

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

BAŞHEKİM
DOÇ. DR. CAN DEMİR KARACAN
KLİNİK ŞEFİ
PROF. DR. ALİ KUTSAL

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE
CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF Nt-proBNP
DEĞERLERİ İLE POSTOPERATİF MORTALİTE VE
MORBİDİTE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat KOÇ

ANKARA-2008

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

BAŞHEKİM
DOÇ. DR. CAN DEMİR KARACAN
KLİNİK ŞEFİ
PROF. DR. ALİ KUTSAL

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE
CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF Nt-proBNP
DEĞERLERİ İLE POSTOPERATİF MORTALİTE VE
MORBİDİTE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat KOÇ

ANKARA-2008

TEŞEKKÜRLER

Klinik çalışmalarımızda verdiği destek ve sağladığı olanaklardan dolayı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi Sn. Doç. Dr. Can Demir Karacan'a...

Uzmanlık eğitimim boyunca yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum engin bilgisi ve yardımını asla esirgemeyen, sonsuz hoşgörüsünü her zaman hissettiğim çok kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Ali KUTSAL'a...

Bilgi desteklerine sık sık başvurduğum pediatrik kardiyoloji klinik şefi Sn. Prof. Dr. Selmin KARADEMİR'e, şef yardımcıları Sn. Doç Dr. Filiz ŞENOCAK'a, Sn. Doç Dr. Burhan ÖCAL'a ve pediatrik kardiyoloji kliniği uzmanı Dr. Utku Arman ÖRÜN'e...

Çok değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, perfüzyonist ve personellerine...

Ameliyathanede beraber çalıştığımız anestezi bölümü teknisyenlerine, Uz. Dr. Sebahat ÜNLÜ' ye ve özellikle sevgili ablam Uz. Dr. Vildan ULUSAN'a...

Destekleriyle bu günlere gelmemi sağlayan sevgili anneme, babama ve kardeşime...

Sevgisiyle beni her zaman motive eden sevgili eşime ve biricik kızıma...
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Tip B-natriüretik peptitler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren Nt-proBNP olarak ayrılmaktadır. Diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Son yıllarda B tipi natriüretik peptitler özellikle erişkin hastalarda akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada, konjenital kalp cerrahisi uygulanacak olan hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Nt-proBNP değerleri ile postoperatif seyir ve mortalite-morbidite ilişkisininin araştırılması hedeflendi.

Bu amaçla sol-sağ şant lezyonu bulunan veya ventrikül çıkım yolunda darlık bulunan hastalar postoperatif dönemde yoğun bakım takibinde yüksek doz (>7,5 mcg/kg/dk) inotropik tedavi ihtiyacı bulunanlar ve inotropik tedavi ihtiyacı olmayan ya da düşük doz inotropik tedavi uygulananlar olmak üzere iki grupta incelendi. Hastaların ameliyat öncesi, ameliyattan sonraki 2.(T1) ve 24.(T2) saatlerde Nt-proBNP değerleri ölçüldü. Ayrıca hastaların cerrahi sonrası inotropik tedavi ihtiyaçları ve süresi, kardiyopulmoner baypas süreleri (CPBS) , kros-klemp (KK) süreleri, mekanik ventilasyon süreleri (MVZ) kaydedildi. Grupların kros-klemp süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. İnotropik tedavi süresi, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süreleri arasında ise istatistiksel olarak yüksek anlamlılık vardı.

Çalışmamızda ameliyat sonrası dönemde uygulanan inotropik tedavi dozu ve süresi ile Nt-proBNP düzeyi arasında korelasyon bulunduğu görüldü, yüksek doz inotropik tedavi ihtiyacı olan hastaların Nt-proBNP düzeyleri incelendiğinde ortalama serum düzeyi $1009,10 \pm 1345,43$ pg/ml olarak tespit edildi. Bu durum miyokard disfonksiyonunun giderilebilmesi için nörohumoral mekanizmanında endojen kompensasyon aktivitesinin arttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Kalp Cerrahisi, BNP, Nt-proBNP

ABSTRACT

Type-B natriuretic peptides are synthesized by the cardiac myocytes as a response to increased wall stress, and after being excreted as prohormone, they are separated as an active hormone (BNP) and Nt-proBNP which includes the inactive N-terminal part biologically. These peptides have diuretic, natriuretic and vasodilator effects. In recent years, type-B natriuretic peptides are defined as a beneficial marker to identify acute and chronic left ventricle dysfunction especially in adult patients.

In this study, our aim is to see the Nt-proBNP values of the patients who had congenital cardiac surgery and also if there is any relationship between their levels and the postoperative progress, mortality and morbidity

For this purpose, the patients who had left-right shunt lesion and ventricular outflow tract obstruction were separated in two groups as the ones who were in need of high dose ($>7,5$ mcg/kg/min) inotropic treatment and as the ones who were not in need or low dose inotropic treatment during the postoperative intensive care followup. The Nt-proBNP values of the patients were measured before the surgery and after the second (T1) and the twenty-fourth (T2) hours of the surgery. Additionally, postoperative inotropic treatment needs, and duration; cardiopulmonary by-pass (CPBS), cross-clamp (CC), and mechanical ventilation (MVZ) time of the patients were recorded. A statistically significant difference was found between the cross-clamp duration time of the groups. There was statistically high meaningfull among the inotropic treatment period, mechanical ventilation period, and staying in intensive care period.

In our study, it was observed that there was a correlation between the inotropic treatment dose and duration time and the Nt-proBNP level; the average level of serum Nt-proBNP level was found as $1009,10 \pm 1345,43$ pg/ in patients who were in need of high dose inotropic treatment.

This situation demonstrates that endogenous compensation activity in neurohumoral mechanism increases in order to fulfill the myocardial dysfunction.

Key words; congenital cardiac surgery, BNP, Nt-proBNP

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	i
ABSTRACT	v
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	- 1 -
GENEL BİLGİLER	- 2 -
KONJENİTAL KALP CERRAHİSİ TARİHÇESİ	- 2 -
KALBİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	- 3 -
Kalp Septumlarının Oluşumu	- 6 -
Atriyal Septum Gelişimi	- 6 -
Ventriküler Septum Gelişimi	- 7 -
Trunkus Arteriosus Septumu Gelişimi;	- 9 -
Semiluner Kapakların Gelişimi	- 10 -
İletim sistemi oluşumu	- 11 -
KALBİN ANATOMİSİ	- 11 -
KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI	- 20 -
Görülme Sıklığı	- 20 -
Pediatrik Kardiyovasküler Fizyoloji	- 20 -
Konjenital Kalp Hastalıklarının Patofizyolojisi	- 23 -
1) Şant lezyonları	- 24 -
2) Karışım oluşturan lezyonlar	- 24 -
3) Obstrüktif lezyonlar	- 25 -
4) Kapak Yetmezlikleri	- 25 -
POSTOPERATİF DÜŞÜK KALP DEBİSİ VE KALP YETMEZLİĞİ	- 25 -
AMİNO TERMİNAL PRO-B- TİP NATRİÜRETİK PEPTİD	- 27 -
BNP'nin Etkileri:	- 31 -
Kalp yetersizliği tanısında BNP ve Nt-proBNP:	- 33 -
Kalp Yetmezliği Prognoz Tayininde BNP ve Nt-proBNP:	- 35 -
MATERYAL METOD	- 38 -

BULGULAR	- 41 -
TARTIŞMA	- 51 -
KAYNAKLAR	- 58 -



KISALTMALAR DİZİNİ

BNP	: B Tip Natriüretik Peptit
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
CNP	: C Tip Natriüretik Peptit
Nt-proBNP	: ProB Tip Natriüretik Peptit Aminoterminal kısmı
AV Kanal	: Atriyovenriküler Kanal
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
ASD	: Atriyal Septal Defekt
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
FT	: Fallot Tetralojisi
Qp	: Pulmoner Arter Kan Akım Miktarı
Qs	: Sistemik Arter Kan Akım Miktarı
NPR	: Natriüretik Peptit Reseptörü
KY	: Kalp Yetmezliği
SV	: Atım Hacmi
SVR	:Sistemik Damar Direnci
PVR	: Pulmoner Damar Direnci
EKG	: Elektrokardiyografi
TV	: Tidal Volüm Minimal Alveolar Konsantrasyon
HR	: Kalp Atım Sayısı
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
CPBS	: Kardiyopulmoner baypas süresi
KK	: Kros Klemp

MVZ : Mekanik Ventilasyon Süresi
NYHA : New York Heart Association
SVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
T0 : Preoperatif Dönem
T1 : Postoperatif 2. saat
T2 : Postoperatif 24. saat



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Primitif kalp tüpü ve kardiyak looping	- 4 -
Şekil 2: Kalbin embriyolojik gelişim evreleri.....	- 5 -
Şekil 3: Kardiyak septasyon.....	- 8 -
Şekil 4: İntrauterin gelişimini tamamlamış kalp şematik görünüm.....	- 8 -
Şekil 5: Aortik ark gelişimi	- 10 -
Şekil 6: Kalbin anatomik yerleşimi ve komşulukları	- 12 -
Şekil 7: Kalbin büyük damar bağlantıları	- 13 -
Şekil 8: Kalp boşlukları anatomik yapısı.....	- 16 -
Şekil 9: Atriyovenriküler kapaklar	- 18 -
Şekil 10: Semiluner kapaklar	- 19 -
Şekil 11: Fetal dolaşım	- 21 -
Şekil 12: Natriüretik faktörler protein zincir yapısı	- 27 -
Şekil 13: BNP sentez ve salınım şeması.....	- 29 -
Şekil 14: proBNP nin BNP ve NT-proBNP enzimatik dönüşümü	- 29 -
Şekil 15: Natriüretik peptid reseptör ilişkisi.....	- 30 -
Şekil 16: Natriüretik peptitlerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri.....	- 32 -
Şekil 17: Hastaların cinsiyet dağılımı	- 41 -
Şekil 18: Hastaların kardiyak patolojilerine göre dağılımı	- 41 -
Şekil 19: Hastaların tanısal dağılım grafiği	- 42 -
Şekil 20: Gruplar arası Nt-proBNP düzeyi dağılımı grafiği.....	- 45 -
Şekil 21: Preoperatif sağ ventrikül basınç grafiği.....	- 46 -
Şekil 22: Kros klemp süresi dağılım grafiği	- 48 -
Şekil 23: Grupların preoperatif, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat Nt-proBNP düzeyleri ortalama değerleri	- 49 -
Şekil 24: Ameliyat sonrası 24. saat Nt-proBNP düzeyinin gruplar arası dağılımı- 49 -	- 49 -

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Konjenital kalp hastalıklarının sınıflandırması	- 23 -
Tablo 2: Natriüretik peptidlerin özellikleri.....	- 31 -
Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısal dağılımı.....	- 42 -
Tablo 4: Ameliyat öncesi hemodinamik bulgular ve Nt-proBNP düzeyi	- 43 -
Tablo 5: Operatif ve postoperatif veriler	- 44 -
Tablo 6: Postoperatif 1. ve 24. saat Nt-proBNP düzeyleri	- 44 -
Tablo 7: Preoperatif hemodinamik veriler ve Nt-proBNP düzeyi.....	- 46 -
Tablo 8: Grupların operatif ve postoperatif verileri	- 47 -
Tablo 9: Grupların ameliyat sonrası 1. saat ve 24. saat NtproBNP düzeyi	- 48 -

GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi son 50 yıl içerisinde oldukça hızlı bir gelişme kaydetmiştir. Fakat halen özellikle kompleks konjenital kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi sonrasında yoğun bakım hasta takibinde bir çok zorlukla karşılaşılmaktadır. Bu hastalarda risk değerlendirmesi ve klinik durumun izlenmesi, gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde tespit edilerek tedavi edilmesinin mortalite ve morbidite üzerine olacak olumlu etkisi çok önemlidir.

Tip-B natriüretik peptitler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren Nt-proBNP olarak ayrılmaktadırlar.

Diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Son yıllarda B tipi natriüretik peptitler özellikle erişkin hastalarda akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadırlar.

Erişkin hastalarda pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen konjenital kalp cerrahisi hastalarındaki çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada, konjenital kalp cerrahisi uygulanacak olan hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Nt-proBNP değerleri ile postoperatif seyir ve mortalite-morbidite ilişkisininin araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

KONJENİTAL KALP CERRAHİSİ TARİHÇESİ

Kalp uzun yıllar boyunca dokunulamaz bir organ olarak görülmüştür. 17. Yüzyılda yavaş yavaş kalp yaralarına dokunulmazlık ilkesi yıkılmaya başlamıştır. 1896 yılında Ludwig Rehn bir kalp yaralanmasında miyokarda dikiş atarak hastanın yaşamasını sağlamış ve kalp cerrahisinin ilk temel taşı atmıştır. (1)

Doğumsal kalp hastalıklarında ilk başarılı cerrahi girişim 1938 yılında Robbert E. Gross ve John P. Hubbard tarafından Boston Children's Hospital' de bir patent duktus arteriyozus olgusunda duktusun bağlanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu ameliyat konjenital kalp cerrahisinin de başlangıcı olarak kabul edilmektedir. (2,3) 1944 yılında ilk başarılı aort koarktasyonu ameliyatı Craford ve Nylin tarafından ve siyanotik bebeklere yaşam kapısını açan Blalock Taussing şant ameliyatı da Mayo Klinik' te Blalock tarafından gerçekleştirilmiştir.(4-5)

Kalp cerrahisinin gelişiminde esas rolü ise 1953 yılında Dr. Gibbon kendi geliştirdiği kalp akciğer makinesini kullanarak ilk açık kalp ameliyatını gerçekleştirerek üstlenmiştir. (2-6) Kalbin potasyum ile durdurularak diyastolik arrestin sağlanması ise ilk kez 1955 yılında Melrose ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. (7) Fakat uygun kardiyoplejik ajanlar ancak 1980 li yıllarda kalp cerrahisinin kullanımına girmiştir.

Kalp cerrahisindeki bu hızlı gelişimde kardiyoloji biliminin gelişiminin etkisi de yadsınamaz bir gerçektir. İlk sağ kalp kateterizasyonu 1940 yılında gerçekleştirilmiş ve 1950 li yıllarda intrakardiyak defektlerden geçilerek yapılan sol kalp kateterizasyonu başarıyla uygulanmıştır. (8)

1950 ve 1960 lı yıllarda yenidoğan ve süt çocuğu döneminde yapılan ameliyatların büyük oranda başarısızlıkla sonuçlanması bu hastalara önce palyatif girişimlerde bulunulması ve ileri yaşlarda düzeltici ameliyatların yapılması fikrini gündeme getirmiştir. (2) Takip eden yıllarda ise doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde başarılı girişimler hızla artmıştır, 1963 yılında Mustard büyük arterlerin transpozisyonunda atriyal switch operasyonunu, 1975 yılında ise Jatene arteriyel switch operasyonunu başarı ile gerçekleştirmiştir.

Dünya da ilk kalp nakli 3 Aralık 1967 yılında Christian N. Barnard tarafından Güney Afrika Cumhuriyetinde (9), Pediatrik yaş grubundaki ilk kalp nakli ise yine 1967 yılı Aralık ayında trikuspit atrezisi bulunan 3 haftalık bir bebekte Kontrwitz ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. (10)

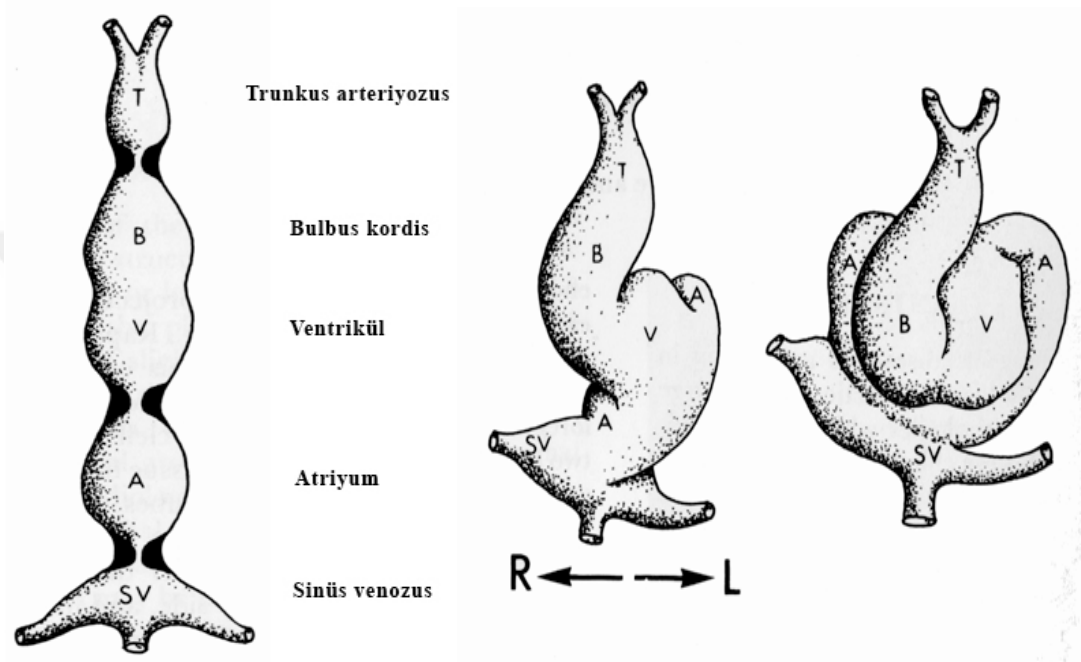
KALBİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Fetal hayatın ilk 20. günü kalp ve damarların gelişimi başlamaktadır ve bu evrede embriyonun sefalik kısmında mezenkimal hücreler çoğalarak anjiojenik küme denen hücre topluluklarını oluştururlar. Anjiojenik kümeler lateralden sefalik yöne doğru hareket ederler, daha sonra birbirleriyle birleşirler ve at nalı şeklinde bir pleksus oluştururlar. Bu pleksusun ön ortası kardiyojenik bölge olarak adlandırılır ve perikard boşluğunun içerisine doğru gelişir. (11)

Kaudalde kalan anjiojenik hücreler orta hatta paralel bir şekilde dizilerek dorsal aortaları oluştururlar. Bunlar da ileride kalp tütününü oluşturacak at nalı pleksus ile birleşirler.(11)

Başta iki yanda yerleşmiş olan anjiojenik hücre topluluklarının oluşturduğu iki endotelial kalp tüpü birbirine doğru yaklaşarak kaynaşır, tek bir tüp oluşur. Bu kardiyak tüp ventralden kaudal yönde ve sağdan sola

doğru döner, kardiak loop oluşur. Dönüş ve katlantı oluşurken 3 büyük genişleme belirir. Kaudalde kalan genişlemeden primitif atriumlar, ortadaki kısımdan sol ventrikül, sefalik parçadan bulbus kordis, sağ ventrikül ve trunkus arteriosus oluşur.(12,13)



Şekil 1 : Primitif kalp tüpü ve kardiyak looping

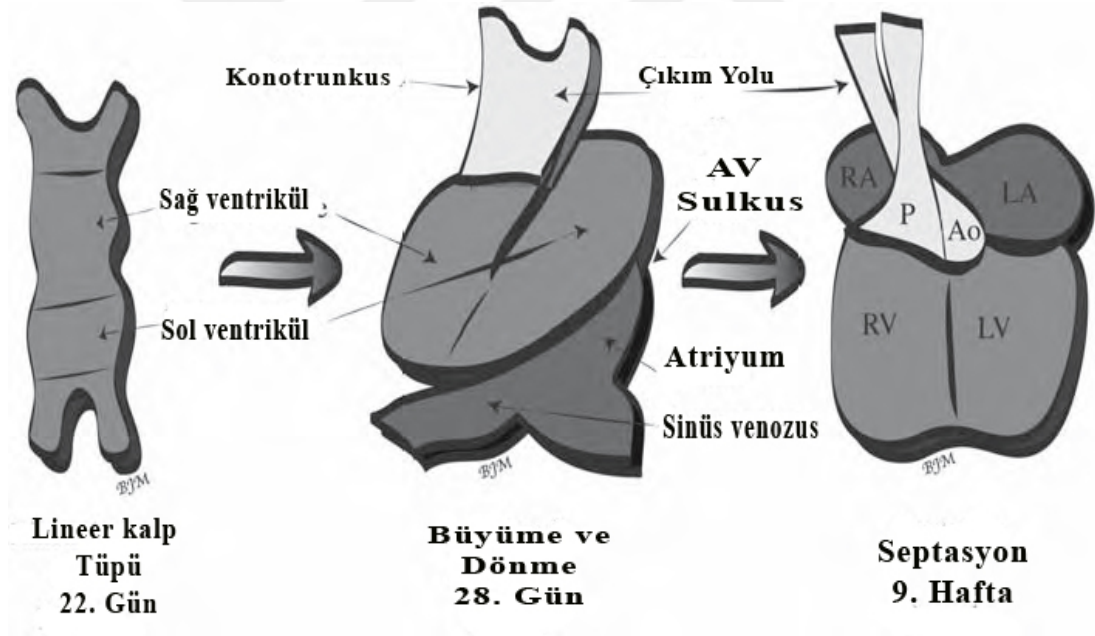
Primitif atrium ile primitif sol ventrikülü ayıran boğumlaşma primer atrioventriküler kanalı oluşturur. Kalp tüpünün sefalik kısmını Bulbus kordis ve Konus kordis oluşturur. Bulbus kordis proksimal 1/3 kısımdır ve sağ ventrikülün trabeküle kısmını oluşturur. Konus kordis ise distal 2/3 kısımdır ve her iki ventrikülün ortak çıkım yolu olan trunkus arteriosusu oluşturur. (13)

Bulboventriküler sulcus üst ön interventriküler septumu oluşturur. Embriyoda atrial septumların oluşmaya başlaması ile kalp yavaş yavaş erişkin şeklini almaya başlar. 4. haftanın ortasında sinus boynuzları değişime uğrayarak sinus venosusları oluşturur her iki atrial tarafta sinus venosuslara, vitellin veya omfalomezenterik ven, umbilikal ven, kardinal venler aracılığıyla

kan gelir. Ortak atrium ve sinus venosus arasındaki sinoatrial bileşke sağa doğru yer değiştirmektedir. Bu arada sol umbilikal ven ve sol vitellin ven oblitere olarak sol sinus boynuzunun küçülmesine neden olur. Son olarak da sol kardinal ven oblitere olarak kaybolur ve geriye sadece ileride koroner sinüsü oluşturacak olan ince bir sol sinüs boynuzu kalır.(14)

Sağ yerleşimli sinoatrial orifis sola interatrial septuma doğru genişler. Sinoatrial orifisin alt kısmında vena cava inferior ve koroner sinüs kapakçıkları oluşur.

Sağ atriumun trabeküler kısmı ile sinüs venarumu birbirinden ayıran çizgi ise crista terminalisi oluşturmaktadır. (13)



Şekil 2: Kalbin embriyolojik gelişim evreleri

Kalp Septumlarının Oluşumu

Embriyogenezin 27-37. günler arasında kalbin ana septumları oluşmaktadır. Septum iki şekilde oluşabilir, karşılıklı yaklaşabilir veya tek duvardan karşıya uzanabilir. (11)

Septumu oluşturan dokular üç farklı bölgeden gelişmektedir bunlar, endokardial yastıklar, atrioventriküler bölge ve konotrunkal bölgedir.

Endokardial yastıklar atrial ve ventriküler septumların merkez kısımlarının, aortik ve pulmoner kanalların ve atrioventriküler kapakların gelişiminde rol alırlar. Bunun yanında konotrunkal yerleşimli yastıklar nöral krest kökenli olduğundan dolayı, nöral krestle ilgili kraniofasial defektlere konotrunkal anomaliler eşlik edebilir.(13)

Atriyal Septum Gelişimi

4. hafta sonunda ortak atrium tavanından lümene doğru septum primum uzanmaya başlar. Septum primum bir pantolon gibi gelişmektedir, pantolonun iki ayağı AV kanaldaki endokardial yastıklara doğrudur ve iki ayağı arasında kalan açıklığa ostium primum denir. Ostium primumu daha sonra gelişecek olan endokardial yastıklar kapatır.(11)

Bu arada septum primum üzerinde porlar belirir. Bu porların bütünleşmesi sonucu ostium sekundum oluşmaktadır. Septum sekundum septum primumun sağ atrial tarafında üst önden yarımay şeklinde arka alt tarafa doğru gelişmektedir. Septum sekundum hiçbir zaman septumu tamamen örtmez ve septum sekundum üzerinde oluşan ostiuma foramen ovale adı verilir.(11) İntrauterin hayatta ostium sekundum foramen ovale arasındaki ilişkiden sağdan sola şant devam etmektedir. Septum primumun sol atrial tarafta kalan kısmı foramen ovale kapakçığını oluşturur ve doğumdan sonra sol atrial basıncın yükselmesi ile foramen ovaleyi kapatmaktadır. (14)

Septum primum oluşmaya başladığı sırada, septumun sol atrial tarafında tek bir pulmoner ven orifisi belirir. Bu ven gelişen akciğer tomurcuklarının venleri ile birleşerek sayısı dörde çıkar.(11)

Gelişimini tamamlamış kalpte sol atrium posterior düzgün kısmı pulmoner venden köken alır, orijinal primitif sol atrium ise trabeküler kısmı oluşturur.

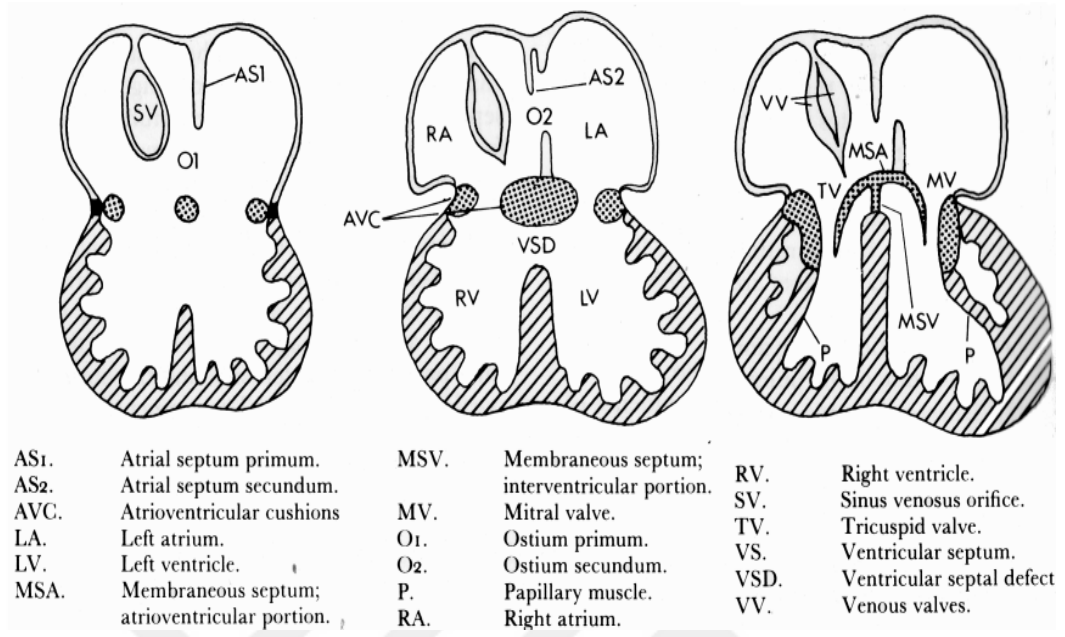
Sağ atriumda ise musculus pectinati trabeküler kısmı oluşturur.

Ventriküler Septum Gelişimi

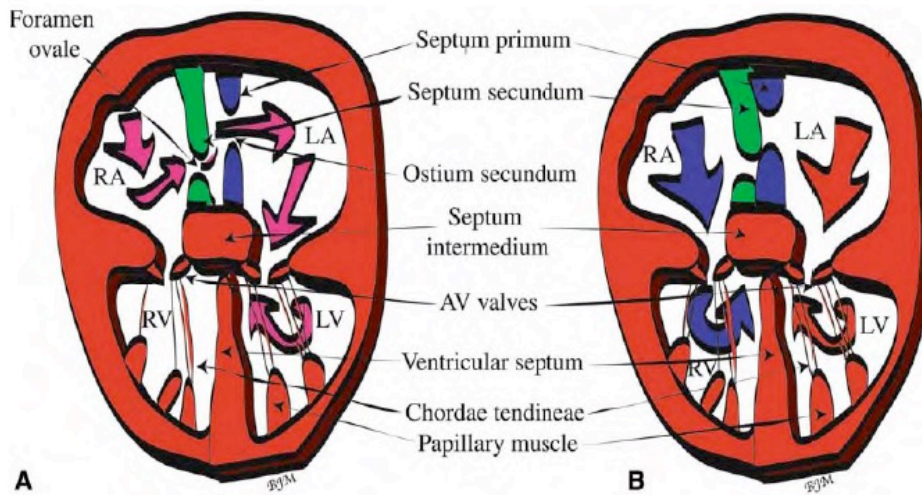
Atriyoventriküler kanal ilk başta yalnızca primitif sol ventriküle geçit vermektedir. Daha sonra AV kanal (Atriyoventriküler kanal) sağa doğru büyümeye başlar ve kan primitif sağ ventriküle de geçmeye başlar. (11)

İleriki dönemde üst ve alt yastıklar birleşir ve bu aşamada sağ ve sol atriyoventriküler orifisler birbirinden ayrılır, orifisler ayrıldıktan sonra orifisi çevreleyen mezenkimal doku çoğalmaya başlar. Artan mezankimal doku kanın atriyumdan ventriküle olan türbülant etkisinde katkısıyla ventrikül lümenine doğru oyulmakta, böylece kas kordonları ile ventrikül duvarına asılı kapakları oluşturmaktadır. Kordonlar içerisindeki kas dejenere olmakta ve yerini endokard ile kaplı bağ dokusuna bırakılmaktadır ve böylece kapakçıklar oluşmaktadır.(15)

4. hafta sonunda iki primitif ventrikül gelişmeye başlar. Üstte bulboventriküler katlantı, altta interventriküler müsküler yapı birbirilerine yaklaşırlar ve birleşirler. Kaynaşmış endokardial yastıklar ile müsküler septumun serbest kenarı arasındaki geçit ise daha sonra membranöz interventriküler septum tarafından kapatılmaktadır. (16)



Şekil 3: Kardiyak septasyon



Şekil 4: İntrauterin gelişimini tamamlamış kalp şematik görünüm

Trunkus Arteriosus Septumu Gelişimi;

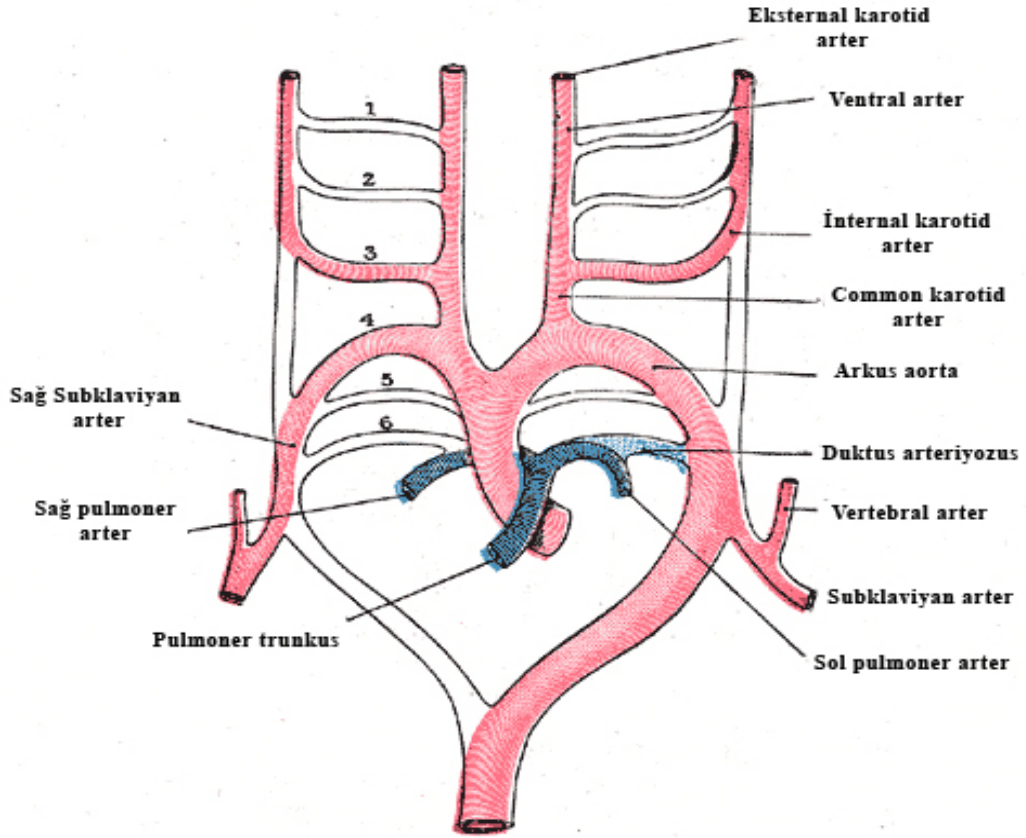
5. haftada trunkusun sefalik kısmında trunkus şişlikleri ve yastıkları belirlemektedir. Bunlardan sağ üst trunkus şişliği distale ve sola, sol alt şişlik distale ve sağa doğru gelişir. Bu şişlikler ortada birleşerek trunkusu aortik ve pulmoner kanallara bölen aortikopulmoner septumu oluşturur. (15)

Trunkus şişlikleri belirdiği sırada konus kordisin sol ön ve sağ arka duvarı boyunca da benzer şişlikler gelişmektedir. Aortikopulmoner septum oluştuktan sonra bununla birleşmek üzere bu yastıklar birbirine ve distale doğru çoğalırlar.(13) İki konal yastık birleştiğinde oluşan septum, konusu anterolateral ve posteromedial olarak ikiye bölmektedir, anterolateral bölüm sağ ventrikül çıkım yolunu posteromedial bölüm ise sol ventrikül çıkım yolunu oluşturmaktadır.

Konal yastıklar birleştikten sonra müsküler septum üzerinde kalan interventriküler geçiti alt endokardial yastıklardan gelişen bağ dokusu postero-anterior bölgede kapatır ve interventriküler septumun membranöz kısmını oluşturur.

Kalbin embriyolojik gelişimi sırasında aortada önemli değişiklikler olmaktadır. Başlangıçta 6 aortik arkus bulunmakta iken 1. aortik arkustan eksternal karotis arterler gelişmektedir, fetal hayatın 4. haftasında 2. aortik arkuslar gerilerler ve bu haftanın sonunda 3. aortik arkustan arterya karotis komunisler gelişir. 4. arkusun gelişimi oldukça önemlidir, sol 4. arkus normal arkus aortanın gelişimini sağlamakta ve ön ile arka aortayı birbirine bağlamaktadır, sağ 4. aortik arkustan ise sağ subklaviyan arterin proksimal bölümü gelişmektedir. 5. aortik arkus tamamen gerileyip kaybolmaktadır, 6. aortik arkusun ise proksimal kısmında sağ ve sol pulmoner arterler gelişim

göstermekte sol 6. aortik arkusun distalinden ise duktus arteriyozus gelişmektedir. (11)



Şekil 5: Aortik ark gelişimi

Semiluner Kapakların Gelişimi

Trunkus bölünmesi tamamlanırken ana trunkus şişlikleri üzerinde bulunan semiluner kapakçık primordiası her iki kanalda üçer küçük tüberkül halinde belirir. Zamanla tüberküllerin üst yüzeyleri delinir ve böylece semilüner kapakçıklar oluşur. (14)

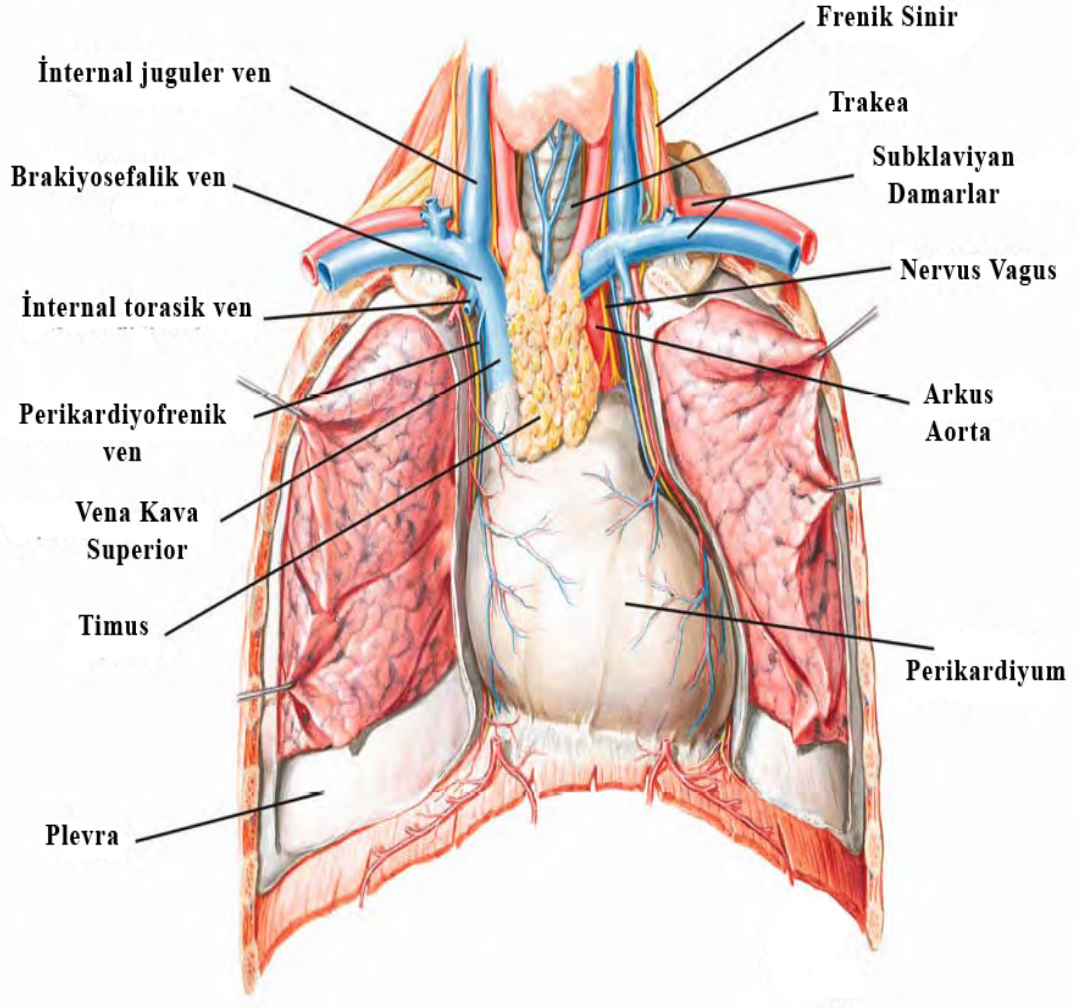
İletim sistemi oluşumu

Başlangıçta kalbin pacemaker'ı sol kalp tüpünün kaudal kısmında yer almaktadır. İlerleyen dönemde sinus venosus bu görevi üstlenir. VCS oluşunca da atriokaval bileşkenin anterolateraline yerleşir.(14)

AV nod ve his hüzmesi ise 2 kaynaktan gelişir, bunlar; Sinüs venosusun sol duvarındaki hücreler ve endokardial yastık hücreleridir.(11)

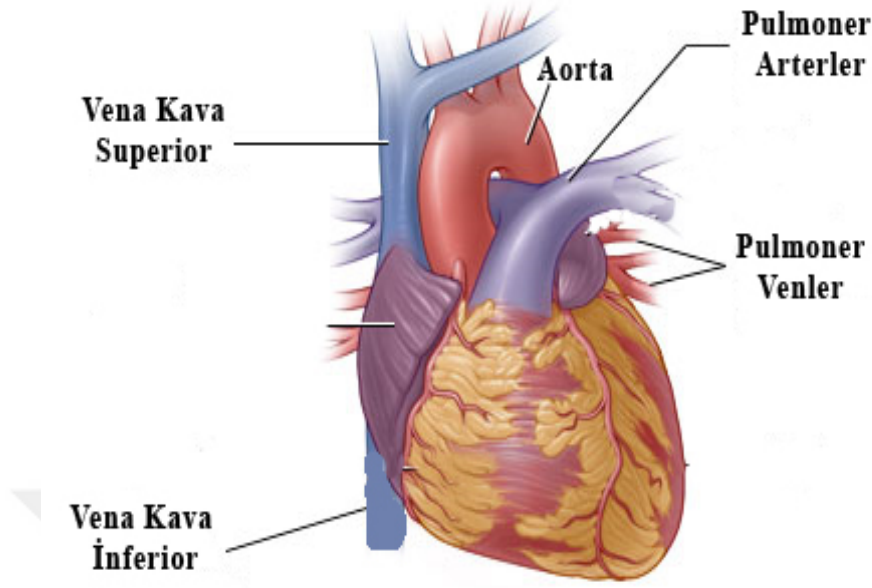
KALBİN ANATOMİSİ

Kalp orta mediastende yerleşmiş olan önden arkaya doğru daralmış koni biçiminde bir organdır. Tabanı basis kordis ismini alır ve sağ yukarı doğru bakar, tepesi ise apeks kordis adını alır ve sola aşağı doğru yerleşmiştir. Apeks kordis ile kalp tabanını orta noktada kesen eksen aksis kordis ismini alır.(17) Öne ve yukarı doğru bakan yüzü facies sternokostalis ismini alır, arka ve aşağı bakan yüzü ise facies diafragmatica adını almaktadır. Alt yüzü diafragmanın centrum tendineum bölümüne oturmuştur. Sağ ve solda akciğerlerle ilişkili olan bölüm facies pulmonalis ismini almaktadır, sağ taraftaki akut marjin, sol taraftaki kenar ise optus marjin olarak adlandırılır.(17)



Şekil 6: Kalbin anatomik yerleşimi ve komşulukları

Kalbin tabanında büyük damarların başlangıçları görülmektedir, önde trunkus pulmonalis, arkasında ve sağında çıkan aorta yerleşmiştir, onun arkasında ve sağında vena kava superior bunun arkası ve altında ise sağ pulmoner venler yerleşmektedir. Sol arkada ise sol pulmoner venler yer alır. trunkus pulmonalisin sağından başlayıp arkadan dolaşan ve önde trunkus pulmonalisin solunda sonlanan oluk sulkus koronarius adını alır ve atriyumlar ile ventriküller arasındaki sınırı oluşturmaktadır. Bu oluk ön yüzde kesintiye uğramış bir görünüm çizmektedir. Sulkus koronarius ile arka yüzde bulunan ve iki ventrikül arasında ilerleyen sulkus interventrikularis posterior birleşimine crux cordis adı verilir. (18)



Şekil 7: Kalbin büyük damar bağlantıları

Hemodinamik olarak kalp dört boşluktan oluşmaktadır, bunlar sağ atriyum, sağ ventrikül, sol atriyum ve sol ventrikül olarak isimlendirilir. Bu boşluklar interatriyal ve interventriküler septumlarla birbirinden ayrılmaktadır. İnteratriyal bölme büyük oranda kas liflerinden oluşmaktayken fetal hayatta açık olan oval bölge membranöz bir yapıdadır, interventriküler septum ise kalbin en kalın kas lifleri taşıyan bölümüdür, sağ ventriküle doğru hafif bir kavis yapmaktadır. İnterventriküler septumun en proksimaldeki küçük bir kısmı kas lifleri taşımamaktadır ve membranöz septum olarak adlandırılmaktadır.

Atriyoventriküler bölüm ise sağ tarafta trikuspit kapak adı verilen üç yaprakçıklı bir kapakla sol tarafta mitral kapak adı verilen iki yaprakçıklı bir kapakla birbirinden ayrılmaktadır.

Kalbin Boşluklarının iç yapısı incelenecek olursa;

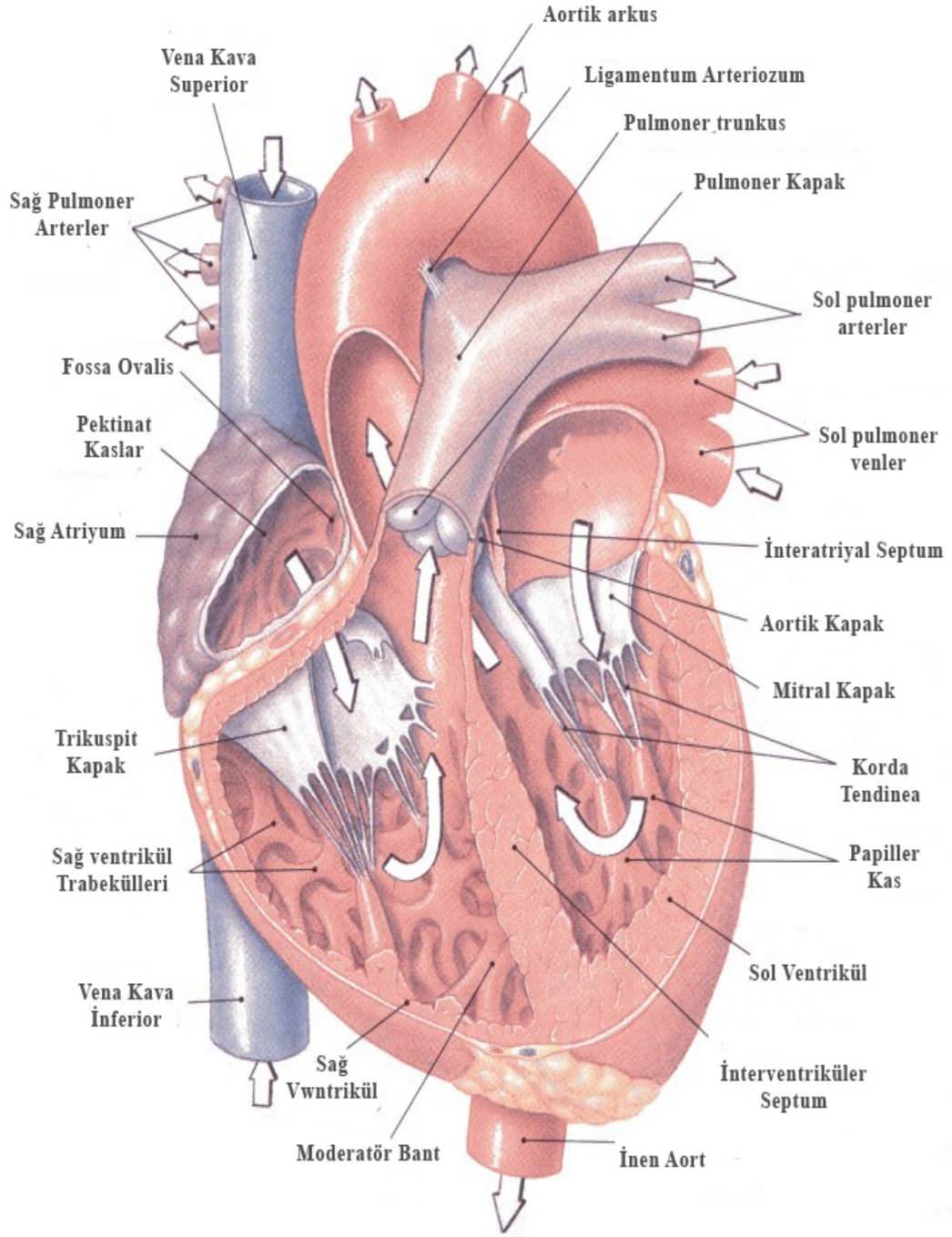
Sağ atriyum, sinüs vena cavarium, atriyum propriyum ve auricula dekstra olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Sinüs vena cavarium üst tarafta vena cava superior, alt tarafta vena cava inferior orifislerini içermektedir. Bu orifisler kapak yapısı içermemektedir ve arka tarafta tuberkulum intervenozum ile sınırlanmaktadır. Alt taraftaki sınırı ise yarım ay şeklindeki endokardiyal katlantı olan valvula vena cava inferior ya da eustachian valv adı verilen yapı oluşturur.(19) Sinüs vena cavarium ön yüzde krista terminalis ve sulkus terminalis ile sınırlanmaktadır. Sol atriyuma bakan kenarında fossa ovalis yer alır. Atriyum propriyum fossa ovalis ile eustachian kalıntının önünde kalan bölümdür. Arka orta kısmında koroner sinüs ostiyumu yer alır, bu ostiyumun etrafında ufak bir endokard katlantısı şeklinde tebesian valv kalıntısı bulunmaktadır. Eustachian kalıntısından atriyal septuma doğru uzanan bir bant bulunmaktadır ve tendon todaro ismini alır. (17) Bu bandın altında koroner sinüsün önünde ve trikuspit kapağın septal yaprakçığının üzerinde kalan üçgen alan koch üçgeni ismini alır, bu üçgenin içerisinde atriyovenriküler düğüm ve his demeti başlangıç lifleri bulunmaktadır. (18)

Sağ ventrikül, apikal bölgesi oldukça düzensiz ve trabeküllerle kaplıdır, bu trabeküller arasında sivrilen konik papiller kasların ucundan çıkan korda tendinealar trikuspit kapağın yaprakçıklarının kenarlarında ve alt yüzeyinde sonlanırlar. Anterior papiller kas ön duvarda yer almaktadır ve daha büyük olarak görülür, posterior papiller kas ise genellikle iki ya da üç dala ayrılır. Sağ ventrikül çıkımı huni şeklinde daralarak bir infundibuler bölge oluşturur, bu bölgede trabeküller yoktur ve üst kısım daralarak trunkus pulmonaris ile son bulur, başlangıç kısmı ise trabeküler bir çember ile çevrilidir ve burası crista supraventrikularis ismini alır. (19) Crista supraventrikularisin alt ve ön kısmında anterior papiller kasa doğru uzanmakta olan çıkıntı trabeküloseptomarginalis ya da moderator bant ismini alır ve iletim sisteminin sağ bacağına içerisinde taşır.(17) Alt arka kısımda ise medial papiller kas

bulunmaktadır ve bu kas lancisi ya da luscha kası olarak isimlendirilmektedir. (18)

Sol atriyum iç yüzünde endokard düz kalın ve gergin bir yapı görünümündedir. Arka bölüme dört adet pulmoner ven açılmaktadır, bu bölümde kapak yapısı yoktur. Medial duvarında fossa ovalise uyan kısımdaki valvula foraminis ovalis palpasyonla kolaylıkla hissedilebilen bir yapıdır. Ön tarafa doğru uzanan appendiks bölümü iç yüzü pectinati kaslarıyla tarak şeklinde kaplanmıştır. Sol atriyumun hacmi sağ atriyumdan daha küçüktür.

Sol ventrikül koni şeklinde bir yapıdır, bu koninin tepesini apeks oluştururken tabanını birbiriyle ilişkisi bulunan giriş ve çıkış kısımları oluşturur. Sol ventrikül giriş bölümü (inlet bölümü) mitral kapak yaprakçıkları, korda tendinea ve papiller kasların yer aldığı bölümdür. Ön ve arka kısmında trabeküller ve iki adet papiller kas yer alır. Bu papiller kaslardan anterior papiller kas kalbin en büyük papiller kasıdır, arka papiller kas interventriküler septuma daha yakın bir konumda yerleşmektedir.



Şekil 8: Kalp boşlukları anatomik yapısı

Kalp Kapakları:

1- Atriyoventriküler kapaklar:

Sağda ve solda olmak üzere iki adet atriyoventriküler kapak mevcuttur. Her biri sağlam bir fibröz anulus etrafına tutunmuş üçgen şeklinde yaprakçıklardan oluşmaktadır. Bu yaprakçıklar endokard katlanması ve arasında fibröz bantların yerleşimiyle oluşmuş yapılardır.(20) Serbest kenarları daha kalındır ve buralara korda tendinealar tutunmaktadır. Bu kordalar sistol esnasında gerilerek yaprakçığın ters dönüşünü engellemektedir.

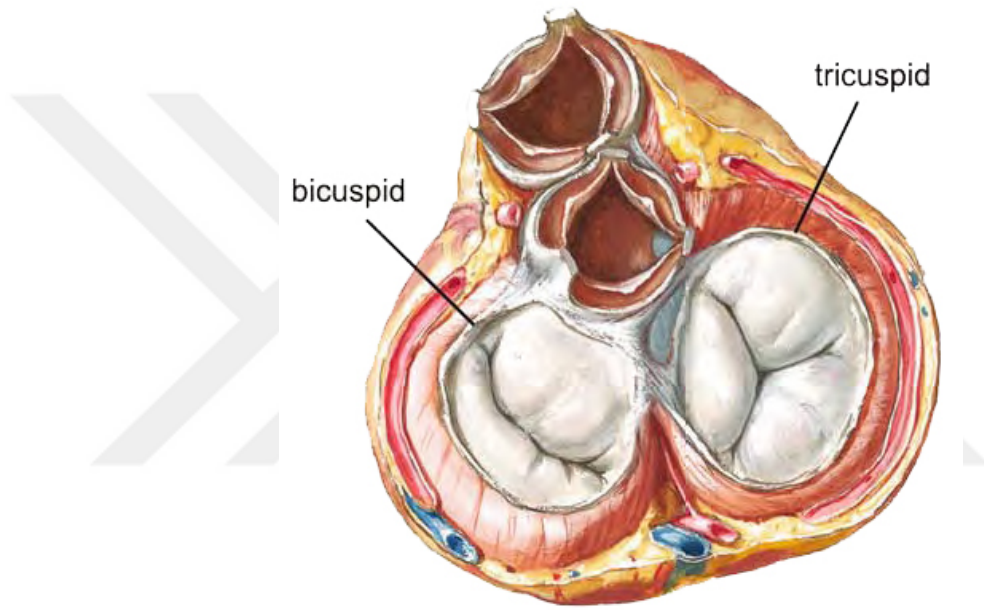
a. Sağ Atriyoventriküler Kapak

Üç yaprakçıktan oluşmuştur bu nedenle trikuspid kapak ismini alır, bu yaprakçıklar anterior, posterior ve septal olarak isimlendirilir. Sağ atriyum ile sağ ventrikül arasındaki bağlantıyı oluşturur. Her bir yaprakçık anulus yakınında ve serbest kenarda kalın yapıda iken orta kısmı şeffaf bir alan şeklindedir. Yaprakçıkların birbirinden ayrıldığı bölüm komissür adını alır. Trikuspid kapak yaprakçıklarına yaklaşık 20-25 adet korda tendinea tutunmaktadır, en çok korda tutunumu septal yaprakçığa olmaktadır. Septal yaprakçık iletim sisteminden atriyoventriküler nodu oldukça yakın bir yerleşim göstermektedir. (18)

b. Sol Atriyoventriküler Kapak

İki yaprakçıktan oluşmuştur, bunlar anterior ve posterior yaprakçıklardır, bu nedenle bikuspid kapak da denir. Terminolojide en sık olarak mitral kapak olarak isimlendirilmektedir. Sol atriyum ile sol ventrikül arası geçişi sağlamaktadır. Anulusu daha geniş ve sağlam bir yapıdadır. Genellikle yaprakçıkların uç kısmı girintili çıkıntılı bir yapı taşımaktadır. Hemodinamik yüklenmesi daha fazla olduğu

için yaprakçıklar daha kalın ve fibröz bir yapıdadır ve kapandıklarındaki temas yüzeyi daha fazladır. Anterior yaprakçığı daha geniş bir alana sahiptir, sol ventrikülün giriş ve çıkış bölümlerini birbirinden ayırmaktadır. Posterior yaprakçık daha dar bir yüzeye sahiptir. Mitral kapağın kordaları trikuspid kapağa göre daha kalın bir yapıdadır, septal duvardan kaynaklanan kordalara mitral kapakta rastlanmamaktadır.(18)



Şekil 9: Atriyoventriküler kapaklar

2- Semiluner Kapaklar

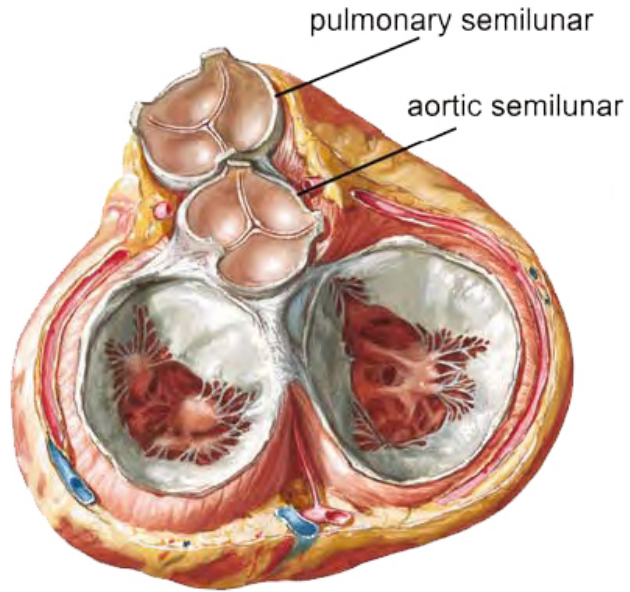
İki adettir ve kalpten çıkan damarların başlanğıç bölümlerinde yerleşmişlerdir. Bu kapakların açılıp kapanması kan akımı ve basınç farkı ile olmaktadır bu nedenle papiller kasları ve korda tenidinaları bulunmamaktadır. Kapanma alanları kalın ve fibröz bir yapıdadır. (17)

a. Pulmoner Kapak

Sağ ventrikül çıkımında yer almaktadır. Kalpte kapaklar düzleminin en önünde yer almaktadır. Üç adet yarım ay şeklindeki kapakçıktan oluşmuştur.

b. Aort Kapağı

Kalbin en merkezi konumuda yerleşmiştir ve en büyük yük altında çalışan kapağıdır. Sol tarafta mitral kapağın anulusu ve anterior yaprakçığı ile komşuluk gösterirken sağ tarafta membranöz interventriküler septum ve his demeti ile komşuğudur. Sağ ve soldaki kapakçıkların sinüslerinden koroner arterler çıktığı için sağ koroner kapakçık ve sol koroner kapakçık olarak isimlendirilirler arkadaki posterior kapakçık sinüsünden ayrılan bir oluşum yoktur ve nonkoroner kapakçık ismini alır.(18)



Şekil 10: Semiluner kapaklar

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

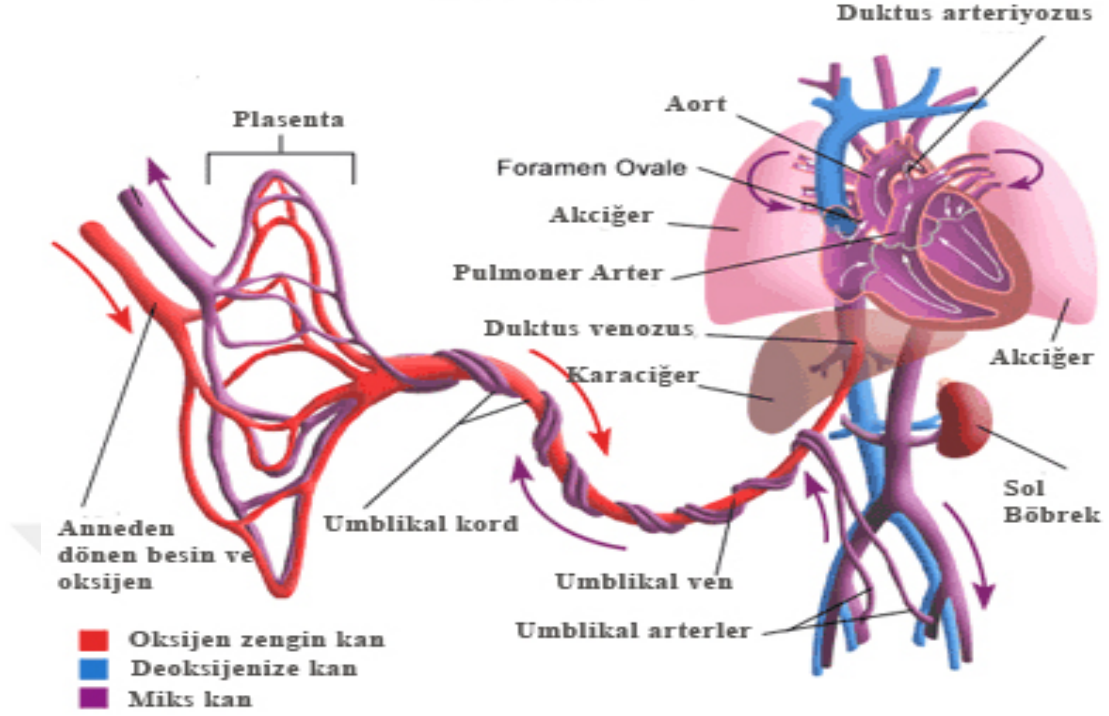
Görülme Sıklığı

Konjenital kalp hastalığı görülme sıklığı 1000 canlı doğumda yaklaşık 7-10'dur (21). İlaçlar, maternal diyabet, maternal alkol alımı, enfeksiyon gibi çevresel faktörler ve genetik bozukluklar konjenital kalp hastalığı oluşturabilirler. Çoğunlukla genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşiminin sonucu gelişmektedir.(21)

Pediyatrik Kardiyovasküler Fizyoloji

Fetal hayatta gaz değişiminden plasenta sorumludur. Plasentada oksijenlenmiş olan kan, portal ven sistemine katılan umblikal venler aracılığı ile fetusa geri döner. Portal venöz sinüsten gelen kanın bir kısmı, duktus venozus üzerinden hepatik dolaşımı atlayarak direkt olarak inferior vena kavaya gelir. Fetusun vücudunun alt yarısından, umblikal venlerden ve portal venden gelen kanı içeren inferior vena kava kanı, sağ atriyuma gelir. Bu kanın az bir kısmı foramen ovaleden sol atriyuma geçer. Süperior vena kava kanının az bir kısmı foramen ovaleden geçerken büyük bir kısmı sağ ventrikül ve pulmoner artere gider. Pulmoner artere gelen kanın çoğu duktus arteriyozus yoluyla distal aortaya dökülür. Doğumda her ventrikülün belli bir damar yatağına döküldüğü bir seri dolaşım olur. (11)

Fetal Dolaşım



Şekil 11: Fetal dolaşım

Doğumla beraber plasentanın ayrılması ve akciğerlerin ventile edilmesi bu seri dolaşımın hızla yerleşmesini sağlar. Erişkin dolaşımının sağlanması için fetal kanalların kapanması gerekir. Kompleks nörokimyasal ve hormonal etkenler, bu şantların kapanmasını etkiler.(18) Asidoz, sepsis, hipotermi, hipoksi ve hiperkarbi bu şantların yeniden açılmasına ve fetal dolaşımın devam etmesine neden olabilir. Konjenital kalp hastalığı nedeniyle ileri derecede hasta olan yenidoğanların çoğunda bu tetikleyici faktörlerin bir veya birden fazlası vardır. Bazı durumlarda fetal dolaşım kanallarının açık kalması yararlı, hatta yaşam için şart olabilir.(14-22)

Yenidoğanda duktusun kapanması iki aşamalıdır; fonksiyonel kapanma ve kalıcı anatomik kapanma. Fonksiyonel kapanma, duktus duvarının düz kasının kasılması ile genellikle hayatın ilk günlerinde oluşur. Normal miyadındaki yenidoğanda duktusun kalıcı anatomik kapanması genellikle yaşamın 2-3. haftalarında.(11) İntrauterin dönemde, sağ atriyum

basıncı sol atriyum basıncına göre daha yüksek olduğu için, inferior vena kava kan akımı foramen ovaleyi açık tutacak şekildedir. Plasentanın çıkarılması, sağ kalbe venöz dönüşü belirgin olarak azaltarak sağ atriyum basıncını düşürür. Ayrıca, ventilasyon pulmoner arter ve venöz kan akımlarında belirgin artışa yol açarak sol atriyum basıncını artırır. Sonuç olarak, foramen ovalenin flep benzeri kapağında fonksiyonel kapanma olur. Foramen ovale normal erişkinlerde % 20, 5 yaşından küçük çocuklarda ise % 50 oranında açık kalabilir. (23)

Umbilikal kan akımının azalması sonucunda duktus venozus yaşamın 1. haftasında fonksiyonel, 3. ayında ise anatomik olarak kapanır ve yerinde ligamentum venozum kalır.(18) Doğumda alveoler ventilasyonun başlaması ile küçük pulmoner damarların mekanik kompresyonu azalır ve parsiyel oksijen basıncı artar. Sonuç, pulmoner vasküler dirençte dramatik düşmedir.

Fetal ve yenidoğan akciğerlerinin küçük arterlerinin morfolojik incelenmesinde mediadaki düz kas tabakasının kalın olduğu görülmüştür. Takip eden haftalar ve aylar içinde pulmoner damarlarda yeniden yapılanma oluşur. En belirgin değişiklik mediadaki düz kas tabakasının incelmesidir. Bu olay, yaşamın 6. ayına kadar pulmoner vasküler rezistansın normal erişkin düzeylerine yaklaşacak şekilde azalmasını sağlar. Pulmoner matürasyon, konjenital kalp hastalıkları gibi patolojik durumlarda belirgin olarak değişir.(22)

Yenidoğan kalbi afterload uyumsuzluğuna daha hassastır. Bu nedenle çıkım yolu direncinin artması durumunda atım hacmini güçlükle devam ettirebilir. Aynı zamanda preload rezerve sınırlıdır.(18) Kontraktilite kapasitesi azalmıştır. Yenidoğanda ventrikül kompliyansı düşüktür ve kalsiyum transport sistemi immatürdür. Doğumda sempatik innervasyon tam olarak gelişmemiştir. Bunun sonucu olarak, miyokarddan lokal nörepinefrin salınımı kontraktiliteyi, sistemik dolaşımdaki artmış katekolamin düzeylerinden daha az artırır. Ancak parasempatik sistem doğumda

tamamen fonksiyoneldir. Yenidoğan miyokardı erişkin kalbine göre anaerobik metabolizmaya daha fazla bağımlıdır.(18) Bu mekanizma, yenidoğan miyokardını hipoksinin etkilerine daha dayanıklı yapar.

Konjenital Kalp Hastalıklarının Patofizyolojisi

Konjenital kalp lezyonları, çeşitli şekilde sınıflandırılabilirse de genelde 4 ana gruptan birine girer: (1) şantlar, (2) karışım oluşturan lezyonlar, (3) akım obstrüksiyonu oluşturan lezyonlar ve (4) regürjitan kapaklar (tablo 1).

Bu gruplardan herbiri en azından üç patofizyolojik durumdan birini taşır: ventrikül volüm yükü, ventrikül basınç yükü veya hipoksemi (24-25)

Tablo 1: Konjenital kalp hastalıklarının sınıflandırması

Fizyolojik sınıflama	Pulmoner kan akımı	Özellik
şantlar		
<i>Soldan sağa</i>		
- PDA		Ventrikülde volüm yüklenmesi KKY gelişimi
- VSD	↑	
- ASD		
- AV kanal		
<i>Sağdan sola</i>		
- Fallot tetralojisi		Ventrikülde basınç yükü Siyanotik Hipoksemi
- Pulmonary atrezi/VSD	↓	
- Eisenmenger kompleksi		
Karışım oluşturan lezyonlar		
- Transpozisyon/VSD		Basınç ve volüm yükünde değişkenlik Genellikle siyanotik
- Triküspit atrezisi	Genelde ↓	
- Venöz dönüş anomalisi	ancak Qp/Qs	
- Tek ventrikül	değişken	
Obstrüktif lezyonlar		
- Aortik arkus devamsızlığı		Ventrikül disfonksiyonu Ventrikülde basınç yükü Duktal bağımlılık
- Kritik aort stenozu		
- Kritik pulmoner stenoz		
- Hipoplastik sol kalp sendromu		
- Aorta koarktasyonu		
- Mitral stenoz		
Regürjitan lezyonlar		
- Ebstein anomalisi		Ventrikülde volüm yükü KKY gelişimi
- Diğer ikincil nedenler		

ASD, atrial septal defekt; AV kanal, atrioventriküler kanal; CHF, konjestif kalp yetersizliği; PDA, patent duktus arteriozus; Qp, pulmoner kan akımı; Qs, sistemik kan akımı; VSD, ventriküler septal defekt

1) Şant lezyonları

Şantlaşma, bir dolaşım sistemine gelen venöz kanın arteriyel çıkış yoluyla aynı dolaşım sistemine tekrar gelmesidir (22). Şantlar; kalp odacıkları arasında intrakardiyak veya sistemik ve pulmoner arterler arasında ekstrakardiyak olabilir. Şant yoluyla oluşan kan akımının yönünü şantın iki tarafındaki rezistansın miktarı ile şant açıklığının çapı belirler.

Pulmoner vasküler rezistans, sistemik vasküler rezistanstan düşük olduğunda soldan sağa şantlar görülür. Kan doğrudan akciğerlere akarak pulmoner kan akımında artışa yol açar. Sonuçta, pulmoner sirkülasyonda konjesyon, sol ventrikül volüm ve iş yükünde artış, pulmoner vasküler rezistansta progresif artış gerçekleşir. Pulmoner vasküler rezistans, sistemik vasküler rezistanstan yüksek olduğunda pulmoner kan akımı azalır.

Sonuçta, pulmoner kan akımındaki azalma sistemik hipoksemi ve siyanoza yol açar. Sağ ventrikül ejeksiyonuna karşı rezistansın yüksek olması, ventrikülde basınç yükünün oluşmasına, uzun dönemde ise ventrikül disfonksiyonu ve yetersizliğine neden olur.

2) Karışım oluşturan lezyonlar

Bu gruba giren lezyonlar, siyanotik konjenital kalp hastalıklarının en büyük grubunu oluştururlar.(22) Bu defektlerde pulmoner ve sistemik dolaşım arasında karışım, iki dolaşımdaki oksijen saturasyonunun birbirine yakın olmasına neden olacak kadar büyüktür. Pulmoner / sistemik akım oranları (Q_p/Q_s) şantın büyüklüğüne değil, doğrudan vasküler rezistanlar ile akıma karşı obstrüksiyonun miktarına bağlıdır.

3) Obstrüktif lezyonlar

Kritik düzeyde sol taraflı obstrüktif defekti olan yenidoğanda sistemik perfüzyon, sağ ventrikülden patent duktus arteriyozus (PDA) yoluyla olan kan akımına bağlıdır. (24-25) Bu hastalarda ciddi sol ventrikül yetersizliği, koroner perfüzyonda azalma ve ventriküler ektopi olasılığında artma, sistemik hipotansiyon, PDA'a bağımlı sistemik sirkülasyon, sistemik hipoksemi görülür. Sağ taraflı lezyonlarda ise pulmoner kan akımı PDA yoluyla aortadan olur. Bu hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu, pulmoner kan akımında azalma, sistemik hipoksemi ve PDA'a bağımlı pulmoner kan akımı olur.

4) Kapak Yetmezlikleri

Primer konjenital defekt olarak sık görülmezler. Regürjitan kapaklar dolaşımda volüm yüklenmesine neden olarak ventrikül dilatasyonu ve yetersizliğine neden olabilir.

Ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), patent duktus arteriyozus (PDA), pulmoner stenoz ve koarktasyon tüm konjenital defektlerin %60'ını oluşturur.(16)

POSTOPERATİF DÜŞÜK KALP DEBİSİ VE KALP YETMEZLİĞİ

Kalp vücudun metabolik ihtiyacını karşılayabilmek için dolaşıma yeterli miktarda kanı pompalamalıdır. Kalp debisinde değişiklikler postoperatif dönemde hızla gelişebilmektedir.

Kalp debisinin değerlendirilmesinde kapiller refill, periferik nabızlar, idrar çıkış miktarı, arteryel kan basıncı ölçümü, atriyum dolu basıncı ölçümü, asit-baz dengesi ve periferik-santral ısı takibi önemli parametrelerdir.(26)

Kalp debisi kalp hızı ve atım hacmine bağlı olarak değişmektedir, atım hacmi ise preload, afterload ve miyokard kontraktilesine bağımlı bir parametredir.(27)

Kalp debisinde azalmaya neden olan durumlar(27);

1. Kalp hızı ve ritminde değişiklikler
2. Hemoraji, artmış diürez, yetersiz sıvı tedavisi, kalp tamponadı gibi preloadın azaldığı durumlar
3. pulmoner hipertansiyon ve periferik vazokonstrüksiyon gibi afterloadın yükseldiğı durumlar
4. Asidoz, elektrolit dengesizliği, hipoksi ve iskemiye bağlı miyokard injurisi, ventrikülotomi ya da yetersiz miyokard korunması gibi kontraktilitenin azaldığı durumlar
5. Rezidüel intrakardiyak şant ya da kapak lezyonu gibi optimal cerrahi düzeltimin sağlanamadığı durumlar

Düşük kalp debisinden kardiyak indeksin 2 lt/dk/m² altına indiğı durumlardan bahsedilmektedir. Düşük kalp debisinin metabolik indikatörleri arasında plazma laktat konsantrasyonunda artış ve miks venöz oksijen satürasyonunda düşme önemli yer işgal etmektedir.

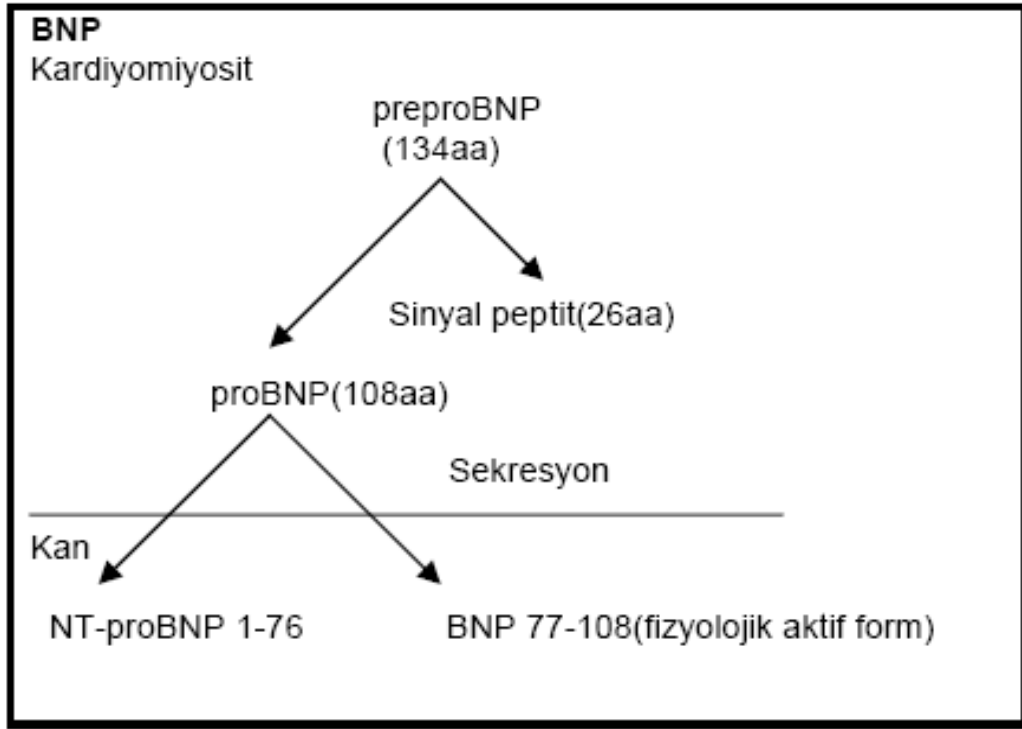
Düşük kalp debisi multiorgan fonksiyon bozukluğu oluşması riskini büyük oranda artırmaktadır ve mortalite ile yüksek oranda bağlantılı bir durumdur.

adlandırılmıştır.(31) Fakat daha sonra dolaşımdaki BNP in büyük bölümünün ventriküler miyokardiyum kaynaklı olduğu gösterilmiştir. (32)

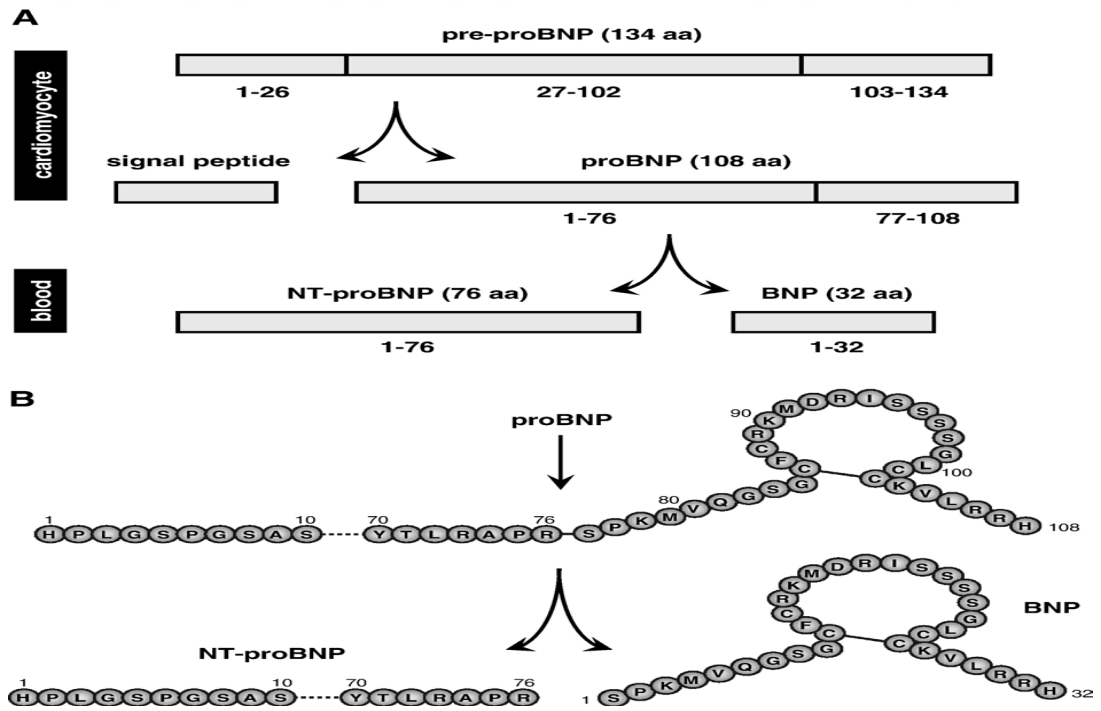
ANP ve BNP için salınımı sağlayan ana stimulus kardiyak miyozitlerin gerilimi ile ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-1 ve anjiotensin II de BNP sentezini tetikleyebilir. (33-34) Bu nedenle ANP ve BNP serum düzeylerinin ölçümü hemodinamik durum ve ventrikül fonksiyonları hakkında önemli bilgiler veren noninvazif mediatörler olarak klinik kullanıma girmiştir. BNP özellikle ventrikül fonksiyonları hakkında ANP e göre daha spesifik ve sensitif bilgiler sunmaktadır. Ventrikül duvar gerilimi ile BNP salınımı meydana gelmekte, BNP endotelin-1 ve glukokortikoidlerin salınımını stimüle etmekte, renin anjiotensin aldosteron sistemini ise inhibe etmektedir. (35-36-37)

Birçok peptid hormon gibi ANP ve BNP de uzun zincirli prohormon olarak sentezlenmekte ve uzun zincir biyolojik olarak aktif ve inaktif fragmanlara ayrılmaktadır. Pro-ANP 126 aminoasitli bir zincire sahiptir, biyolojik olarak aktif olan karboksi (C) terminal parçası 28 aminoasit içermekte ve biyolojik olarak inaktif olan amino (N) terminal parçası ise 98 aminoasit içermektedir. (38)

BNP geni 1. Kromozomda yer almaktadır.(39) Pro-BNP 108 aminoasitli bir zincire sahiptir, biyolojik olarak aktif hormon olan BNP 32 aminoasit içerirken biyolojik inaktif olan amino (N) terminal parçası olan NT-proBNP 76 aminoasit içermektedir.



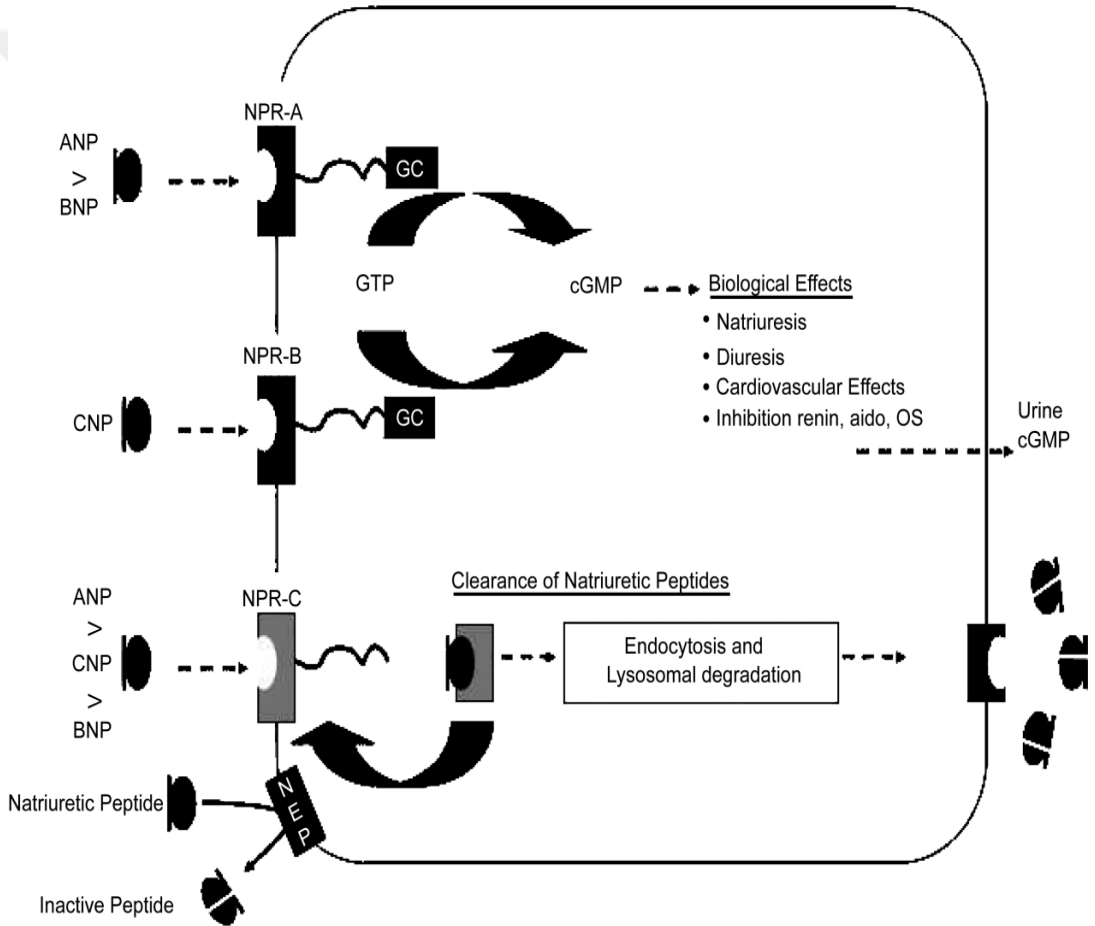
Şekil 13: BNP sentez ve salınım şeması



Şekil 14: proBNP nin BNP ve Nt-proBNP enzimatik dönüşümü

Her iki hormonunda N terminal parçasının invivo plazma yarı ömrü daha uzun olduğu için dolaşımdaki konsantrasyonlarının ölçümü daha doğru bilgiler vermektedir. (38-40)

Bilinen 3 adet natriüretik peptid reseptörü (NPR) mevcuttur, bunlar NPR-A, NPR-B ve NPR-C şeklindedir, her üç reseptörde guanilat siklaz bağımlı transmembran reseptörleridir.(41) BNP NPR-A ve NPR-C reseptörlerine bağlanmakta ve bu bağlanma sonrası hücre içerisinde cGMP salınımı olmaktadır. (41-42-43)



Şekil 15: Natriüretik peptid reseptör ilişkisi

Biyolojik aktif BNP sıvının kapiller yataktan interstisiyel aralığa geçişini artırmakta ve böylece damar içi volümde azalmayla beraber hipotansif etkisi

ortaya çıkmaktadır. (44) Ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla diüretik etkisi ortaya çıkartmaktadır. (36)

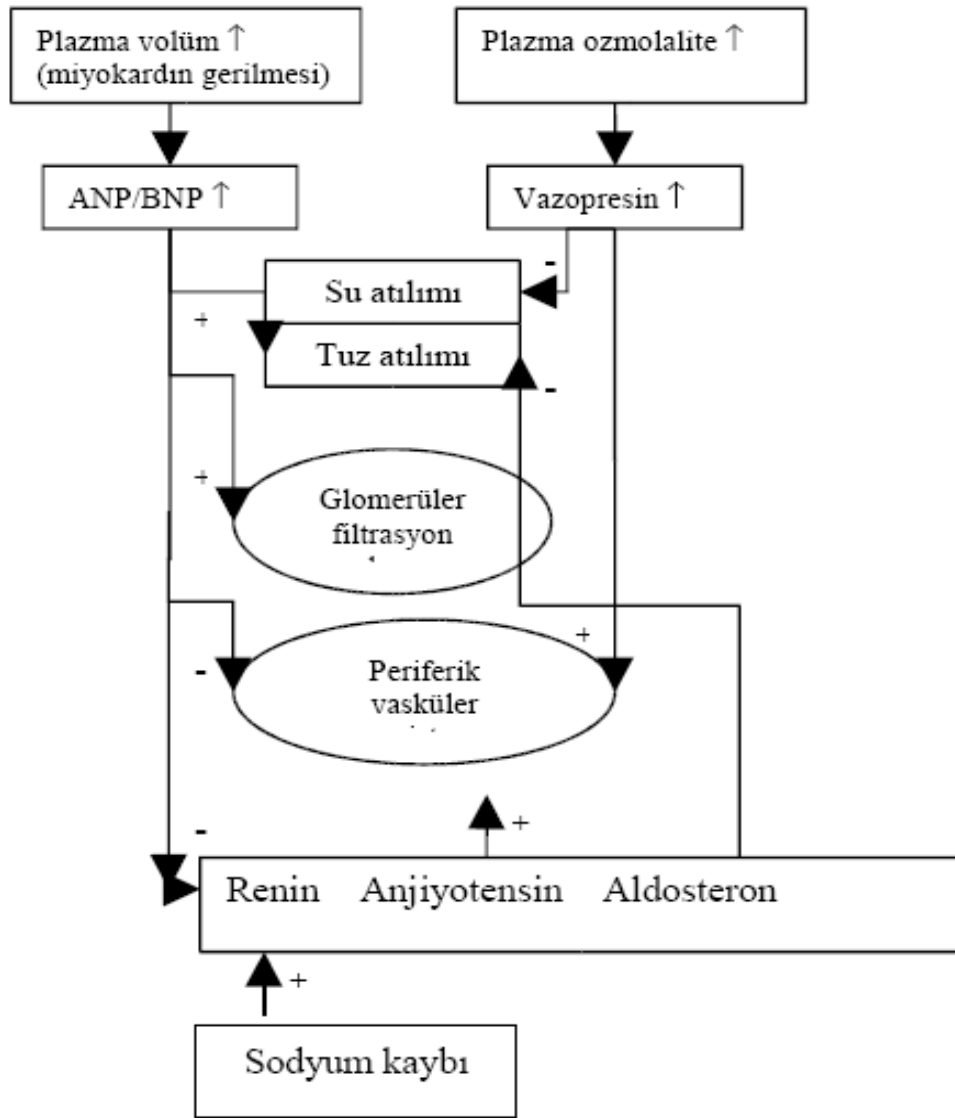
BNP parçalanmaya dayanıklı olup plazma yarı ömrü ANP'ye göre daha uzundur (18-22 dakika). BNP hücre zarından reseptör aracılığı ile alınır ve endositoz ile parçalanır veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılır, böylece plazmadan temizlenir (37).

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

BNP'nin Etkileri:

BNP, diüretik, natriüretik ve vasodilatör etkilere sahiptir (45). Diürez ve natriürez etkisi renal hemodinamiyi etkilemesiyle veya direk tübüler etki yolu ile olur. Aferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar konstriksiyon ile glomerüler filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı

ile olan su ve sodyum absorpsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürez artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basıncını ve kapiller uç basıncını azaltır (46). Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin - aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin II'nin etkilerini bloke eder (47).



Şekil 16: Natriüretik peptitlerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri

Kalp yetersizliği tanısında BNP ve Nt-proBNP:

Francis GS ve arkadaşlarının 1990 yılında yapmış oldukları çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup yakınmasız seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesini göstermişlerdir(48). Kalp yetmezliği (KY) semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlarında BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin tanısai açıdan duyarlılığını ve önemini artırmaktadır. Sol kalp fonksiyon bozukluğu tanısını koymada en sık kullanılan yöntem ekokardiyografidir. Ekokardiyografi ile kan BNP düzeyini karşılaştırmak açısından Kaan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma önemlidir (49). Bu çalışmada sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi uygulanan olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakılmıştır. KY olduğu bilinmeyen ve daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmamış grupta, olguların yarısında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, KY olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı KY olan hastalar yanında diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda da BNP düzeyi yükselmektedir.

Redfield ve ark. normal sistolik fonksiyonu olan 657 olguda yaptıkları çalışmada izole diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların BNP düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir(50). Maisel ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise restriktif doluş paterninde, bozulmuş relaksasyon tipine göre daha yüksek BNP düzeyi olduğunu bildirilmektedir. Klinik kalp yetersizliği durumunda sistolik fonksiyonlar normal fakat BNP düzeyi yüksek bulunursa bunun diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliğini işaret edeceği düşünülebilir(51).

Maisel ve arkadaşları kalp yetmezliği tanısı için acil serviste kullanılmak üzere bir algoritma geliştirmişlerdir. Buna göre BNP düzeyi 100 pg/ml'den az olan hastalarda genellikle kalp yetmezliği yoktur, 400 pg/ml'den fazla olanlarda ise yüksek olasılıkla kalp yetmezliği olduğu söylenebilir. 100-400 pg/ml arasında ise birkaç olasılık düşünülmelidir. Daha önceden sol ventrikül disfonksiyonu olduğu biliniyorsa BNP genellikle 100 pg/ml'den yüksektir. Ancak dispne akut alevlenmeden başka bir nedene bağlıysa BNP genellikle 400 pg/ml'den küçüktür. Akciğere ait nedenler (pulmoner emboli, kor pulmonale, malignite) ekarte edilebilirse 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde kalp yetmezliği olasılığı çok yüksektir. En yüksek BNP değerleri (657 ± 450 pg/ml) dekompanze KY olgularında, orta düzeyde BNP düzeyleri (346 ± 390 pg/ml) sol ventrikül disfonksiyonu olan ancak akut alevlenme olmayan, en düşük BNP düzeyleri ise sol ventrikül disfonksiyonu saptanmayan grupta izlenmiştir.(52)

Tanaka ve arkadaşları BNP'nin otokrin ya da parakrin salınımı olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında perikardiyal sıvıda BNP düzeyini ölçmüşler ve bunu plazma BNP düzeyi ile karşılaştırmışlardır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olup koroner bypass operasyonu uygulanan hastalarda plazma ve perikard sıvısında BNP düzeyinin belirgin yüksek olduğunu ve perikardiyal sıvıdaki BNP düzeyinin plazma BNP düzeyinden daha hassas ve doğru olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna eşlik ettiğini saptamışlardır(53).

BNP, KY tanısında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Derneği'nin (ACC/AHA) ilgili kılavuzlarında yer almakla önemli tanı aracı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte KY tanısını koymada serum BNP düzeyi değerlendirilirken hastanın yaşı, cinsiyeti, böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar gibi durumlar gözönünde bulundurulmalıdır. Kalp yetmezliği bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksek seviyelerde izlenmektedir(54).

BNP düzeyleri kalp yetmezliği dışında, böbrek yetersizliğinde predializ ve dializ aşamasındaki hastalarda, akut koroner sendromlarda, sağ kalp yetersizliğine yol aēan akciğer hastalıklarında ve pulmoner embolide de yükselir (55).

Kalp Yetmezliği Prognoz Tayininde BNP ve Nt-proBNP:

Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptiden farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventrikllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır.

Kalp yetmezliğinde ölümlerin yarıya yakını aritmik bir sreē sonunda gerēekleřmektedir. BNP'nin sistemik vasküler direnē (SVR) ve kalp debisi üzerine yararlı etkilerinin yanında katekolamin ve anjiyotensin II salınımını sınırlandırması aritmik ölümleri azaltabileceğini düşündürmektedir (55). KY'den ölen hastalarda artmış BNP düzeyine karşılık ikincil mesajcı olan cGMP düzeyinin düşük saptanması, BNP aktivitesinde bir bozulma olabileceğini düşündürmüştür. Kalp natriüretik peptid sisteminin kalp yetersizliği üzerindeki olumlu etkilerinde bozulma olması KY hastalarında artmış mortaliteden sorumlu olabilir.

Tsutamoto ve arkadaşları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) <0.45 olan 85 hastayı iki yıl takip etmişler ve yalnızca serum BNP düzeyi ve pulmoner kapiller uē basıncını (PCWP) bağımsız mortalite belirleyicisi olarak saptamışlardır(56). Bu ēalıřmada ölen hastalarda BNP düzeyi hayatta kalan hastalara oranla 5 kat fazla iken cGMP düzeyi iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu durum guanilat siklaz üzerinden ēalıřan BNP reseptörünün yüksek BNP düzeyine eşit ağırlıkta yanıt vermediğini göstermektedir.

BNP düzeyi sol ventrikül hemodinamik fonksiyon bozukluğu ciddiyetini yansıttığından serum BNP düzeyini düşüren tedavinin sol ventrikül yükünü hafiflettiği, sol ventrikül duvar stresi ve kalp kası oksijen gereksinimini azalttığı varsayılır. Bu durum tedrici kalp kası fonksiyon kaybının geriletildiği şeklinde yorumlanmaktadır. Hastanın KY'liği etkin şekilde tedavi edildiğinde, kan BNP düzeyinin sol ventrikül hacim yükü ve geriliminin azalmasına paralel olarak düşmesi, KY tedavisinin etkinliğinin BNP düzeyi ile izlenebileceğini düşündürmüştür. Tedavi sonrası BNP düzeyi azalıyorsa tedavi etkin, düzey değişmiyor ya da artıyorsa ventrikül stres altında kalmaya devam ediyor demektir (57,58).

Tsutamoto ve ark. KY hastalarında 4 aylık spiranolakton tedavisinin sol ventrikül hacim ve kütlesinde düzelme yanında serum BNP seviyesinde düşüş sağladığını göstermişlerdir (59).

Bir başka çalışmada, hafif-orta ciddiyette kalp yetmezliği olan, 8-12 aylık takipte BNP düzeyleri artan hastalarda, BNP düzeyleri düşen hastalara göre prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Stanek ve arkadaşları (60) yüksek doz ACE-Inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalarda dahi serum BNP düzeyinin mortalite ile bağımsız ilişkili olduğunu ve yüksek BNP düzeyinin ilerleyici KY'ne işaret ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışma, tek bir BNP ölçümünden ziyade ardışık serum BNP ölçümlerinin tedavinin etkinliğini izlemedeki yerini gösteren ilk çalışmadır.

BNP düzeyinin KY tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse KY'de hemodinamik izlem yerine, ardışık kan BNP düzeyi takibinin kullanılabilineceğini düşündürmektedir. BNP, tedavinin etkinliğini göstermede PCWP değişimi ile uyumlu; bunun yanında nörohormonal değişimi de yansıtan bir testtir.

KY tedavisi sonucu b6brek kan akımındaki iyileşme n6tral endopeptidaz resept6rlerinin etkinliğini arttırmakta ve bu yolla BNP'nin daha hızlı alınıp parçalanmasına katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak, BNP bilinen tanısal 6zellikleri yanında iyi bir n6rohormonal belirteç olup, kalp yetmezliğinde prognozun belirlenmesinde ve tedavisinin izleminde 6nemli bir biyokimyasal parametredir.



MATERYAL METOD

Hastane Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu onayı ve hastaların bilgilendirilerek izinleri alındıktan sonra, yaşları 3 ay ile 16 yaş arasında olan konjenital kalp hastalığı nedeniyle kardiyo-pulmoner baypas ile açık kalp cerrahisi geçirmesi planlanan 31 hasta incelendi.

Hastalar, sol-sağ şant lezyonu bulunan ventrikül çıkım yolunda darlık bulunan hastalardı.

Hastalar postoperatif dönemde yoğun bakım takibinde yüksek doz (>7,5 mcg/kg/dk) inotropik tedavi ihtiyacı bulunan hastalar ve inotropik tedavi ihtiyacı olmayan ya da düşük doz inotropik tedavi uygulanan hastalar olmak üzere iki grupta incelendi.

Tüm hastaların, ameliyattan 8 saat önce oral alımları kesildi ve anestezi indüksiyonundan 15 dakika önce 0,1mg/kg dormicum kullanılarak premedikasyonu sağlandı. Hastalar rutin olarak iki derivasyonlu EKG (DII-V5), pulsoksimetre ve noninvaziv basınç monitorizasyonu ile monitorize edildi. Anestezi indüksiyonu 15 mcg/kg fentanyl, 0,2-0.3mg/kg midazolam ve 0,1 mg/kg vekuronyum ile sağlandı. Bütün hastalar FiO₂=1,0 tidal volüm (TV):15-20 ml/kg, solunum hızı yaşa göre ayarlanarak PaCO₂= 35 mmHg ve inspirasyon/ekspirasyon=1/2 olacak şekilde ventilatöre bağlandı. Perkütan yol kullanılarak radyal arter kanülasyonu ve seldinger yöntemi ile sağ atriyum kateterizasyonu yapıldı. Anestezi idamesinde, ihtiyaç duyuldukça 2 µcg/kg fentanil, 0,1 mg/kg midazolam (dormicum) ve 0.05 mg/kg vekuronyum klorür (norcuron) ilave edildi. Gereği halinde yaklaşık 1 MAC (Minimum alveoler konsantrasyon) değerinde sevoflurane (sevorane) eklendi.

Hastalar kardiyak patolojilerine göre 28-32 °C'ye kadar soğutuldu. Antegrat hipotermik kristaloid kardiyopleji ile kardiyak arrest sağlandı.

Tüm hastalara ameliyattan önce transtorasik ekokardiyografi yapılarak patolojileri kaydedildi ve ameliyattan 1 gün önce Nt-proBNP serum düzeyi ölçüldü (T0). Anestezi indüksiyonundan sonra Santral Venöz Basınç (CVP), Kalp Atım Sayısı (HR) , sistolik arter (SAB), diyastolik arter (DAB) ve ortalama arter basınç değerleri (OAB), kaydedildi ve arteriyel kan gazı için örnek alındı.

Nt-proBNP değerlerini ölçmek için kan numuneleri EDTA lı Lavender Vacutaner tüpe 3 ml olarak alındı. Daha sonra 1600 devirli santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. Üzerinde ayrışan plazması polypropilen tüpe konularak -70 derecede muhafaza edildi. Hemodinamik veriler ve kan gazı örnekleri ile Nt-proBNP değerleri için örneklemeler ameliyattan sonraki 2.(T1) ve 24.(T2) saatlerde tekrarlandı. Ayrıca hastaların cerrahi sonrası inotropik tedavi ihtiyaçları ve süresi, Kardiyopulmoner baypas süreleri (CPBS) , Kros-Klemp (KK) süreleri, Mekanik ventilasyon süreleri (MVZ) kaydedildi.

Daha sonra toplanan plazma örneklerinin Nt-proBNP II kiti ile kemilümminessans metodu kullanılarak Nt-proBNP seviyeleri tespit edildi.

Nt-proBNP ölçümü:

Plazma Nt-proBNP ölçümleri kemilümminessans yöntemi ile Roche Diagnostic 'in NT proBNP kiti kullanılarak Elecsys 2010' da yapıldı. Üretici firmanın verdiği Nt-proBNP referans aralıkları;

Erkek : 0 ile 100 (pg/mL)

Kadın: 0 ile150 (pg/mL) arası kabul edildi.

Yöntemin prensibi: Yüzeyinde antijen antikor reaksiyonu gerçekleşen manyetik mikropartiküllerin elektroda teması sonrasında, elektroda voltaj uygulanmasıyla başlatılan elektrokimyasal reaksiyonun lüminesans oluşturması esasına dayanır. Lüminesans ise, bir elektron uyarıldığında

(rutenyum) veya yüksek enerji seviyesinden daha düşük enerji seviyesine döndüğü zaman oluşan radyant enerji ya da ışık yayılımı ile meydana gelir.

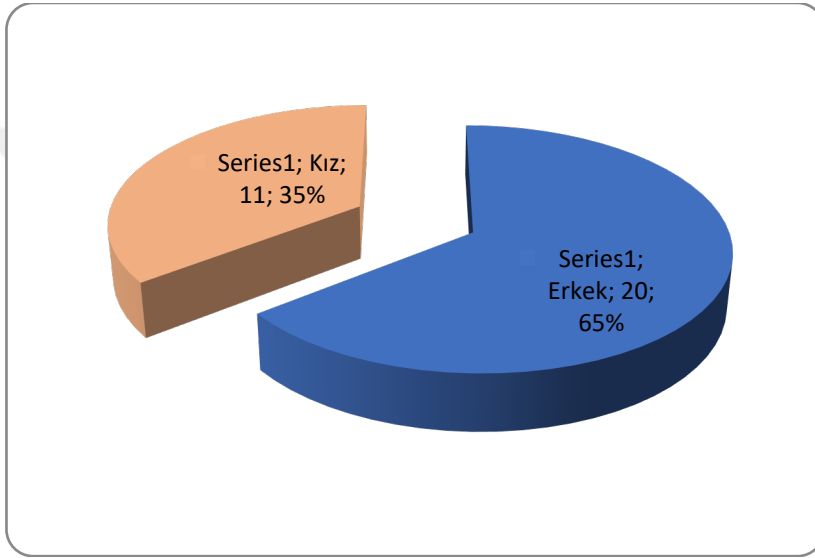
İlk olarak numunedeki antijen (Nt-proBNP), biotinlenmiş poliklonal Nt-proBNP spesifik antikoru ve bir rutenyum kompleksi ile etiketli poliklonal Nt-proBNP spesifik antikoru ile bir sandwich kompleksi oluşturur. Daha sonra oluşan sandwich kompleksi, streptavidin etiketli manyetik mikropartiküllerin eklenmesiyle biotin-streptavidin etkileşimi sonucu birbirlerine bağlanırlar. İmmünokomplekslerle yüklü manyetik mikropartiküller akım hücresi içinden geçerken, manyetizasyon etkisiyle elektrodun belli bir noktası üzerinde toplanırlar. Kısa bir zaman için bu pozisyonda kalırlar. Daha sonra miktarı belli bir voltaj elektrokemiluminesans reaksiyonu başlatmak üzere uygulanır. Ortaya çıkan ışık yayılması luminometre ile ölçülür. Reaksiyonu tamamlanınca manyetik bilyalar serbest bırakılır ve yıkama solüsyonu ile yıkanarak atılır.

İstatistiksel analiz:

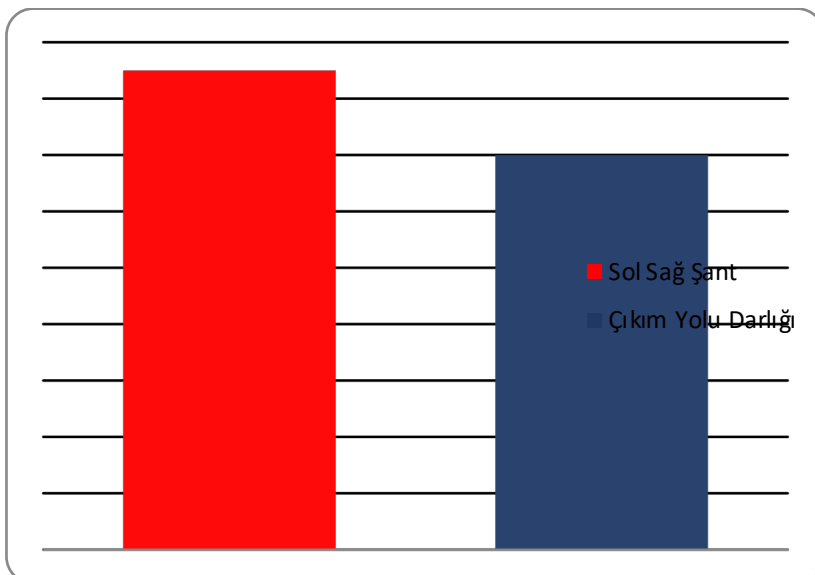
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 16,0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalar student's t ve Mann whitney u testi ile yapıldı. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi uygulandı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı şekil 17 de görülmektedir. Hastaların yaş ortalaması $5,87 \pm 4,02$ idi. 17 hastada soldan sağa şanta neden olan kardiyak anomali bulunurken 14 hastada ventrikül çıkım yolu darlığına neden olan kardiyak patoloji bulunmaktaydı(şekil 18). Hastaların tanısal dağılımı tablo 3 de görülmektedir.



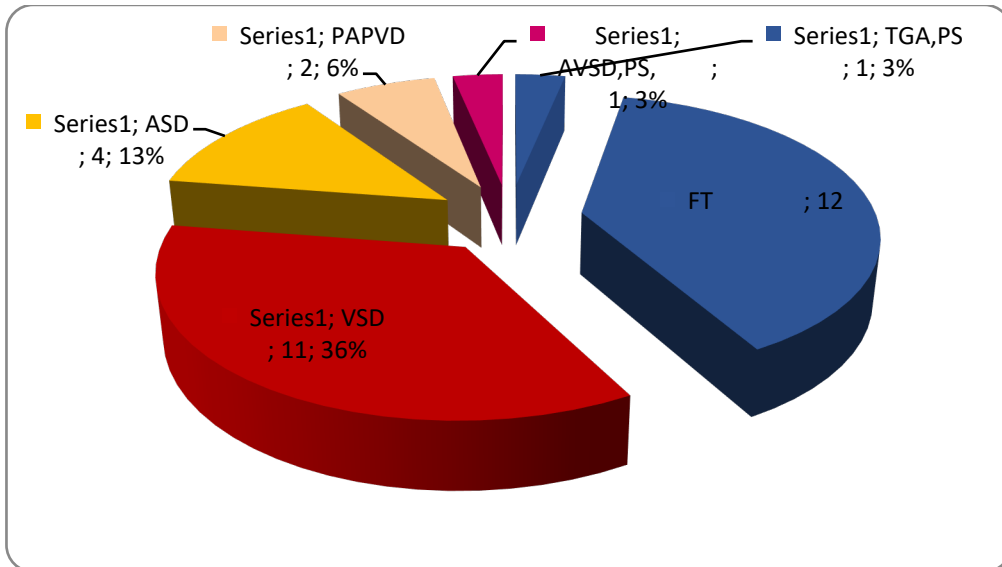
Şekil 17: Hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 18: Hastaların kardiyak patolojilerine göre dağılımı

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısal dağılımı

Tanı	Sayı	Oran (%)
Atriyal Septal Defekt	4	12,9
Atriyovenriküler Septal defekt, İfundibuler Pulmoner Darlık	1	3,2
Fallot Tetralojisi	12	38,7
Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi	2	6,5
Büyük Arter Transpozisyonu Pulmoner Darlık	1	3,2
Ventriküler Septal Defekt	11	35,5



Şekil 19: Hastaların tanısal dağılım grafiği

Ameliyat öncesi hastaların kardiyak patolojilerine göre sağ ventrikül basıncı, sol ventrikül basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, şant lezyonu olan hastaların pulmoner ve sistemik akımlarının oranı tablo 4 de görülmektedir.

Tablo 4: Ameliyat öncesi hemodinamik bulgular ve Nt-proBNP düzeyi

	Şant Lezyonu	Darlık Lezyonu	Duyarlılık
Sağ Ventrikül Basıncı	46,59 ± 21,05	98,57 ± 14,92	p<0,01
Sol Ventrikül Basıncı	103,76± 15,35	97,79± 14,76	AD
Ortalama Pulmoner Arter Basıncı	29,76 ± 9,80		AD
Sistemik/Pulmoner Akım Oranı	2,52 ± 1,18		AD
Preoperatif Nt-proBNP Düzeyi	39,29 ± 30,42	37,92 ± 62,25	AD

AD; Anlamlı değil

Aynı hasta gruplarının Kardiyopulmoner baypas süreleri kros-klemp süreleri, inotrop tedavi süreleri, mekanik ventilasyon süreleri ve yoğun bakım süreleri incelendiğinde kardiyopulmoner baypas süreleri ve kros klemp süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,01)

Tablo 5: Operatif ve postoperatif veriler

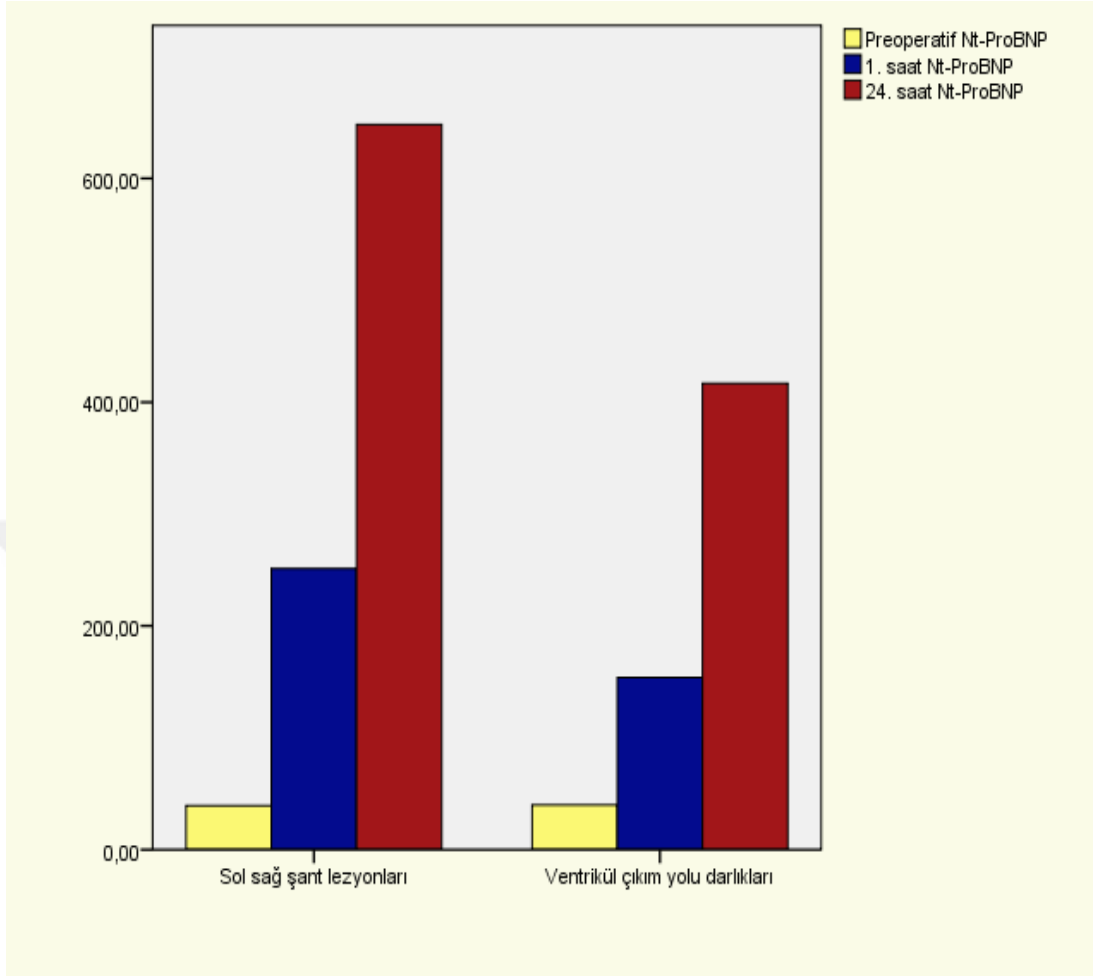
	Şant Lezyonu	Darlık Lezyonu	Duyarlılık
Kardiyopulmoner baypas süresi	48,12 ± 26,66	87,79 ± 45,05	P<0,01
Kros klemp süresi	30,71 ± 21,77	58,43 ± 29,84	P<0,01
İnotrop tedavi süresi	35,08 ± 38,27	43,38 ± 29,99	AD
Mekanik ventilasyon süresi	6,88 ± 7,68	14,79 ± 11,32	AD
Yoğun Bakım Süresi	50,53 ± 14,43	93,36 ± 17,30	AD

Aynı hasta gruplarının postoperatif 1. saat ve 24. saat Nt-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo-6)

Tablo 6: Postoperatif 1. ve 24. saat Nt-proBNP düzeyleri

	Şant Lezyonu	VOTO	P
Nt-proBNP (1. Saat)	251,29 ± 173,10	187,39 ± 158,82	AD
Nt-proBNP (24. Saat)	648,20 ± 456,90	416,80 ± 361,00	AD

AD Anlamlı değil



Şekil 20: Sol-sağ şant lezyonu bulunan ve ventrikül çıkım yolu darlığı bulunan hastalar arasında preoperatif, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat Nt-proBNP düzeyi dağılımı

Hastalar postoperatif dönemde inotropik tedavi ihtiyacı olmayan ya da düşük doz inotrop tedavi (<7,5mcg/kg/dk) uygulanan hastalar ve yüksek doz inotropik tedavi ihtiyacı olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı, inotrop tedavi ihtiyacı olmayan ya da düşük doz inotrop tedavi alan grupta 16 hasta yüksek doz inotropik tedavi ihtiyacı olan grupta 15 hasta bulunmaktaydı. Bu iki grup arasında istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

İki grubun preoperatif hemodinamik verileri ve Nt-proBNP değerleri incelendiğinde sağ ventrikül basıncında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu($p < 0,05$), sol ventrikül basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı,

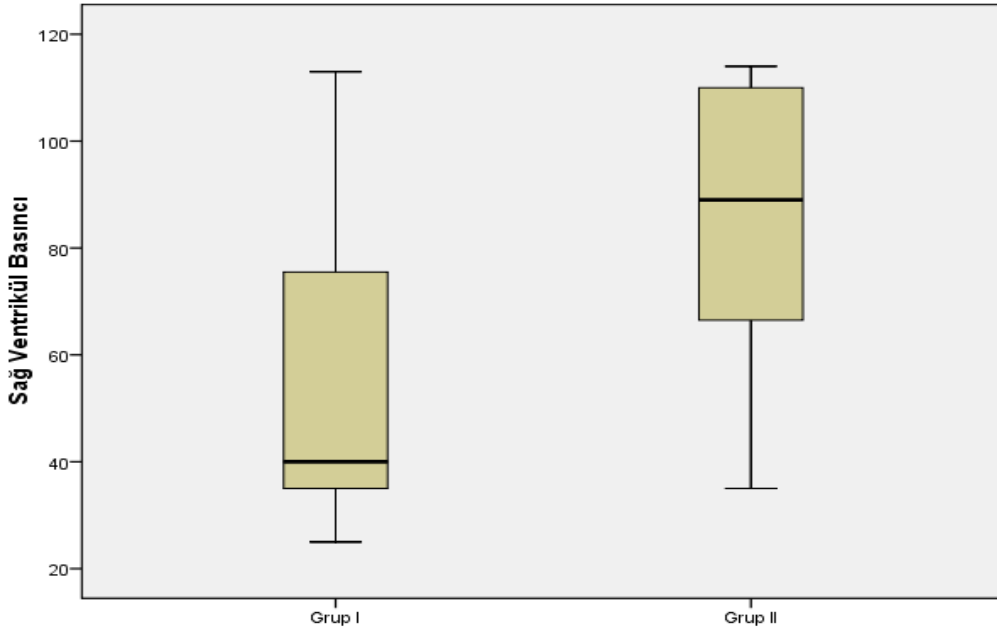
sistemik-pulmoner arter akımları oranı ve preoperatif Nt-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 7: Preoperatif hemodinamik veriler ve Nt-proBNP düzeyi

	Grup I	Grup II	Duyarlılık
Sağ Ventrikül Basıncı	54,50 ± 29,66	86,67 ± 26,09	p<0,05
Sol Ventrikül Basıncı	102,37± 18,01	99,67± 11,83	AD
Ortalama Pulmoner Arter Basıncı	27,92 ± 6,62	30,83 ± 15,84	AD
Sistemik/Pulmoner Akım Oranı	2,32 ± 0,73	3,00 ± 1,93	AD
Preoperatif Nt-Pro BNP Düzeyi	43,57 ± 36,97	33,45 ± 28,25	AD

AD, Anlamlı değil.

Grup I, ameliyat sonrası inotrop tedavi ihtiyacı bulunmayan ya da düşük doz inotrop tedavi uygulanan hastalar
Grup II, ameliyat sonrası dönemde yüksek doz (>7,5 mcg/kg/dk) inotrop tedavi uygulanan hastalar

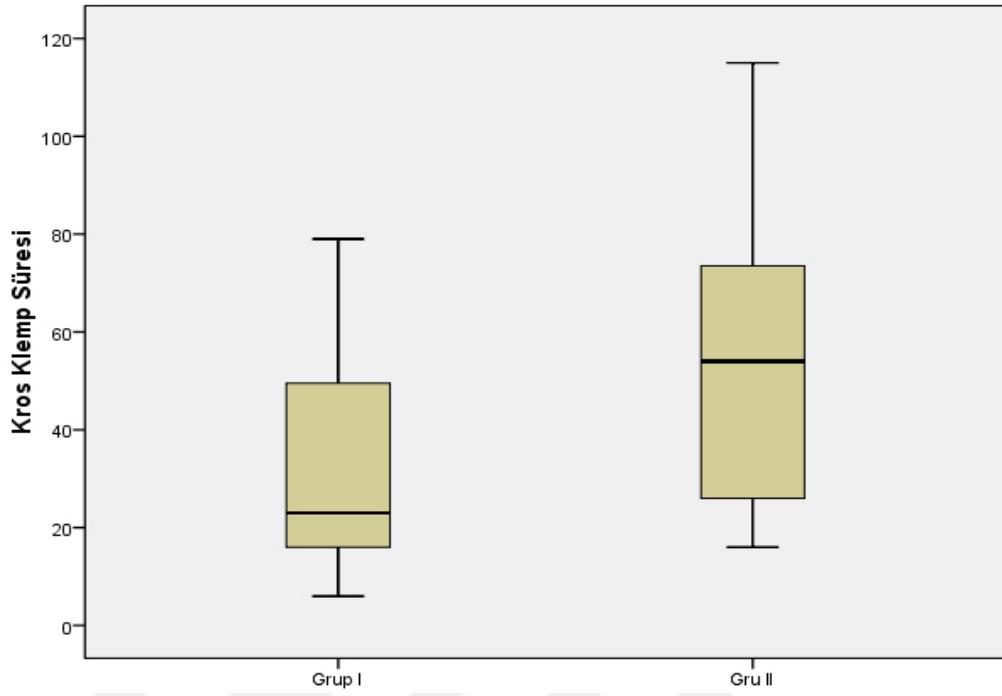


Şekil 21: Gruplar arası preoperatif sağ ventrikül basıncı kayıtları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi(p<0,05).

Grupların kros klemp süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). İnotropik tedavi süresi, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süreleri arasında ise istatistiksel olarak yüksek anlamlılık vardı($p<0,01$). (Tablo8)

Tablo 8: Grupların operatif ve postoperatif verileri

	Grup I	Grup II	P
Kardiyopulmoner baypas süresi	51,62 ± 26,72	81,40 ± 48,00	AD
Kros klemp süresi	33,12 ± 22,12	54,00 ± 32,01	P<0,05
İnotrop tedavi süresi	22,82 ± 21,10	52,43 ± 36,67	P<0,01
Mekanik ventilasyon süresi	6,25 ± 6,52	14,93 ± 11,55	P<0,01
Yoğun Bakım Süresi	37,06 ± 26,46	104,87 ± 67,30	P<0,01

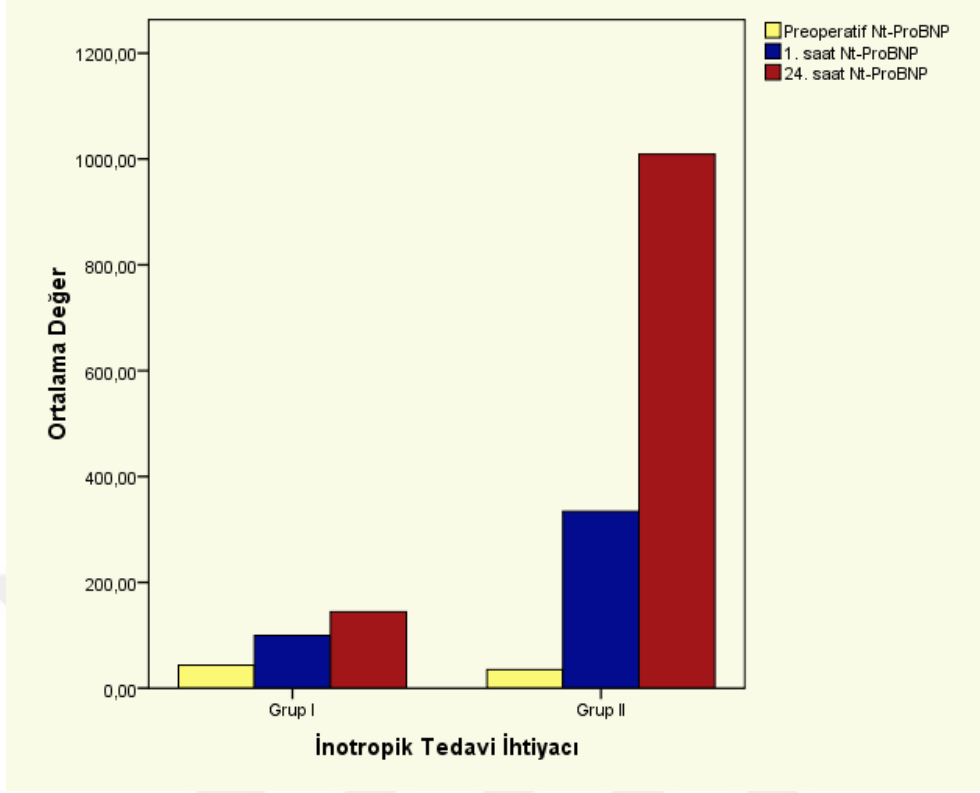


Şekil 22: Gruplar arasında kros klemp sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$)

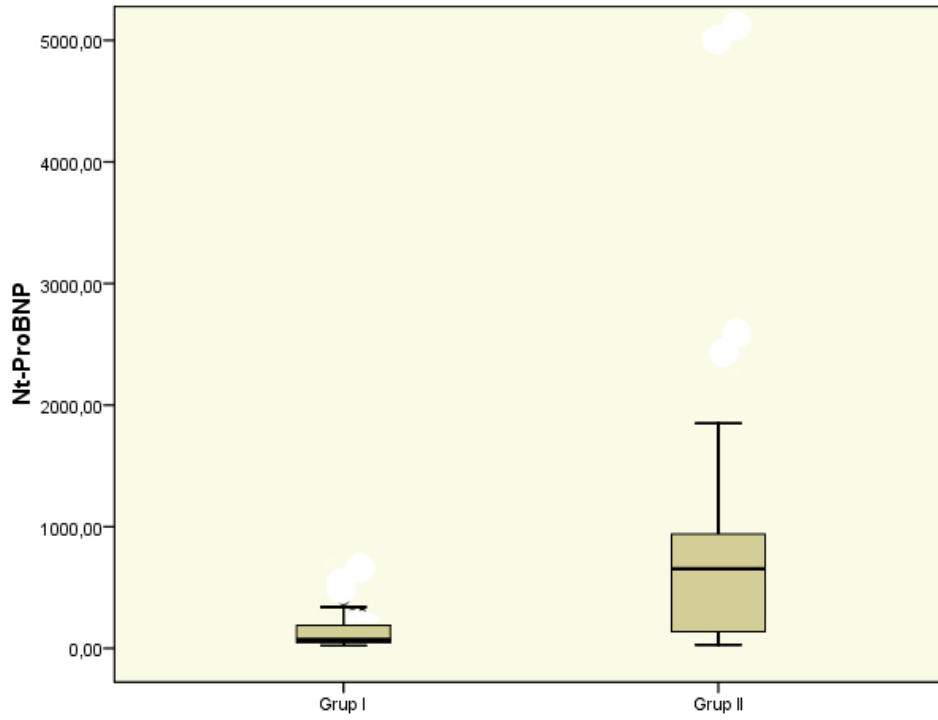
İki grup arasında postoperatif 1. saat Nt-pro BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$), 24. saat Nt-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$) (Tablo-9)

Tablo 9: Grupların ameliyat sonrası 1. saat ve 24. saat NtproBNP düzeyi

	Grup I	Grup II	P
Nt-proBNP (1. Saat)	99,66 ± 89,09	353,45 ± 251,40	P<0,05
Nt-proBNP (24. Saat)	144,41 ± 128,94	1009,10 ± 945,43	P<0,01



Şekil 23: Grupların preoperatif, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat Nt-proBNP düzeyleri ortalama değerleri



Şekil 24: Ameliyat sonrası 24. saat Nt-proBNP düzeyinin gruplar arası dağılımı

Hastaların ameliyat öncesi sağ ventrikül basınçları ile kardiyopulmoner baypas süresi arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır.($r=0,605$ $p<0,001$) Ameliyat öncesi sağ ventrikül basıncı ile kros klemp süresi arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardı. ($r=0,641$ $p<0,001$)

Preoperatif Nt-proBNP serum düzeyi ile sol ventrikül basıncı arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon vardı. ($r=-0,567$ $p<0,01$)

Ameliyat sonrası 1. saat Nt-proBNP serum düzeyi ile ameliyat öncesi ortalama pulmoner arter basıncı arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. ($r=0,542$ $p<0,05$)

Hastaların mekanik ventilasyon süreleri ile ameliyat öncesi sağ ventrikül basıncı arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. ($r=0,428$ $p<0,05$)

İnotropik tedavi süresi ile ameliyat sonrası 1. saatteki Nt-proBNP serum düzeyi arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. ($r=0,430$ $p<0,05$) İnotropik tedavi süresi ile ameliyat sonrası 24. saat Nt-proBNP serum düzeyi arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardı. ($r=0,718$ $p<0,01$)

Ameliyat sonrası 24. saatteki Nt-proBNP serum düzeyi ile mekanik ventilasyon süresi arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardı. ($r=0,619$ $p<0,01$) Ameliyat sonrası 24. saatteki Nt-proBNP serum düzeyi ile yoğun bakım ünitesinde kalış süresi arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon vardı.($r=0,484$ $p<0,01$)

TARTIŞMA

BNP vücudun sıvı dengesini sağlamak için renin-anjiyotensin, renal, vasküler ve sempatik sinir sistemi ile kombine olarak çalışan ve bu sistemler üzerine direk etki gösteren nörohormondur. 108 aminoasitli prohormon olarak salgılanır, 76 aminoasitli N-terminal parçası enzimatik olarak ayrıldıktan sonra aktif hormon olan 32 aminoasit içeren bölüm kalmaktadır.(61) Plazmada BNP ve Nt-proBNP düzeyleri ölçümü yapılabilmektedir. BNP plazma yarıömrü 20 dakika iken Nt-proBNP plazma yarıömrü 120 dakikadır, bu nedenle Nt-proBNP ölçümünde hatalı sonuç oranı daha düşüktür.(62)

BNP diüretik, natriüretik, vazodilatör etkilere sahiptir, sol ya da sağ ventrikülde meydana gelen basınç artışı veya hacim yüklenmesi durumlarında kalp kası hücrelerindeki duvar gerilimine bağlı olarak salgılanmaktadır. (63) Serum BNP düzeyi yaş ve cinsiyete göre değişiklikler içermektedir. Özellikle yenidoğan döneminde ilk iki hafta yüksek seyretmekte daha sonra düşmektedir, puberte döneminde kızlarda erkeklerden daha yüksek olarak seyretmektedir.(64)

Kalbin aynı zamanda bir endokrin fonksiyonunun bulunduğu anlaşılmıştıktan sonraki dönemde natriüretik peptidlerin etkileri üzerinde özellikle erişkin yaş grubundaki kalp hastalarında geniş çalışmalar yapılmıştır.

Birçok araştırmada Nt-proBNP'nin semptomatik kalp yetmezliğinin tanısında kullanılabileceği ve NYHA evrelemesi ile korele sonuçlar ortaya sunduğu gösterilmiştir.(65,66,67,68,69,70) Ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda düşük kan basıncı ile mortalite arasında bağımsız ilişki olduğu bildirilmektedir.(71) Voors ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada kan basıncı düşüşünün Nt-proBNP artışı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir.(72)

Kalp yetersizliği için yapılan prognoz araştırmalarında artmış yaş, diyabet varlığı, renal fonksiyon bozukluğu, yüksek NYHA sınıfı, düşük SVEF, düşük sodyum ve düşük kan basıncı kalp yetersizliği için önemli prognostik belirteç olarak bildirilmektedir.(73)

Akut miyokard infarktüsünde özellikle ST yüksekliği bulunan hastalarda infarktüs alanınının yaygınlığı ile kardiyak natriüretik peptid yüksekliği arasında korelasyon bulunduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır. Bu araştırmalarda yüksek BNP serum düzeyinin diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak mortalite veya kalp yetmezliği olasılığının göstergesi olduğu bildirilmektedir. (74,75,76,77,78)

Richards ve arkadaşlarının araştırmasında miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda semptomatik kalp yetersizliği ve kötü prognozu tahmin etmede Nt-proBNP'nin bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmektedir.(79)

Lemos ve arkadaşlarının araştırmasında iskemi belirtilerinin saptanmasını takip eden ilk günlerde BNP serum düzeyinin tespitinin akut koroner sendromu risk stratifikasyonunda belirleyici bilgiler sunduğu bildirilmektedir. (80)

Chello ve arkadaşlarının araştırmasında sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda preoperatif BNP değerlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korele olduğunu ve koroner arter baypas girişiminden sonra sol ventrikül fonksiyonlarının ne kadar düzelebileceğinin göstergesi olduğu bildirilmektedir.(81) Bu araştırmada postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonundaki düzelmeye paralel olarak BNP serum düzeyinde azalma saptanmıştır.

Preoperatif BNP plazma seviyesinin tespitinin koroner arter cerrahisi girişimi uygulanacak hastalarda postoperatif sol ventrikül sistolik fonksiyonu için de bir belirleyici olduğu bir çok araştırmada bildirilmektedir.(82,83,84,85)

Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif atriyal fibrilasyon gelişmesi hastane kalış süresini ve morbidite gelişme riskini artırmaktadır. Oussama ve arkadaşları araştırmalarında kalp cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif yüksek serum BNP seviyesinin postoperatif atriyal fibrilasyon gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirilmektedir.(86) Song ve arkadaşlarının araştırmalarında atriyal fibrilasyon gelişen hastaların tamamında BNP serum düzeyleri yüksek bulunmuştur.(83) Albage ve arkadaşları araştırmalarında izole Maze prosedürü uyguladıkları hastalarda serum BNP düzeylerinde anlamlı düşme saptamışlar ve bu düşmenin ventrikül fonksiyonunun düzelmesiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.(87)

Suda ve arkadaşlarının 59 VSD hastasında yaptıkları çalışmada soldan sağa doğru şant ile serum BNP düzeyi arasında korelasyon bulunduğu, ayrıca şantın büyüklüğü ile serum BNP düzeyi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmektedir.($r=0,45$ $p<0,01$)(63) Yoko ve arkadaşları da serum BNP düzeyi ile soldan sağa şantın miktarı arasında pozitif korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir ($r=0,45$ $p<0,01$), araştırmacılar plazma BNP düzeyinin soldan sağa şant lezyonlarında cerrahi tedavi ihtiyacının belirlenmesinde kullanılabilecek noninvazif bir metod olduğunu düşünmektedirler.(88) Çalışmamızda soldan sağa şant bulunan hastalarda ameliyat öncesi dönemde serum Nt-proBNP düzeyi yüksek seyretmekle birlikte şantın miktarı ile serum Nt-proBNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi, bu sonuç ameliyat öncesi dönemde hastaların kardiyolojik değerlendirilmesi ve medikal tedavinin uygulanmasına ve miyokard fonksiyonlarının korunmasına bağlandı. Koch ve arkadaşlarının 288 doğumsal kalp hastalığı bulunan vaka üzerinde yaptıkları çalışmada da serum Nt-proBNP düzeyi soldan sağa şant

vakalarında ve ventrikül çıkım yolu darlığı bulunan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş, soldan sağa şantın miktarı ile serum Nt-proBNP düzeyi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. ($r=0,66$ $p<0,01$) Bu çalışmada uygulanan medikal tedavi ile hastalarda kalp yetmezliği engellendiğinde serum Nt-proBNP düzeyinde düşme olduğu gösterilmiştir.(89) Bu sonuç bizim çalışmamızdaki sonucu desteklemektedir.

Cowley ve arkadaşları yaptıkları araştırmada kalp kateterizasyonu yaptıkları çeşitli konjenital kalp hastalıklarında eş zamanlı BNP seviyelerine bakmışlar, BNP konsantrasyonları ile hasta yaşı, sağ veya sol ventriküler sistolik basınç, sol ventriküler diyastolik basınç, sağ ventrikül çıkım obstrüksiyon gradiyenti, sol atriyal basınç, pulmoner veya sistemik kan akımı, pulmoner-sistemik kan akımı oranı, hemoglobin konsantrasyonu veya arteriyal oksijen saturasyonu arasında bir ilişki bulunmadığı, sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmişlerdir. (90)

Lena ve arkadaşları tek ventrikül onarımı yapılan hastalarda serum BNP düzeyi ile biventriküler onarım yapılan hastalarda serum BNP düzeyini karşılaştırdıklarında tek ventrikül onarımı yapılan hastaların serum BNP düzeyinde yükselmenin olmadığını bulmuş, bu durumu hipoplastik ventrikülü bulunan hastalarda natriüretik peptit ontogenezinde kırılmaya bağlı olabileceğini, tek ventrikül onarımı yapılan hastalarda ki sıvı retansiyonunun da diürez ve natriürezin bozulması sonucu ortaya çıktığını bildirmişlerdir. (91)

Law ve arkadaşları, ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda plazma BNP düzeyini karşılaştırmışlar, fontan sirkülasyonu bulunan hastalarda ventrikül fonksiyonu bozuk olmasına ve kalp yetmezliği klinik bulguları gelişmiş olmasına rağmen serum BNP düzeyinin normal olarak kaldığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar serum BNP düzeyinde artışın klinik

kalp yetmezliğinden çok ventrikül duvar yapısı ve gerilimine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. (92)

Koulouri ve arkadaşlarının respiratuar distres bulunan 51 yenidoğan hastada yaptıkları araştırma sonucu respiratuar distressi kardiyak nedenlerle gelişen hastalarda kalp dışı nedenlerle gelişen hastalara göre serum BNP düzeyinde anlamlı derecede yükselme bulunduğu gösterilmiştir.($p<0,01$)(93) Bu çalışmada kalp anomalileri, soldan sağa şant lezyonları ve sistolik disfonksiyonu bulunan anomaliler olarak iki grupta incelenmiş ve şant lezyonları bulunan grupta BNP serum düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir.($p=0,06$) (93)

Westerlind ve arkadaşları, kalp cerrahisi geçiren volüm yükü, basınç yükü ve miyokard disfonksiyonu bulunan 26 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada her üç hasta grubunda da ameliyat sonrası dönemde serum BNP düzeyinde yükselme bulunduğunu ve bu gruplar arasında serum BNP düzeyinde istatistiksel farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde volüm yükü ve basınç yükü bulunan hasta gruplarında ameliyat sonrası dönemde serum Nt-proBNP düzeyinde yükselme bulunduğu gösterildi ve hasta grupları arasında serum Nt-proBNP düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. (94)

Ishii ve arkadaşlarının çalışmasında tam düzeltim ameliyatı uygulanan FT hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu ile BNP arasında korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada pulmoner kapak yetmezliği derecelerine göre BNP düzeylerinde fark olup olmadığına bakılmış ve ağır pulmoner kapak yetmezliği bulunan hastalarda BNP düzeyi, hafif ve orta pulmoner kapak yetmezliği bulunan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (95)

Jong ve arkadaşlarının yenidoğan döneminde kalp cerrahisi uygulanan 36 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum BNP düzeyi

ameliyat sonrası 24. saatten itibaren düşüş seyri göstermektedir, yükselmeye devam eden hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının, yoğun bakım kalış süresinin ve düşük kalp debisi insidansının korele şekilde artış gösterdiği bildirilmiştir. Hutfless ve arkadaşlarının çalışmasında ise serum BNP düzeyi ile hastanede kalış süresi ve 1 yıllık dönem içerisindeki mortalite arasında anlamlı korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. (96) Bizim çalışmamızda da ameliyat sonrası 24. saatte BNP düzeyi ile hastaların mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakım kalış süreleri ve klinik kalp yetmezliği bulguları arasında ilişki vardı.

Mekantso ve arkadaşları, aortik kros klemp süresi ile serum BNP düzeyi arasında korelasyon bulunduğunu bildirmektedir.(97) Bizim çalışmamızda da ameliyat sonrası 1. saatte serum Nt-proBNP düzeyi ile kros klemp süresi arasında pozitif korelasyon vardı. Bu durumun cerrahi işlem sırasındaki miyokard duvar gerilimine kros klemp süresi ile miyokard fonksiyonlarında bozulmanın ilişkili olmasına ayrıca kardiyopulmoner baypas'ın miyokard üzerine olan etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca kardiyopulmoner baypas miyokard fonksiyonlarında bozulmaya ve sıvı birikimine neden olmaktadır. Costello ve arkadaşlarının araştırmasında kardiyopulmoner baypas ile serum BNP düzeyi arasında korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. Araştırmacılar hipotermisinde BNP üzerine etkili olabileceğini bildirmektedirler. Bu çalışmada kardiyopulmoner baypas'ı takiben hesaplanmış natriüretik hormon biyolojik aktivitelerinin azaldığı bulunmuştur.(98)

Çalışmamızda ameliyat sonrası dönemde uygulanan inotropik tedavi dozu ve süresi Nt-proBNP düzeyi arasında korelasyon bulunduğu görüldü, yüksek doz inotropik tedavi ihtiyacı olan hastaların Nt-proBNP düzeyleri incelendiğinde ortalama serum düzeyi $1009,10 \pm 1345,43$ pg/ml olarak tespit edildi. Bu durum miyokard disfonksiyonunun giderilebilmesi için nörohumoral mekanizmasında endojen kompensasyon aktivitesinin arttığını göstermektedir. Ameliyat sonrası dönemde hastalarda ölçülen Nt-proBNP

düzeşinin 1000 pg/ml üzerinde tespit edilmesinin yüksek doz inotropik tedavi uygulanması gerektiren bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak özellikle erişkin kalp hastalıklarında ve kalp cerrahisinde serum Nt-proBNP düzeyi düşük fonksiyonel kapasitenin ve prognozun belirlenmesinde ölçümü kolay olan biyokimyasal bir parametre olarak kullanıma girmiştir. Doğumsal kalp anomalisi nedeniyle kalp ameliyatı geçirecek hastaların ameliyat öncesi serum Nt-proBNP düzeylerinin miyokard fonksiyonu ve hastalara uygulanan medikal tedavinin etkinliği hakkında önemli bilgiler verdiği gibi postoperatif dönemde özellikle 24. saat ve sonrasında yüksek seyreden serum Nt-proBNP düzeyinin hastaların ameliyat sonrası kalp yetmezliği, düşük kalp debisi ve rezidüel defektleri hakkında uyarıcı olan, inotropik tedavilerin etkinliği hakkında bilgi veren önemli bir noninvazif yöntemdir.

Erişkin kardioloji ve kalp cerrahisindeki geniş kullanım alanı yanında çocukluk çağındaki kalp hastalıklarında da risk değerlendirmesi ve klinik karar vermede kullanılabilecek bir yöntemdir. Çalışmaya alınan hastaların risk düzeyi açısından nispeten homojen bir grup olması, anlamlı sonuç elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu konuda net sonuçlar elde edebilmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shumacker HB Jr. When did cardiac surgery begin? J Cardiovasc Surg (Torino). 1989 Mar-Apr;30(2):246-9.
2. Castaneda A. Congenital heart disease: a surgical-historical perspective. Ann Thorac Surg 2005;79:2217-20.
3. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of patent ductus arteriosus. Report of first successful case. Jama 1939;112:729.
4. Takach TJ, Ott DA. Congenital heart surgery in Houston. The early years. Tex Heart Inst J 1997;24:233-7.
5. McNamara DG. Denton Cooley's part in the evolution of heart surgery in the years 1944-1994. Tex Heart Inst J 1994;21:252-6.
6. Gibbon JH jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954;37:171-85.
7. Atay Y, Okur F. Kalp cerrahisinde myokard korumasi. In: Pac M, Akçevin A, Aka SA, Biiket S, Sarioglu T Kalp ve damar cerrahisi 1. Baski. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2004. p 151-69.
8. Freedom RM, Lock J, Bricker JT. Pediatric cardiology and cardiovascular surgery: 1950-2000. Circulation 2004;102:58-68
9. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 1967;41:1271-4.
10. Merrill WH, Frist WH, Stewart JR, et al. Heart transplantation in children. Ann Surg 1991;213:393-8
11. Colvin EV. Cardiac Embryology. In: Garson A Jr. et al, eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology, 2 nd Ed. Baltimore: Williams &Wilkins, 1998:91-126.
12. Larsen WJ. Human Embriology, 2 nd ed. Churchill Livingstone NY, 1997:49-61.
13. Bartelings MM. The outflow tract of the heart. Embriologic and morpologic correlations. Int J Cardiol 1989; 22: 289-300.
14. Barry D. Kussman Cardiac Embryology: Understanding Congenital Heart Disease for the Noncardiac Anesthesiologist Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,2001: 5, 2-20
15. Bartelings MM. The outflow tract of the heart. Embriologic and morpologic correlations. Int J Cardiol 1989; 22: 289-300
16. McFadden, D.G. and Olson, E.N. Heart development: learning from mistakes. Curr Opin Genet Dev. 2002;12, 328–335.
17. Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi Cilt 1, İstanbul Çapa Tıp Kitabevi 2004 :37-54
18. Paul A. Iaizzo, Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices,

- Humana Press Inc., 2005:51-93
19. Netter, F.H. Atlas of Human Anatomy. ICON Learning Systems, Teterboro, NJ. 2003
 20. Anderson, R.H., Becker, A.E., Brechenmacher, C., Davies, M.J., and Rossi, L. The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. *Eur J Cardiol*. 1975; 3, 11–25.
 21. Flyer D. Report on the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980; 65:375-22.461.
 22. McGoon DC, Mair DD. On the unmuddling of shunting, mixing, and streaming. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 100:77-82.
 23. Hecker JF. The Sheep as an Experimental Animal. Orlando, Academic Pres. 1983, pp 1-17.
 24. Lake CL. Anesthesia for Patients with Congenital Heart Disease. In: Kaplan JA. Ed. *Cardiac Anesthesia*. 4.th Edition. W.B.Saunders Company. Philadelphia. 1999; 785-820.
 25. Greeley WJ, Steven JM, Nicolson SC, Kern FH. Anesthesia for Pediatric Cardiac Surgery. In: *Anesthesia*. Ed.by: Miller RD. Fifth Edition. Churchill Livingstone.2000; 1805 47.
 26. Mavrodīs C, Backer C.L. *Pediatric Cardiac Surgery* 3rd ed. Mosby 2003
 27. Doyle A.R.; Dhir A.K.; Moors A.H.; Latimer R.D., Treatment of Perioperative Low Cardiac Output Syndrome, *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 59, Supplement 1, February 1995 , pp. 3-11(9)
 28. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MW, Yandle TG, Espiner EA. Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985;1:545–549.
 29. Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al. Alpha-human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:439–446.
 30. Lang RE, Tholken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985;314:264–266.
 31. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81.
 32. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402–1412.
 33. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191–195.
 34. Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H, Marttila M, Ruskoaho H. B-type natriuretic peptide: a myocyte-specific marker for characterizing load-induced alterations in cardiac gene expression (review). *Ann Med* 1998;30(Suppl 1):39–45.
 35. BruneauBG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is

- specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 2):H2678–H2686.
36. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: Influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102(25):3074–3079.
 37. Nishimori T, Tsujino M, Sato K, Imai T, Marumo F, Hirata Y. Dexamethasone-induced up-regulation of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide genes in cultured rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(8):2125–2130.
 38. Sundsfjord JA, Thibault G, Laroche P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988;66:605–610.
 39. Ogawa Y, Itoh H, Nakagawa O, et al. Characterization of the 5'-flanking region and chromosomal assignment of the human brain natriuretic peptide gene. *J Mol Med* 1995;73(9):457–463.
 40. Mathisen P, Hall C, Simonsen S. Comparative study of atrial peptides ANF (1–98) and ANF (99–126) as diagnostic markers of atrial distension in patients with cardiac disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;53:41–49.
 41. Garbers DL, Lowe DG. Guanylyl cyclase receptors. *J Biol Chem* 1994;269(49):30741–30744.
 42. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(13):7403–7408.
 43. Murthy KS, Makhoul GM. Identification of the G-protein activating domain of the natriuretic peptide clearance receptor (NPR-C). *J Biol Chem* 1999;274(25):17587–17592.
 44. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3871–3876.
 45. Levin ER. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998; 339: 321.
 46. Richards AM, McDonald D. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-1139.
 47. Dloras Js. Sympatho-inhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1996; 81: 1860-1879
 48. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 1990; 82: 1724-1729.
 49. Kaan J, Hope J, Garcia A. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 135: 419A

50. Redfield MR, Mahoney DW, Jacobsen SJ. Isolated diastolic dysfunction in the community. *Circulation* 1999; Suppl : 1-381.
51. Maisel AS. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure . *Cardiol Clinics* 2001; 19: 557-571.
52. Maisel AS, McCord J. Bedside Btype natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2018-2021.
53. Tanaka T, Hasegawa K, Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am. Coll Cardiol.* 1998; 31:399-403
54. Maisel AS. Brain natriuretic peptide levels: diagnostic and therapeutic potential. *Cardiovasc Med* ; 2001; 2; 13-18.
55. Çam N, Mutlu V. Diagnostic prognostic and therapeutic role of B- type Natriuretic peptide in heart failure. *Türk Kardiol Dern. Arş.* 2003; 31: 458-465.
56. Tsutemoto T, Wada A, Maeda K. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patient with chronic symptomatic left ventricular dysfunction . *Circulation* 1997; 96: 509-519.
57. Cheng BS, Kazanagra R, Garcia A. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patient admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001: 37, 386-391.
58. Harrison A, Morrison LK, Krsihnaswamy P. B-type natriuretic peptide predicts future events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-138.
59. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Effect of spiranolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1228-33
60. Stanek B, Frey B, Hülsmann M, et al: Prognostic evaluation of neurohormonal plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-4282.
61. Efthimiadis GK, Hitoglou-Makedou A, Giannakoulas G, Mitakidou A, Karamitsos T, Karvounis H, Mochlas S, Styliadis I, Stefanidis H, Parcharidis G, Louridas G. Clinical significance of N-terminal-probrain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 2007 Sep;22(5):322-7.
62. Mir TS, Haun C, Lilje C, Læer S, Weil J. Utility of N-terminal brain natriuretic peptide plasma concentrations in comparison to lactate and troponin in children with congenital heart disease following open-heart surgery. *Pediatr Cardiol.* 2006 Mar-Apr;27(2):209-16.
63. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. clinical implication of plasma

- natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int.* 2003 Jun;45(3):249-54.
64. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart.* 2003 Aug;89(8):875-8.
 65. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, ve ark. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464-9.
 66. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001; 19:557-71.
 67. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-13.
 68. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
 69. Wiecek SJ, Bailly KR, Thomas P, et al. Clinical evaluation of the Triage B type natriuretic peptide assay for point of care testing of patients with congestive heart failure. *Clin Chem* 2000; 46:A77.
 70. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
 71. Aronson D, Burger AJ. Relation between pulse pressure and survival in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:785-8.
 72. Voors AA, Petrie CJ, Petrie MC, Charlesworth A, Hillege HL, Zijlstra F, McMurray JJ, van Veldhuisen DJ. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:1759-64.
 73. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001; 110 Suppl 7A:14S-36S.
 74. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996;93:1963-9.
 75. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:1921-9.
 76. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;35:1014-21.
 77. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart.* 1999;81:114-20.
 78. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2786-92.

79. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG; Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1781-7.
80. Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
81. Chello M, Mastroroberto P, Perticone F, Cirillo F, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiathorac Surg*. 2001;20:140-6.
82. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin A, et al. The role of brain natriuretic peptide. *Tex Heart Inst J*. 2003;30:298-304.
83. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12:41-6. 31
84. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M, Ohtani Y, Serizawa T (1995) Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 129:139-145
85. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nako K 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
86. Oussama M, Martin D, Marruche F, Latif A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2004;110:124-7.
87. Albage A, Kenneback G, Linden J, Berglund H. Improved neurohormonal markers of ventricular function after restoring sinus rhythm by the maze procedure. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:790-5.
88. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, Nakagawa N, Seino Y. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama*. 2003 Aug;57(4):191-7.
89. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(7):861-6. Epub 2006 Feb 8
90. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2004 Jul-Aug;25(4):336-40.
91. Sun LS, Dominguez C, Mallavaram NA, Quaegebeur JM. Dysfunction of atrial and B-type natriuretic peptides in congenital univentricular defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 May;129(5):1104-10.
92. 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 Feb 15;95(4):474-8

93. 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 Jul-Aug;25(4):341-6
94. Westerlind A, Wåhlander H, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr.* 2004 Mar;93(3):340-5
95. Ishii H, Harada K, Toyono M, Tamura M, Takada G. Usefulness of exercise-induced changes in plasma levels of brain natriuretic peptide in predicting right ventricular contractile reserve after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2005 Jun 1;95(11):1338-43
96. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1873-9.
97. Mekontso-Dessap A, Tual L, Kirsch M, D'Honneur G, Loisançe D, Brochard L, Teboul JL. B-type natriuretic peptide to assess haemodynamic status after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2006 Dec;97(6):777-82.
98. Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Alterations in the natriuretic hormone system related to cardiopulmonary bypass in infants with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol.* 2004 Jul-Aug;25(4):347-53.