: Konjenital kalp hastalığı, KMP: kardiyomiyopati, SKY: sağ kalp yetmezliği, ARF: akut romatizmal ateş.

Ek-2: Hasta Grubuna Ait Bilgi Formu

HASTANIN:

Adı-soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

VİTAL BULGULARI:

Kalp tepe atımı:

Solunum sayısı:

Kan basıncı:

Vücut ısısı:

KLİNİK BİLGİ:

Üfürüm:

Gallop ritmi:

Hepatomegali:

Ödem ve/veya asit:

Rall:

Dispne:

Ortopne:

Öksürük:

TEDAVİ:

Inotrop:

Diüretik:

Vazodilatör:

İkili tedavi:

Üçlü tedavi:

Diğer:

TELEKARDİYOĞRAFİDE KARDİYOMEGALİ VARLIĞI:

ELEKTROKARDİYOĞRAFİ BULGULARI:

EKOKARDİYOĞRAFİ:

LVEDD:

LVESD:

EF:

KF:

Diğer: