



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ORTA VE BÜYÜK ATRİYAL SEPTAL DEFEKTİLİ ÇOCUKLARDA GALEKTİN-3 VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Fatma ÖZKUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2022



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ TIP FAKÜLTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ORTA VE BÜYÜK ATRİYAL SEPTAL DEFEKTİLİ ÇOCUKLARDA GALEKTİN-3 VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Fatma ÖZKUL

Danışman

Doç. Dr. Mustafa ARGUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2022

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden ve tecrübelerinden yararlandığım, insani ve ahlaki değerlerini örnek edindiğim tüm hocalarıma;

Tez çalışması boyunca bana yol gösteren, büyük emek harcayan, tecrübesi ile eğitimime yön veren, tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Argun'a;

Eğitim sürecinde desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma;

Hekimlik eğitimimi alırken her anımda yanımda olan, yardım ve desteğini hiç eksik etmeyen, bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem ve babama;

Sevgili eşime ve mutluluk kaynağımız olan biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma ÖZKUL, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRİ

İÇİNDEKİLERİİ

KISALTMALARİV

TABLO LİSTESİVİ

GRAFİK LİSTESİVİİİ

ÖZETİX

ABSTRACTXI

1. GİRİŞ VE AMAÇ1

2. GENEL BİLGİLER3

2.1. Atriyal Septal Defekt3

2.1.1. Tanım3

2.1.2. Epidemiyoloji3

2.1.3. Tarihçe3

2.1.4. Genetik4

2.1.5. Embriyoloji4

2.1.6. Atriyal Septal Defekt Tipleri4

2.1.7. Patofizyoloji5

2.1.8. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları6

2.1.9. Tanı Yöntemleri7

2.1.10. Doğal Seyir9

2.1.11. Tedavi10

2.2. Kalp Yetersizliği10

2.2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı10

2.2.2. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi11

2.2.3. Kalp Yetersizliğinde Kompansatuvar Mekanizmalar11

2.2.4. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi12

2.2.5. Kalp Yetersizliği Kliniği12

2.2.6. Kalp Yetersizliği Tanısı13

2.2.7. Kalp Yetersizliği Sınıflaması14

2.2.8. Kalp Yetersizliği Tedavisi14

2.3. Natriüretik Peptidler16

2.3.1. B Tip Natriüretik Peptit (BNP) ve N Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit (NT-proBNP)	17
2.4. Galektinler	17
2.4.1. Galektin-318	
2.4.2. Kalp Yetersizliğinde Galektin-318	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACE-I	: Anjiotensin coverting enzim (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri
ADH	: Antidiüretik hormon
AHA / ACC	: American College of Cardiology/American Heart Association
ANP	: Atrial natriüretik peptit
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
ASD/BSA Ratio	: Atrial septal defekt boyutu / vücut yüzey alanı oranı
ASD	: Atrial septal defekt
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
AT 1	: Anjiotensin 1
AT 2	: Anjiotensin 2
AUC	: Eğri altında kalan alan
AV	: Atrioventriküler
AVSD	: Atrioventriküler septal defekt
BMI	: Body mass index (vücut kitle indeksi)
BNP	: B tip natriüretik peptit
BSA	: Vucüt yüzey alanı
CNP	: C tip natriüretik peptit
CP	: Kardiyopulmoner bypass
DNP	: Dendroaspis natriüretik peptit
ECC	: Ekstrakorporal sirkulasyon
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiyoloji (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
FS	: Fraksiyonel kısıalma
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KTO	: Kardiyotorasik indeks

KY	: Kalp yetersizliği
LA	: Sol atriyum
LV	: Sol ventrikül
LVIDd	: Sol ventrikül kavitesi diastol sonu çapı
LVIDs	: Sol ventrikül kavitesi sistol sonu çapı
MCV	: Mean corpuscular volume
NHYA	: New York Heart Association
NT-proBNP	: N terminal pro brain natriüretik peptid
PDA	: Patent duktus arteriosus
PFO	: Patent foramen ovale
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PLT	: Platelet
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
Qp/Qs	: Pulmoner kan akımı/ Sistemik kan akımı
RA	: Sağ atriyum
ROC	: Receiver operating characteristic curves
RV	: Right ventricle (sağ ventrikül)
SVT	: Supraventriküler taşikardi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TÖE	: Transözofagial ekokardiyografi
TPVDA	: Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
VSD	: Ventriküler septal defekt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Kalp yetersizliğinde görülen klinik bulgular	13
Tablo 2:	Tüm grup ve hasta grubunda kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	25
Tablo 3.a:	Cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı ve boy z skoru, BMI, BSA değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	26
Tablo 3.b:	EF% ve FS% , LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	25
Tablo 3.c:	WBC, NE%, NE#, LY%, LY#, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	26
Tablo 3.d:	NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırma sonuçları	26
Tablo 4.a:	Cinsiyet, kalp yetersizliği tedavisi alma durumu, yaş, boy, vücut ağırlığı, boy ve vücut ağırlığı z skoru, BMI, BSA değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları	28
Tablo 4.b:	EF% ve FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları	28
Tablo 4.c:	WBC, NE%, NE#, LY%, LY#, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları	28
Tablo 4.d:	NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları	29
Tablo 5.a:	Cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, boy ve vücut ağırlığı z skoru, BMI, BSA, değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları	31
Tablo 5.b:	EF%, FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları	31
Tablo 5.c:	WBC, NE%, NE#, LY%, LY#, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları	32

Tablo 5.d:	NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları	32
Tablo 6:	Hasta grubunda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç kullanım durumlarına göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesi	34
Tablo 7:	Hasta, kontrol ve tüm grupta NT-proBNP ve galektin-3'n diğer değişkenler ile korelasyonu	35
Tablo 8:	Hasta grubunda ASD ve ASD/BSA oranı ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar	36
Tablo 9:	Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesi.....	37
Tablo 10:	Hasta, kontrol ve genel gruplara ait WBC, NE%, LY%, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenleri ile NT-proBNP ve galektin-3 değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	37
Tablo 11.a:	Cinsiyet, kalp yetersizliği tedavisi alma durumu, yaş, boy, vücut ağırlığı, boy ve vücut ağırlığı z skoru, BMI, BSA değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları	39
Tablo 11.b:	EF%, FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	39
Tablo 11.c:	WBC, NE% , NE#, LY% , LY# , HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	40
Tablo 11.d:	NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları	41
Tablo 12:	Hasta, kontrol ve tüm grupta NT-proBNP ile galektin-3 arasındaki korelasyonlar	43
Tablo 13:	ASD'yi öngörmede NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmesi.....	43

GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1:** ASD'yi öngörmeye NT-proBNP değişkeninin tanı aracı olarak kullanılması ve ROC eğrisi grafiği..... 44
- Grafik 2:** ASD'yi öngörmeye galektin-3 değişkeninin tanı aracı olarak kullanılması ve ROC eğrisi grafiği..... 44



ÖZET

Amaç: Günümüzde kalp yetersizliğinin oluşum mekanizmaları, patofizyolojisi, yeni biyomarkerler ve tedaviler araştırılmaktadır. Orta ve büyük atriyal septal defekti olan çocuklarda kalp yetersizliği gelişebilmektedir. Galektin-3, beta-galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin üyesi olan bir proteindir ve son çalışmalar galektin-3'ün inflamasyon, fibrozis ve kalp yetersizliğinde kritik bir rolü olduğunu göstermektedir.

Biz bu çalışmamızda orta ve büyük atriyal septal defektli çocuklarda galektin-3 seviyesinde artış olup olmadığını, galektin-3 seviyesi ile hastalığın ciddiyeti ve diğer laboratuvar bulguları arasında kolerasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasında öykü, fizik muayene ve ekokardiyografi incelemeleri ile sekundum atriyal septal defekti tespit edilen 27 çocuk hasta grubunu ve 30 benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hemogram, NT-proBNP ve galektin-3 çalışıldı.

Bulgular: Büyük ASD'li hastalarda (ASD/BSA oranı 15 mm/m^2 ve üzeri olan), orta ASD'li hastalara (ASD/BSA oranı 15 mm/m^2 'nin altında olan ve ASD çapı 7 mm üzerinde olan) göre vücut ağırlığı z skorunun, boy z skorunun ve BSA'nın geri kaldığı görüldü (vücut ağırlığı z skoru -0,91'e karşın 0,86; $P=0,015$, boy z skoru -0,58'e karşın 1,01; $P=0,07$, BSA $0,45 \text{ m}^2$ 'ye karşın $0,75 \text{ m}^2$; $P<0,001$). ASD'li hastaların sol ventrikül boyutlarının küçüldüğü görüldü (LVIDd (sol ventrikül kavitesi diastol sonu çapı) z skoru ortalama değeri -1.19'a karşın -0.52; $P=0,016$. LVIDs (sol ventrikül kavitesi sistol sonu çapı) z skoru ortalama değeri -1.04'e karşın -0.10; $P=0,001$). ASD'li hastalarda NT-proBNP değerleri yüksek bulundu (NT-proBNP ortalama değeri $163,80 \text{ ng/L}$ 'ye karşın $82,64 \text{ ng/L}$; $P=0,003$). NT-proBNP düzeyi büyük ASD'li hastalarda orta ASD'lilere göre yüksek bulundu (NT-proBNP ortalama değeri $197,45 \text{ ng/L}$ 'ye karşın $76,13 \text{ ng/L}$; $P<0,001$). ASD'li hastalarda NT-proBNP değerinin ASD/BSA oranı arttıkça yükseldiği tespit edildi ($P=0,009$). ASD'li hastalarda NT-proBNP değeri arttıkça hemoglobin değerinin düştüğü tespit edildi ($P=0,013$).

Tüm gruplarda galektin-3 değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($P=0,703$). Hasta grubunda galektin değeri ortalaması 1.78 ng/mL , kontrol grubunda ise 1.98 ng/mL bulundu ($P=0,377$). ASD'yi öngörmeye galektin-3 değeri anlamlı bulunmadı ($P=0,643$).

Hasta grubu, kontrol grubu ve bütün grupta galektin-3 değeri yükseldikçe NT-proBNP değerinin yükseldiği tespit edildi ($P=0,008$). Galektin-3 değerinin ASD/BSA oranı arttıkça yükseldiği bulundu ($P=0,049$).

Sonuç: Orta ve büyük ASD'li hastalarda NT-proBNP yükselmiştir. Galektin-3 ASD'li hastalarda değişmemiştir. Galektin-3 değeri ASD çapı arttıkça artmaktadır. Galektin-3 düzeyi arttıkça NT-proBNP düzeyi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal septal defekt, kalp yetersizliği, NT-proBNP, galektin-3, çocuk



ABSTRACT

Aim: Today, the formation mechanisms, pathophysiology, new biomarkers and treatments of heart failure are being investigated. Children with medium and large atrial septal defects may develop heart failure. Galectin-3 is a protein that is a member of the beta-galactoside-binding lectin family, and recent studies show that galectin-3 has a critical role in inflammation, fibrosis, and heart failure.

In this study, we aimed to investigate whether there is an increase in galectin-3 level in children with medium and large atrial septal defects, whether there is a correlation between galectin-3 level and the severity of the disease, the size of the defect and other laboratory findings.

Materials and Methods: The group of 27 pediatric patients aged 0-18 years, who were diagnosed with a secundum atrial septal defect by history, physical examination and echocardiography, and 30 healthy children of similar age and gender, who applied to the pediatric cardiology outpatient clinic of the University of Health Sciences Kayseri City Hospital, constituted the control group. Hemogram, NT-proBNP and galectin-3 were studied.

Results: In patients with large ASD (ASD/BSA ratio of 15 mm/m² and above), body weight z-score was higher than in patients with moderate ASD (ASD/BSA ratio less than 15 mm/m² and ASD size greater than 7 mm) , height z score and BSA were found to be lagging behind. (Body weight z score -0.91 vs. 0.86; P=0.015 , height z score -0.58 vs. 1.01; P=0.07 , BSA 0.45 vs. 0.45 m² ; P<0.001). It was observed that the left ventricular dimensions of the patients with ASD were reduced (LVIDd (Left ventricular cavity end-diastolic diameter) z score mean value -1.19 vs -0.52; P=0.016. LVIDs (Left ventricular cavity end-systolic diameter) z score mean value -1.04 versus -0.10; P=0.001). NT-proBNP values were found to be high in patients with ASD (mean value of NT-proBNP was 163.80 ng/L versus 82.64 ng/L; P=0.003). NT-proBNP levels were found to be higher in patients with large ASD compared to those with moderate ASD (mean value of NT-proBNP was 197.45 ng/L versus 76.13 ng/L; P<0.001). It was found that NT-proBNP value increased as the ASD/BSA ratio increased in patients with ASD (P=0.009). It was determined that hemoglobin value decreased as NT-proBNP value increased in patients with ASD (P=0.013).

No significant difference was observed between galectin-3 values in all groups ($P=0.703$). The mean galectin value was 1.78 ng/mL in the patient group and 1.98 ng/mL in the control group ($P=0.377$). Galectin-3 value was not found to be significant in predicting ASD ($P=0.643$). As the galectin-3 value increased in the patient group, control group, and the whole group, the NT-proBNP value increased ($P=0.008$). Galectin-3 value was found to increase as the ASD/BSA ratio increased ($P=0.049$).

Conclusion: NT-proBNP is elevated in patients with moderate and large ASD. Galectin-3 was not altered in patients with ASD. Galectin-3 value increases with increasing ASD diameter. As galectin-3 level increases, NT-proBNP level increases.

Keywords: Atrial septal defect, heart failure, NT-proBNP, galectin-3, child

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, yapısal veya işlevsel nedenlerle kalbin dolma ve kanı pompalama yeteneğinin bozulması ve bunun neden olduğu dolaşım yetersizliğidir (1). Atriyumların ve ventriküllerin çalışmasını etkileyen, fonksiyonel veya yapısal hastalıklar neticesinde ortaya çıkabilen karmaşık bir klinik tablodur. Nörohormonal ve moleküler bozuklukların eşlik ettiği; ödem, büyüme geriliği, egzersiz intoleransı, solunum sıkıntısı gibi semptomlara neden olan ilerleyici klinik ve patofizyolojik bir sendrom olarak da tanımlanabilir (2). Kalp yetersizliğinde yeniden yapılanma süreci; kalp kasının kontraktilite ve kompliyansında azalma ile gelişir ve bir dizi fizyopatolojik olayı içerir. Yeniden yapılanma sürecindeki değişiklikler, nörohormonal sistemin uyarılması sonucu miyokart dokusunun verdiği cevapla adaptasyona bağlı oluşan hücresel ve moleküler düzeydeki değişikliklerdir (3,4). Yeniden yapılanma sürecinde vücutta artış gösteren norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokinler miyokart hücrelerinin yapısını değiştirir. Bunun sonucunda miyosit hipertrofisi meydana gelir. Hipertrofik miyositler kasılma ve gevşeme kusurları göstererek kompanzasyon mekanizmalarının devreye girmesine sebep olur (4). Kontraktilite ve kompliyansa azalma meydana gelir. Bu mekanizmayla kalbin pompa fonksiyonu bozulmaya başlar. Dolayısıyla vücuda metabolik ihtiyacı karşılayacak yeterli kan gönderilemez ve doku oksijenizasyonu sağlanamaz (1).

Çocukluk çağında konjenital kalp hastalıkları, kalp yetersizliğinin en sık nedenidir. Atriyal septal defekt (ASD) kalp yetersizliğine sebep olabilen konjenital kalp hastalıklarından biridir. ASD, atriyal septumda sol ile sağ atriyum arasında anormal şanta sebep olan, iki atriyumun birbiriyle bağlantılı olması olarak tanımlanan bir defektir. İzole ya da diğer konjenital kalp hastalıkları ile bir arada görülebilir (5,6). Canlı doğumların yaklaşık olarak %0,2'sinde ASD bildirilmektedir (7). Tüm ASD'ler arasında % 70 oranla en sık görülen ASD sekundum tiptir. (8). Defektin büyüklüğü ve atriyumların basınçları, atriyumlar arasındaki kan akımının miktarını ve yönünü belirlemektedir. Atriyum basıncını belirleyen etmen ise sağ ve sol ventrikül kompliyanslarıdır (9). Başlangıçtaki hacim yüküne, sonrasında basınç yükünün de eklenmesiyle birlikte sağ kalp boşuklarında genişleme görülür. Buna bağlı olarak diyastol sırasında ventriküler septum sola doğru

kayarak sol ventrikül kompliyasını azaltır (9).

Kalp yetersizliği morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir klinik tablodur. KY'nin önlenmesi veya erken tanısı oldukça önem taşımaktadır N terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) ventriküler volüm ile basınç yüklenmesini gösterir. Kalp yetersizliği erken tanısında, takibinde ve prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır (10,11). Natriüretik peptidlerin düzeyini böbrek disfonksiyonu, yaş, obezite gibi faktörler etkileyebilir ve bu nedenle kullanımlarında bazı kısıtlılıklar olduğu bilinmektedir. Natriüretik peptitler yaygın olarak kullanılsa da sadece ventriküler yüklenmeyi göstermekte ve kap yetersizliğinin diğer önemli mekanizmalarını yansıtmamaktadır. Bundan dolayı KY tanı ve prognozunu belirlemede farklı yeni biyomarkernlara ihtiyaç duyulmaktadır (12).

Galektin-3, 30-35 kDa moleköl ağırlığında olan, orta boyutlu, prolin ile glisinden zengin bir lektindir (13). Galektin-3 kardiyak fibrozise ve ventriküler disfonksiyona sebep olmaktadır (14). Plazma galektin-3 düzeylerinin KY tanısı alan hastalarda yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15).

Biz bu çalışmamızda orta ve büyük ASD'li çocuklarda galektin-3 seviyesinde artış olup olmadığını, galektin-3 seviyesi ile defektin büyüklüğü ve diğer laboratuvar bulguları arasında korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Septal Defekt

2.1.1. Tanım

Atriyal septal defekt (ASD), atriyal septumda sol ile sağ atriyum arasında anormal şanta sebep olan, iki atriyumun birbiriyle bağlantılı olması olarak tanımlanan bir defektir. İzole ya da diğer konjenital kalp hastalıkları ile bir arada görülebilir (5,6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm konjenital kalp hastalıklarının %6-10 kadarını ASD oluşturmaktadır (7,16). Canlı doğumların yaklaşık olarak %0,2'sinde ASD tespit edilmektedir (7). ASD kızlarda daha sık görülmektedir (17).

Doğumsal kalp hastalığı olan çocukların yaklaşık olarak %30-50'sinde ASD ile birlikte başka bir defekt görülebilmektedir. En sık görülen ASD tipi %70 oranında sekundumdur (18). Genellikle sporadik ve izole olarak tespit edilmektedir ancak nadiren bazı vakalarda kardiyak veya ekstrakardiyak anomalilere sebep olan spesifik gen mutasyonunları ile ilişkili aile öyküsü görülebilir (19).

2.1.3. Tarihçe

Atriyal septel defekt ilk kez 1513 yılında insan otopsilerinde gösterilmiştir (20).

1940'lı yıllarda kateterizasyon işlemleri yapılmaya başlanmış ve bu durum ASD tanısında kolaylık sağlamıştır. Kateterizasyon tekniğinin kullanılmasının başlamasıyla, kalp boşluklarının basıncının ve arteriyel oksijen saturasyonlarının ölçülmesi sağlanmıştır (21). 1948 yılında Murray, ASD tanılı bir çocuğun defektinin cerrahi olarak kapatıldığını bildirmiştir (22,23). 1954 senesinde Gibbon başarılı bir ameliyat yaparak, açık kalp cerrahisinde modern bir çağa geçiş sağlamıştır ve modern ekstrakorporeal dolaşım kullanım dönemini başlatmıştır. Gibbon ASD'yi kapatmak için kardiyopulmoner bypass (CP) yöntemini ilk kez uygulamıştır ve bu kardiyak cerrahiyi kolaylaştırmıştır (24). İnfantlarda kalp defektlerinin onarımı ise ilk kez Haestreiter ve ark. tarafından 1962 yılında gerçekleştirilmiştir (25).

1970 yıllarında iki boyutlu ekokardiyografideki gelişmelerle ASD'nin tanısında defektin boyutu ve yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır.

2.1.4. Genetik

Atrial septal defektlerin çoğunluğu sporadiktir. Ailesel defeklerin ise birçoğu otozomal dominant olmak üzere heterojen kalıtım tipleri olduğu bilinmektedir (26,27). Kardiyak septasyon için gerekli olan genlerdeki değişiklikler, 14q12 kromozomunda yer alan kardiyak transkripsiyon faktörü gen NKX2-5, GATA4 ve TBX5, MYH6 mutasyonları ASD ile ilişkilendirilmiştir. Konjenital kalp hastalığı öyküsü olan ailelerde özellikle kardeş ASD varlığı, ASD riskini artırmaktadır (27). Sekundum defektler Down, Holt-Oram, Ellis van Creveld, Budd-Chiari, Noonan, Jarcho-Levine gibi genetik sendromlarda da sıklıkla rastlanabilir (28–34).

Gebelikte birinci trimesterde fetal alkol sendromu ve bazı antidepresan ilaçlara maruz kalınması ASD ile ilişkilendirilmiştir (35,36). Bununla birlikte diyabetes mellitus ve ileri anne yaşı (≥ 35 yaş) diğer maternal risk etkenlerindendir (37,38).

2.1.5. Embriyoloji

Fetal hayatta kalp ve damarların gelişimi yaşamın ilk günlerinde başlamaktadır. Birbirine paralel iki tüp şeklinde oluşmaya başlayan bu sistem, dördüncü haftanın başında orta hatta birleşir. Ardından kalp tüpünde boğumlaşmalarla atriyum, ventrikül ve trunkus bölgeleri belirir (39–41). Fetal yaşamın birinci ayının sonunda primordium atriya, septum primum ve septum sekundum oluşumuyla sağ ve sol atriyum olarak bölünür. Septum primum endokardiyal yastıkçıklara doğru büyür ve ortak atriyumun bir kısmını sağ ve sol şeklinde ikiye ayırır. Septum primumun diğer kısmı endokardiyal yastıklara tutunur ve flap benzeri bir yapı şeklinde foramen ovalenin kapağını yapar. Doğumdan önce foramen ovale, vena kava inferiordan sağ atriya gelen oksijenli kanın büyük kısmının sol atriya geçmesine olanak sağlar. Doğum sonrası foramen ovale kapanır ve septum primum ile foramen ovalenin kapağı birleşir. Sonunda interatriyal septum oluşumunun tamamlanması ile iki atriyum birbirinden tamamen ayrılmış olur (39). Ancak bazen septum primumun kapağı septum sekundum ile tam olarak birleşerek kapanmaz ve patent foramen ovale (PFO) adını alır (42).

2.1.6. ASD Tipleri

ASD tipleri defektin lokalizasyonuna göre dört şekilde adlandırılır. Sekundum, primum, sinüs venozus ve koroner sinüs tipi olarak sınıflandırılır (9).

Ostium Sekundum Tip ASD:

Tüm ASD'lerin %70'ini oluşturan tipi sekundum ASD'dir (9,18). Sol atriyumdan sağ atriyuma doğru şanta izin veren bu defekt, fossa ovalis bölgesinde bulunur. Sekundum ASD'ler tek başına olabildiği gibi diğer ASD'ler ile birlikte de görülebilir. Bazı hastalarda ASD'ye fonksiyonel mitral kapak prolapsusu eşlik edebilmektedir (43).

Ostium Primum Tip ASD:

Primum tip ASD interatriyal septumun inferiorunda yerleşimlidir ve parsiyel atriyoventriküler septal defekt (AVSD) olarak da bilinmektedir. Bu defekt endokardiyal yastıkların füzyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Tüm ASD'lerin %15'ini izole primum defektler oluşturur (44,45).

Sinüs Venozus Tip ASD:

Sinus venozus tip ASD, tüm ASD'lerin %10'unu oluşturur. Sıklıkla vena cava superiorun sağ atriyuma girdiği yerde lokalizedirler. Pulmoner venöz dönüş anomali ile birlikte görülebilen bu defekte bu durum söz konusu olduğunda, sağ pulmoner venlerin biri ya da tamamı vena cava superiora açılabilir (46).

Koroner Sinüs Tip ASD:

Koroner sinüs ve sol atriyum arasındaki duvarın tamamının ya da bir kısmının olmamasıdır. En az görülen ASD tipidir (9,18).

2.1.7. Patofizyoloji

ASD'de soldan sağa şant görülür. Defektin büyüklüğü ve atriyumların basınçları, atriyumlar arasındaki kan akımının miktarını ve yönünü belirlemektedir. Atriyum basıncını belirleyen etmen ise sağ ve sol ventrikül kompliyanslarıdır (9). İntakt atriyal septumu olan kalpte sol atriyal basınç, sağ atriyal basınçtan daha fazladır. Restriktif olmayan ASD'lerde ise sağ ile sol atriyum basıncı eşittir ve soldan sağa şant, her iki ventrikül arasındaki kompliyans farkından dolayı gerçekleşir (47).

Sistemik ve pulmoner venlerin venöz geri dönüşle getirdikleri kan ile atriyumlar dolar. Ventriküler diyastol sırasında ise gelen kan triküspit kapak sayesinde sağ ventriküle, mitral kapak sayesinde de sol ventriküle boşalır.

Normalde sağ ventrikül duvarı sol ventrikül duvarına göre daha incedir, bu sayede sol ventriküle göre kompliyansı daha fazla, rezistansı ise daha düşüktür. ASD varlığında sağda kompliyans daha fazla olduğu için soldan sağa şant gerçekleşir.

Soldan sağa şantın derecesine bağlı olarak sağ kalbin hacim yükü artar, dolayısıyla pulmoner dolaşımdaki kan akımı artarak zamanla basınç artışına neden olur. Pulmoner arter basıncı sistemik basıncı geçer ise şant tersine dönerek siyanoz gelişir ve Eisenmenger sendromu olarak bilinen klinik tablo meydana gelir (48). Başlangıçtaki hacim yüküne, sonrasında basınç yükünün de eklenmesiyle birlikte sağ kalp boşuklarında genişleme görülür. Buna bağlı olarak diyastol sırasında ventriküler septum sola doğru kayarak sol ventrikül kompliyasını azaltır (9).

ASD boyutu ≤ 6 milimetre (mm), $Q_p/Q_s < 1.5:1$, sağ ventrikül yüklenmesi bulguları olmayan ve interventriküler septum hareketleri normal olan izole defektler küçük ASD olarak tanımlanırken; boyutu ≥ 7 mm, $Q_p/Q_s \geq 1.5:1$, sağ ventrikül yüklenmesi bulguları olan izole defektler orta veya büyük ASD olarak tanımlanır (49).

Ayrıca ASD ölçüsü/BSA (vücut yüzey alanı) oranına göre 15 mm/m^2 üzerindeki ASD'ler büyük ASD olarak adlandırılmaktadır (50–52).

2.1.8. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

Atriyal septal defekti olan çocuklar çoğunlukla asemptomatiktir (18). Fizik muayene esnasında dinlemekle üfürüm duyulması ya da bir akciğer filminde veya elektrokardiyogramda anormallik tespit edilmesi nedeniyle ekokardiyografik inceleme yapıldığında tanı konulur.

Pulmoner odakta pulmoner kapakta artmış olan kan akımına bağlı olarak 2-3/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümleri, hiperaktif prekordiyum ve ikinci kalp sesinde geniş ve sabit çiftleşme ASD'nin fizik muayene özellikleridir. Şant fazla olduğunda (Q_p/Q_s oranı 1.5 veya daha büyük) ASD'nin klasik oskültasyon bulguları duyulabilmektedir. ASD'de duyulan sistolik üfürüm pulmoner kapaktan geçen artmış kan akımına bağlı duyulan şiddetlenip hafifleyen 'crescendo decrescendo' tarzındadır. Aynı zamanda sağ ventriküle gelen kan akımı artış gösterir ve sağ ventrikülün boşalmasını geciktirir. Bundan dolayı pulmoner kapak, aort kapağından normalde olduğundan daha da geç kapanır ve solunumla değişmez (53,54).

ASD'si büyük olan infantlar ve çocuklar kilo alamama, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kalp yetersizliği nedenleriyle başvurabilir (54). Büyük çocuklarda efor kapasitesinde azalma ve egzersiz intoleransı semptomları görülebilir. Erişkin yaş grubunda ise ASD'ye bağlı egzersiz intoleransı, çarpıntı, tromboembolizm, siyanoz, yorgunluk, senkop, atriyal aritmiler, paradoks emboliye bağlı iskemik serebral olaylar gelişebilir (55,56).

ASD asiyanotik bir doğumsal kalp hastalığıdır ancak ağır pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen vakalarda nadiren atriyal seviyedeki şantın terse dönmesi (Eisenmenger Sendromu) nedeniyle siyanoz görülebilmektedir (9).

2.1.9. Tanı Yöntemleri

Elektrokardiyografi (EKG):

EKG genellikle normal sinüs ritmini gösterir. Önemli aritmiler çoğunlukla yetişkin yaş grubunda görülmekle beraber en sık görülen aritmiler atriyal fibrilasyon ile atriyal flutterdir (57).

Atriyal septal defektli hastalarda sağ atriyal genişleme ve genişlemenin göstergesi olan P pulmonale adı verilen sivri P dalgası görülebilmektedir. Ayrıca sağ ventrikül hipertrofisi, inkomplet sağ dal bloğu ile beraber olabilen rsR veya rSR paterni ortaya çıkabilmektedir. Pulmoner hipertansiyonu olan ASD'li hastalarda sağ ventrikül hipertrofisi belirgin görülebilmektedir (18,58).

Birinci derece AV blok tüm ASD tiplerinde görülebilmekte ancak özellikle primum tip ASD'de saptanmaktadır (59).

Radyografi:

Akciğer grafisi ya da tele radyografi ASD tanısında gerekli olmamakla birlikte, çoğunlukla kalp hastalığı şüphesinde veya akciğer semptomlarını değerlendirmek için kullanılır. ASD hastalarının akciğer grafisi bulguları şant derecesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Küçük ASD'si olan hastalarda akciğer grafisi genellikle normaldir. Soldan sağa şantı fazla miktarda olan geniş sekundum ASD hastalarında ise akciğer grafisinde kardiyomegali ve pulmoner vaskülerite artışı, pulmoner konusta belirginleşme saptanabilir. Sağ ventrikül dilatasyonuna bağlı kalp gölgesinde genişleme ile sağ atriyal genişleme bulguları da görülebilmektedir. Ağır pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger

sendromu gelişmiş vakalarda, pulmoner arterin proksimal dalları fazla miktarda genişlerken, distal dallarında vasküler dejenerasyona bağlı olarak damarlanma azalmaktadır. Ortaya çıkan bu görüntüye ‘budanmış ağaç manzarası’ denir (60,61).

Ekokardiyografi (EKO):

Ekokardiyografi, ultrasonik ses dalgaları kullanılarak hareket halindeki kalbin aynı andaki görüntülerini ekrana yansıtan bir yöntemdir (62).

1953 yılında ilk kez kalp hastalıklarında ultrason tekniği kullanılmıştır. 1970’li yıllarda ise iki boyutlu (2D) ekokardiyografinin uygulamaya girmesiyle konjenital kalp hastalıklarına, doğru ve detaylı bir şekilde tanı konulmaya başlanmıştır (63).

Ekokardiyografi transtorasik, transözefageal ve intrakardiyak yol ile üç şekilde uygulanabilmektedir. Transtorasik EKO ile defektin boyutu, şekli, defektin etrafındaki rimlerin uzunluğu, pulmoner dolaşım, şantın derecesi ve yönü, kalp odacıklarının boyutu ve fonksiyonlarındaki değişim ile ilgili veriler elde edilebilmektedir. ASD’nin süperior vena cava ve inferior vena cava, koroner sinüs, pulmoner venler, mitral ve triküspit kapaklar ile olan ilişkisi incelenebilir (64).

M-mod ve iki boyutlu (2D) inceleme kullanılarak kardiyak ölçümler, alan hesaplamaları, hacim ölçümleri yapılabilirken Doppler ve renkli akım görüntüleri de elde edilebilir. 2D EKO’da kalp yapıları ve damarlarının kesitsel görüntüleri alınarak dört lokalizasyonda uygulanır. Apikal dört boşluk, parasternal uzun eksen ve kısa eksen, subkostal dört boşluk ve suprasternal kesitlerinden değerlendirmeler yapılır (62). İnteratriyal septum en net şekilde subkostal dört boşluk görüntülerinde görülür (65). Ayrıca Doppler ekokardiyografi kullanılarak kalp ve periferik damarlardaki kan akım değişiklikleri, şant miktarı ve yönü, kalp debisi, kapak gradientleri ve yetersizlikleri belirlenebilmektedir (66). Transtorasik ekokardiyografi, ASD tanısı koymada yeterli bir yöntemdir ancak görüntü alınamayan obez hastalar gibi özel durumlarda transözefageal ekokardiyografi daha yararlı olmaktadır; kalp yapıları, defektin boyutu ve komşu yapılarla ilişkisi hakkında daha iyi bilgi vermektedir (67).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri rutinde kullanılmamakla beraber seçilmiş vakalarda tercih edilebilir (68). BT ve MR, ASD'nin varlığının saptanması, anatomik olarak tanımlanması ve pulmoner venlerin açılma şeklini gösterebilmektedir (69).

Kardiyak Kateterizasyon

Kardiyak kateterizasyon, ASD'li hastalarda tanısıl amaçla ve ASD'yi kapatma amacıyla yapılmaktadır. Ayrıca invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilememiş olan ASD'ye eşlik edebilecek diğer anomalileri göstermek amacıyla yapılabilmektedir (9). Pulmoner damar hastalığı şüphesinde kateterizasyon defektin varlığını doğrularken; şant miktarının, pulmoner vasküler direncinin ve pulmoner arter basıncının ölçülmesine olanak sağlar (70). Kateterizasyon sırasında kalbin farklı alanlarından alınan kan örnekleri sayesinde intrakardiyak şantın miktarı ölçülebilir, pulmoner kan akışının (Qp) sistemik kan akışına (Qs) oranı hesaplanabilmektedir (71).

Sağ atriyum oksijen saturasyonunun vena cava superior oksijen saturasyonundan daha yüksek olması durumunda interatriyal şant düşünülmelidir. Bununla birlikte triküspit yetersizliğinin eşlik ettiği ventriküler septal defekt, parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi veya sistematik arteriovenöz (AV) fistülde sağ atriyumda yüksek oksijen saturasyonu görülebilir (53).

2.1.10. Doğal Seyir

Atriyal septal defektin doğal seyri hastanın yaşına, eşlik eden hastalıkların varlığına, ASD'nin yerleşimine, şant miktarına ve defektin büyüklüğe bağlıdır. Sinüs venozus ve primum tipi ASD lezyonlarında şant genellikle hemodinamik olarak anlamlıdır ve zamanla defektin büyüklüğü kendiliğinden azalmaz. Diğer taraftan küçük sekundum ASD'lerde kendiliğinden kapanma olasılığı daha yüksektir (53). Defekt çapı 3 mm altındaki sekundum ASD'li bebeklerin defektlerinin tamamı kendiliğinden kapanmaktadır. 3 ile 8 mm arasında defekti olanlarda ise spontan kapanma %80 oranında görülür, defekti 8 mm ve üzerinde olan ASD hastalarında spontan kapanma pek görülmez (18,72,73).

Kendiliğinden kapanması mümkün olmayan büyük bir defekt tedavi edilmezse, zamanla soldan sağa şant miktarı artar ve ilerleyen yaşlarda konjestif kalp yetersizliği ve

pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Erişkin yaşlarda atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi aritmiler görülebilir.

İzole ASD'li hastalarda infektif endokardit gelişmesi genellikle beklenmez, bu yüzden profilaksiye gerek duyulmamaktadır (18).

2.1.11. Tedavi

Atriyal septal defekti olan hastalarda spesifik bir medikal tedavi yoktur. Kalp yetersizliği gelişen vakalarda kalp yetersizliği tedavisi verilmektedir.

Atriyal septal defekti büyük ve semptomatik olan hastalarda defektin kapatılması gerekmektedir (74).

Çocuk hastalarda defektin kapatılması ile ilgili bir yaş sınırı bulunmamaktadır. Çoğunlukla asemptomatik çocuk hastalarda spontan kapanma olabileceğinden dolayı kapatma işlemi için 3 ile 5 yaşlarına kadar beklenmesi tercih edilmektedir. Adölesan ve yetişkin hastalarda ise ASD tanı konulduğu anda genellikle beklenmeden kapatılmaktadır (18,75–77).

Transkateter yolla ASD kapatma; cerrahinin getirdiği risklerin olmaması, torakotomi izinin bulunmaması ve hastanede yatış süresinin çok daha kısa olması nedeniyle uygun anatomik özelliklere sahip sekundum ASD'li hastalarda ilk tercih olarak uygulanmaktadır (78,79). Defekt çapı uygun, $Q_p/Q_s \geq 1.5:1$, sağ ventrikül hacim yükü bulguları olan ve defekt etrafında yeterli rim dokusu olan hastalarda tercih edilen yöntemdir (80,81).

Cerrahi yolla kapama ise $Q_p/Q_s \geq 1,5$ olan ve transkateter kapatmaya uygun olmayan hastalarda uygulanmaktadır.

2.2. Kalp Yetersizliği

2.2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği, yapısal veya işlevsel nedenlerle kalbin dolma ve kanı pompalama yeteneğinin bozulması ve bunun neden olduğu dolaşım yetersizliğidir (1,82). Atriyumların ve ventriküllerin çalışmasını etkileyen, fonksiyonel veya yapısal hastalıklar neticesinde ortaya çıkabilen karmaşık bir klinik tablodur. Nörohormonal ve moleküler

bozuklukların eşlik ettiği; ödem, büyüme geriliği, egzersiz intoleransı, solunum sıkıntısı gibi semptomlara neden olan ilerleyici klinik ve patofizyolojik bir sendrom olarak da tanımlanabilir (2). Kalp yetersizliğinde kadiyak debidir etkilenir (83).

2.2.2. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

Kalp yetersizliği patogeneğinde hemodinamik değışiklikler, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar, nörohormonal ve inflamatuvar sitokinler gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Çalışmalar kalp yetersizliğinin nedeni ne olursa olsun ortak patofizyolojik cevaba ve kliniğe yol açarak, birbirini tetikleyen birden fazla nörohormonal yanıtı neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (3).

Miyokardın kasılma gücünün azalmasıyla birlikte atım hacmi azalmaktadır. Bunun sonucunda beyin ve kalp gibi vital organlara giden kan hacmi korunmaya çalışılarak deri, böbrek ve kaslara giden kan miktarı azaltılır. Glomerüler kan akımının azalması nedeniyle renin salınımı uyarılır. Kalp debisindeki azalma sonucu glomerüler basınç düşerek afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona yol açar. Renal vazokonstrüksiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması ise antidiüretik hormon (ADH) ve aldesteron salınımının artışı uyararak su ve tuz tutulumunu fazlalaştırır, kardiyak debi artırılır (84). Sempatik sistemin uyarılmasıyla beraber artmış adrenerjik aktivite kalp hızı ve kalp kasının kontraktilesini artırır.

Kalp yetersizliğinde yeniden yapılanma süreci kalp kasının kontraktile ve kompiyansında azalma ile başlayarak bir dizi fizyopatolojik olayı içerir. Nörohormonal sistemin uyarılması sonucu miyokart dokusunun adaptasyonuna bağlı oluşan hücresel ve moleküler düzeydeki değışikliklerdir (3,4). Yeniden yapılanma sürecinde vücúta artış gösteren norepinefrin, anjiyotensin II, aldesteron, endotelin ve sitokinler miyokart hücrelerinin yapısını değıştirir. Bunun sonucunda miyosit hipertrofisi meydana gelir (4).

2.2.3. Kalp Yetersizliğinde Kompansatuvar Mekanizmalar

Kompansatuvar mekanizmalar, kalp yetersizliğinde kalbin fonksiyonunu sürdürmede yararlı olabilmektedir. Ancak uzun dönemde kalbin ön yükünde ve ard

yükünde artma, miyokardiyal hipertrofi, miyokard enerji tüketiminde artma, taşikardi, vucutta su ve tuz birikimi, aritmiler ve ani ölümlere neden olabilmektedir (82).

Frank-Starling mekanizması: Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan volüm artışı, ventriküler dolumu artırır, ön yük artar. Kalpte sarkomer gerginliği artarak kontraktilite artar. Volüm artışı devam ederse sarkomer uzama miktarı artarken miyoflamentler birbirinden uzaklaşır. Sonuç olarak kalbin kasılma gücü azalır ve kalp yetersizliği tablosu ağırlaşır (85).

Ventriküler dilatasyon ve miyokard hipertrofisi: Kalpte volüm artışına bağlı olarak ventriküllerde dilatasyon meydana gelir. Ventrikül dilatasyonu ile miyokard hipertrofisi atım volümünü artırarak başlangıçta yararlı olurken, ilerleyen zamanlarda kalbin oksijen ihtiyacını da artırır. Sonuçta bu durum kalp yetersizliğini ağırlaştırmaktadır (85).

2.2.4. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Çocuklarda KY etiyolojisi erişkinlere göre farklıdır. Erişkinlerde KY'nin çoğunlukla altta yatan sebebi iskemik kalp hastalıkları iken çocuklarda daha çok konjenital kalp hastalıklarıdır. Çocuklarda KY'nin nedenlerine yönelik çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır (86). En sık kullanılan sınıflandırma ise yaş grupları dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır. Fetal dönemde supraventriküler taşikardi (SVT), atriyoventriküler (AV) blok gibi kalp hızı anormallikleri, doğum sonrası ilk 24 saatte perinatal asfiksi, hipoplastik sol kalp sendromu, ilerleyen günlerde aort hastalıkları, pulmoner stenoz, kapak hastalıkları gibi birçok etken kalp yetersizliğine sebep olabilmektedir (87,88).

2.2.5. Kalp Yetersizliği Kliniği

Çocuğun yaşına ve etyolojiye göre klinik tablo değişkenlik gösterir. İlk iki yaşta takipne, beslenme güçlüğü, huzursuzluk, aşırı terleme, kilo alamama, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları gibi şikayetler görülmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde ise yorgunluk, iştahsızlık, egzersiz intoleransı, dispne gibi şikayetler bulunmaktadır (87,88).

Tablo 1: Kalp yetersizliğinde görülen klinik bulgular

Miyokard Performansında Bozulmaya Bağlı Bulgular	Akciğer Konjesyonuna Bağlı Bulgular	Sistemik Venöz Konjesyona Bağlı Bulgular
Kardiyomegali	Takipne	Hepatomegali
Sinüs taşikardi	Hışıltı	Boyun venlerinde dolgunluk
S3 ve/veya S4 duyulması	Raller	Periferik ödem
Periferik arter nabızlarının zayıf alınması	Öksürük	Sarılık
Kapiller doluş zamanının uzaması	Siyanoz	Asit
Soğuk ve soluk ekstremiteler	Efor dispnesi	
Büyüme geriliği	Paroksizmal noktörsal	
Terleme	Dispne	

2.2.6. Kalp Yetersizliği Tanısı

Kalp yetersizliği tanısı öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, teleradyografi, EKG ve EKO gibi birçok yöntemin birlikte değerlendirilmesi ile konur (89).

İnspiryumda teleradyografide kardiyotorasik oranın (KTO) yenidoğan döneminde 0,60, süt çocukluğu döneminde 0,55, sonraki dönemlerde ise 0,50'den büyük olması kardiyomegali olarak değerlendirilmektedir ve ventriküler dilatasyon/hipertrofiye bağlı olarak gelişir (61).

Elektrokardiyografinin KY'de spesifik bir bulgusu yoktur. Ancak KY'nin nedenini saptamada EKG'den yararlanılabilir. Neden disritmi ise, ritm bozukluğunun tipini belirlemede yardımcı olur. Miyokardit eşlik ediyorsa EKG'de voltaj düşüklüğü ile ST-T değişiklikleri gözlenebilmektedir (88).

Ekokardiyografi kalbin anatomisi, fizyolojisi ve ventrikül fonksiyonları gibi pek çok değerli bilgiler verir. Çocuklarda KY'nin en sık sebebi konjenital kalp hastalıkları olduğundan hem kalp yetersizliğinin hem de etiyolojisinin değerlendirilebildiği önemli bir tanı aracıdır. M-mod ve iki boyutlu EKO ile sol atriyum, sol ventrikül, sağ atriyum ve sağ ventrikül boyutları değerlendirilir. Kalp duvarlarının çapları, interventriküler septum ile serbest duvar kalınlıkları ölçülebilir ve atriyum/ventrikül alanları, volümleri hesaplanabilir.

Çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçütler fraksiyonel kısalma (FS) ile ejeksiyon fraksiyonu (EF)'dur. FS, sistol ve diastol arası sol ventrikül iç boyutlarındaki yüzde değişimdir ve normal sınırları %28 - 40'tır. EF ise sistol ve diastol arası sol ventrikül hacmindeki yüzde değişimdir, normal aralığı %56 - 78'dir (90).

Anjiyografi ile basınç ölçümleri yapılabilir ve bu sayede ventrikül performansı değerlendirilebilmektedir.

2.2.7. Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Kalp yetersizliği klinik bulguların derecesine göre sınıflandırılmaktadır. New York Kalp Derneği'nin (New York Heart Association (NYHA)) tanımladığı kalp yetersizliği sınıflaması erişkinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda kardiyak fizyoloji ve kompanse edilebilir mekanizmaların farklı olmasından dolayı, çocukların fonksiyonel kapasiteleri ile kalp yetersizliğine yanıtları farklılık göstermektedir. Bu nedenle alternatif sınıflamalar geliştirilmiştir (91). Connolly ve ark. kronik KY olan çocuklarda kullanılması amacıyla 'New York University Pediatric Heart Failure Index (NYUPHFI)' sınıflamasını geliştirmişlerdir (92). 2001 yılında Ross ve ark. 'Ross skoru' olarak adlandırılan bir klasifikasyon yapılmıştır (91). Bu sınıflamaların hepsinde semptom ve bulgular puanlanarak hafif, orta ve ağır kalp yetersizliği olarak evrelendirme yapılabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda kalp yetersizliğinin evrelemesinde sistolik fonksiyonların, NT-proBNP düzeyindeki artışın, EKO bulgularının, atriyoventriküler kapak yetersizliklerinin ve efor kapasitesindeki farklılıkların da etkili olduğu gösterilmiştir (93-95). Bununla birlikte KY süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan dönemi için farklı semptom ve bulgulara sahiptir. Sonuç olarak Ross kalp yetersizliği sınıflaması bu özellikler de eklenerek yaşa özel bir sınıflama olarak yeniden düzenlenmiştir (96).

2.2.8. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisinde temel amaç dokuların özellikle beyin, kalp gibi hayati organların perfüzyonunun yeterli düzeyde sağlanmasıdır. Bundan dolayı altta yatan nedenlere yönelik primer ve semptomlara yönelik destekleyici tedavi olarak iki ayrı şekilde yapılır (88).

Primer tedavi KY'nin altında yatan ya da tabloyu ağırlaştıran faktörlerin tedavisinden oluşur. Böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hipervolemi, perikardiyal efüzyon, anemi, hipertiroidi, enfeksiyon ve özellikle de yenidoğanlarda hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi tedavisi ile KY tablosunun düzelmesi beklenir.

Semptomatik tedavi ise ilaç dışı tedavi ve ilaç tedavisi olarak iki şekilde yapılır. İlaç dışı tedavide kalp yükünün azaltılmasını amaçlayan istirahat, baş ve göğsün yükseltilerek akciğer konjesyonunun azaltılması, su ve tuz kısıtlamasını içeren diyet düzenlenmesi bulunur.

İlaç tedavisi ise öncelikle ventriküler pompa disfonksiyonu tespit edilen hastalarda kullanılır. Ventrikül fonksiyonu korunmuş ancak hacim ya da basınç yükü olan hastalarda da KY semptomlarını hafifletmek için kullanılabilir.

İnototropik ajanlar: Kalpte ventrikülün kasılma gücünü arttıırırlar. Digoksin, dopamin, dobutamin, epinefrin, norepinefrin ve milrinon bu gruba dahildir.

Diüretikler: Su ve sodyumun böbreklerden geri emilimini engellerler ve böylece kan volümünü ve pulmoner sıvı yükünü azaltırlar. Pulmoner konjesyonu ve periferik konjesyonu azaltırlar.

Loop diüretikler (Furosemid): Böbreklerde Henle kulpunun çıkan kalın kolunda sodyum ve klorür emilimini baskılar.

Tiazid grubu diüretikler (Hidroklortiyazid ve klorotiyazid): Distal kıvrımlı böbrek tübüllerinden sodyum ve klorür iyonlarının yeniden emilimini engelleyerek etki gösterirler.

Potasyum tutucu diüretikler (Spironolakton): Böbreklerin toplayıcı kanallarında sodyum emilimi azaltırlar ve potasyum tutarlar.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu yapan ajanlar: KY, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile artan sempatik tonusa yol açar. ACE (anjiyotensin converting enzim) inhibitörleri ile ARB (anjiyotensin reseptör bloker)'ler RAAS üzerinden etki ederler.

ACE inhibitörleri: Çocuklarda en yaygın kullanılan vazodilatatör ilaçlardır. Angiyotensin I'in güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan ACE'yi inhibe ederek etki gösterir (97).

Anjiyotensin reseptörü blokerleri: ACE inhibitörleriyle aynı etkiyi farklı bir mekanizmayla meydana getiren vazodilatörlerdir. Anjiyotensin II'nin anjiyotensin II reseptörlerine girişini bloke ederek etkilerini engellerler.

Beta blokör tedavi: Beta blokör ilaçlar (karvedilol, metoprolol) miyokardın oksijen tüketimini azaltmaları ve antiaritmik etkilerinin olması sayesinde ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunun düzeltilmesinde katkıda bulunurlar (98,99). Akut kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmaz.

Kalp yetersizliği erken tanısı ve tedavi takibinde bazı belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Natriüretik peptitler günümüzde kalp yetersizliğinde önemli bir biyomarker olarak kullanılmaktadır.

2.3. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptitler vucutta kan basıncının, elektrolit dengesinin ve sıvı volümünün regülasyonunda etkili olan bir hormon ailesidir. Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP), beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP) olmak üzere türleri vardır (100).

A tipi natriüretik peptid esas olarak atriyal dokuda sentezlenerek atriyumlardaki granüllerde depo edilir. Atriyum duvar geriliminin artması sonucu sentezi artar; ayrıca katekolaminler, arjinin-vazopressin gibi hormonlar ANP sentezini uyarabilmektedir (101).

B tipi natriüretik peptid 32 amino asitli bir polipeptittir. Temelde kalp dokusunda bulunmakla beraber neredeyse tüm dokularda gösterilmiştir. Asıl salınım yeri ventrikül miyokardıdır ve ventrikül duvar geriliminin artmasıyla salınmaktadır (102–104).

C tipi natriüretik peptid hipofiz ön lobu, santral sinir sistemi, vasküler endotelial hücreler ve böbrekler tarafından salınır. Damar dokusunda antiproliferatif ve vazorelaktan etki gösteren bir natriüretik peptittir (105).

2.3.1. B Tip Natriüretik Peptit (BNP) ve N Terminal Pro Brain Natriüretik Peptit (NT-proBNP)

B tip natriüretik peptidin esas salınım yeri ventrikül miyokardıdır. KY’de artan duvar gerilimine yanıt olarak salınmaktadır. BNP’nin diğer natriüretik peptitlere göre avantajları vardır. Ölçümü kolaydır, geniş dağılım aralığı yoktur, egzersiz ve pozisyona göre değişmez ve stabildir. KY teşhisinde, tedavi seyrinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın takibinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmede, miyokard enfarktüsü sonrası dönemde prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Ventrikül duvar geriliminin artması sonucu 134 aminoasitli öncül protein olan pre-proBNP’nin N terminal kısmından 26 aminoasit ayrılır ve proBNP oluşur. Salgılanan proBNP ise membran bağımlı serin proteaz aracılığıyla aktif bir hormon olan BNP’ye (32 aminoasitli) ve inaktif bir metaboliti olan NT-proBNP’ye (76 aminoasitli) dönüştürülür (106).

N terminal pro brain natriüretik peptit de BNP’ye benzer olarak ventriküler volüm ve basınç yüklenmesini gösterir. NT-proBNP, BNP’ye oranla daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir, serumun alındığı andaki şartlardan daha az etkilenir. Oda sıcaklığında EDTA’lı tüpte BNP 24 saat kalırken NT-proBNP 72 saat stabil kalır. NT-proBNP, yüksek LV diyastol sonu basıncı, yüksek LV diyastol sonu volümü ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda yükselmektedir (107). Sağlıklı kişilerde NT-proBNP ile BNP’nin plazma düzeyleri paralel seyreder. Buna karşılık KY’de NT-proBNP, BNP’ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artar. NT-proBNP daha iyi spesifite ve prediktif değere sahiptir (108).

Natriüretik peptidlerin kalp yetersizliği prognoz ve tedavisinin takibinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir ancak böbrek disfonksiyonu, obezite, yaş gibi faktörlerden etkilenmesi nedeniyle sınırlılıkları bulunmaktadır. Natriüretik peptitler sadece ventriküler yüklenmeyi göstermekte, KY’de görülen diğer önemli mekanizmaları yansıtmamaktadır. Bu nedenle yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4. Galektinler

Galektinler ortak paylaşılan aminoasit dizileri ile oligosakkarit zincirleri içeren, beta-galaktozidaz karbonhidratlarını bağlayıcı lektinlerdir. On beş farklı galektin tanımlanmıştır (109). Karbonhidrat bağlanmasından sorumlu olan 130 aminoasitli karbonhidrat tanıma bölgeleri içermektedirler. Karbonhidrat bağlama özelliğine göre

bivalent ya da multivalent olarak ayrılırlar. Bivalent olanlar iki karbonhidrat bağlama bölgesine sahiptir. Galektin-3 ise multivalenttir. Galektinlerin hücre proliferasyonu, kemotaksis, apoptozis, hücre adezyonu, bakteriyel kolonizasyon, embriyogenez, onkogeneze ve diferansiasyon gibi önemli rolleri bulunmaktadır (110).

2.4.1. Galektin-3

Galektin-3, 30-35 kDa molekül ağırlığında, orta boyutlu, prolin ve glisinden zengin bir lektindir (111). N-terminal bölgesindeki ardışık aminoasit tekrarları aracılığıyla C-terminal karbonhidrat tanıma bölgesiyle bağlantı kurabilen tek galektindir (112). Hücre nükleusunda, hücre yüzeyinde, ekstraselüler çevrede ve sitoplazmada bulunur. Galektin-3'ün salgılanması cilt, böbrek tübülleri, üreter, sindirim ve solunum sisteminin epitel tabakaları, kondrositler, karaciğer, miyokard gibi dokularda gerçekleşir (113).

Galektin-3; intraselüler glikoproteinler, ekstraselüler matriks proteinleri ve hücre yüzeyi molekülleri ile etkileşim kurar. Galektin-3'ün in vitro şartlarda major non integrin laminin bağlayıcı protein gibi davrandığı ve bu şekilde monosit ve makrofajların adezyonunu desteklediği belirtilmektedir. Galektin-3 sekresyonu, T hücrelerin aktivasyonunu sağlamak ve apoptozunu önlemektedir (114,115). Ayrıca Galektin-3, nötrofil aktivasyonunu düzenleyerek nötrofil degranülasyonunda rol oynamaktadır (114,116). Supresör bcl-2 proteini üzerinden apoptozisi engelleyerek T hücreli lösemi, meme kanseri, tiroid kanseri gibi birçok kanserin oluşumunda rol oynamaktadır (117). Sitokrom-c serbestleşmesi ile caspaz-3 aktivasyonu yaparak apoptotik etki göstermektedir (118).

2.4.2. Kalp Yetersizliğinde Galektin-3

Galektin-3'ün KY'de temel etkisi fibrozisteki rolüyle gerçekleşir. Kardiyak fibroblast proliferasyonuna ve aynı zamanda kollagen birikimine neden olarak interstisyel fibrozise, daha sonra da TGF-beta aktivasyonu aracılığıyla sol ventrikül disfonksiyonuna yol açar (14).

Kalp yetersizliği olan hastalarda serum galektin-3 seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (119,120). Sürekli artan galektin-3 düzeyleri, kardiyak fibrozisin ilerlemesine sebep olarak kardiyovasküler olay ve kalp yetersizliği riskini arttırmaktadır (121).

Kalp yetersizliği olan hastalarda serum galektin-3 seviyesinin diğer KY belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma galektin-3 düzeylerinin KY tanısı alan hastalarda yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15).

De Boer ve ark. 7968 erişkin hastada yaptığı bir çalışmada yükselmiş galektin-3 seviyelerinin kardiyovasküler hastalık ve ölümle olan ilişkisini göstermiştir (122). Kronik KY olan hastalarda prognoz hakkında da bilgi vermektedir. Galektin-3 aynı zamanda yüksek RV sistolik basıncı ve azalmış RV sistolik fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Geenen ve ark. 50 erişkin hastada yaptıkları çalışmalarında başlangıçta yüksek galektin-3 seviyeleri tespit etmişken perkütan atriyal septal defekt kapamasından 24 saat sonra galektin-3 seviyelerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmada galektin-3 ortalama değeri 14.2 ng/mL’ den 13.3 ng/mL ‘ye gerilemiş olarak saptanmıştır (123).

Toprak ve ark. 44’ü iskemik kardiyomiyopatili 36’sı dilate kardiyomiyopatili 80 erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada, dilate kardiyomiyopatili hastaların galektin-3 seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (124).

Vergaro ve ark. iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili 150 erişkin hastada galektin-3 seviyelerini incelemiş ve miyokardiyal fibrozisi öngördüğünü tespit etmişlerdir (125).

Kowalik ve ark. erişkinlerde düzeltilmiş büyük arter transpozisyonlu 63 hasta, Eisenmenger sendromlu 41 hasta, 20 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada galektin-3 seviyelerini daha yüksek tespit etmişlerdir (126).

Baggen ve ark. konjenital kalp hastalığı olan 591 erişkinde galektin-3 düzeylerini ölçerek galektin-3’ün yaş, NT-pro BNP, kardiyak ilaç kullanımı, NYHA sınıfı ve kardiyak disfonksiyon ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (127).

Cura ve ark. 22 VSD’li süt çocuğu ile 22 sağlıklı süt çocuğunu karşılaştırdığı çalışmasında NT-pro BNP ve galektin-3 değerlerinin VSD’li çocuklarda arttığını tespit etmiş ve galektin-3’ün NT-proBNP’ye benzer güçte biyomarker değerine sahip olabileceğini göstermişlerdir (128).

Saleh ve ark. KKH tanısı konan 75 çocuğu çalışmalarına dahil etmişlerdir. KY semptomları olan ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu 45 KKH çocuk, KY semptomları

olmayan ve normal ejeksiyon fraksiyonlu 30 KKH çocuk ve 40 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu karşılaştırılmış. Galektin-3 serum düzeyinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu çocuklarda ve KKH'li çocuklarda daha fazla olduğunu tespit etmişler. Ek olarak, galektin-3 seviyesinin Ross sınıflandırması ile pozitif, % EF ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (129).

Galektin-3 düzeylerinin KY'nin tanı ve takibinde iyi bir gösterge olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (130).

Galektin-3, akut ve kronik KY hastalarının ilave risk sınıflandırmasına yönelik 2013 American Collage of Cardiology / American Heart Accociation (ACCF / AHA) kılavuzuna eklenmiştir (131). Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 kalp yetersizliği kılavuzunda galektin-3 kullanımını önermemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Haziran 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından 14.01.2020 tarihli ve 34 nolu kararı ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.04.2020 tarihli ve 43 nolu karar ile uygun görüldü. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubu çocukların aileleri bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Hasta ve kontrol olmak üzere iki grupta, prospektif kesitsel bir araştırma olarak gerçekleştirildi. Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran, öykü, fizik muayene, EKG ve EKO incelemeleri ile atriyal septal defekti tespit edilen 27 çocuk hasta grubunu, 30 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Atriyal Septal Defekt Büyüklüğü Tanımı:

Hastalar büyük (ASD/BSA oranı 15 mm/m^2 ve üzeri olan) ve orta (ASD/BSA oranı 15 mm/m^2 'nin altında olan ve ASD boyutu 7 mm üzerinde olan) ASD'li olarak gruplandırıldı. ASD çapı 7 mm'nin altında olan hastalar küçük ASD şeklinde gruplandırıldı.

Çalışmamızda orta ve büyük ASD'li çocuklarla sağlıklı kontrol grubundaki çocukları karşılaştırdık. Hasta grubunda orta ASD'lilerle büyük ASD'li çocukları ve büyük ASD'li çocuklarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alanlar ile ilaç almayanları kıyasladık.

Kalp yetersizliği tedavisi büyük ASD'si olan hastaların bir kısmında uygulandı.

Dışlama Kriterleri:

Küçük ASD'li hastalar, ASD'ye eşlik eden kalp patolojisi olanlar, enfeksiyon, kronik hastalık, sendrom, yarı damak-dudak gibi beslenme güçlüğü oluşturan ek patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması:

Çocuklardan sarı jelli tüpe 2 cc alınan kan örnekleri Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C de saklandı.

Serum galektin-3 düzeyleri ELISA (Enzme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit kullanılarak üretici firma talimatlarına göre çalışıldı (Range: 0,156-10 ng/mL, Cloud-Clone Corp, TX, USA). Serum Galektin-3 düzeyleri ng/mL olarak ifade edildi. Tüm parametreler için, numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon eğrileri ile hesaplandı. Tam kan sayımı için hasta ve kontrol grubundan, EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak aynı gün hastanemiz biyokimya laboratuvarında Sysmex marka XN-9000 model cihaz ile çalışıldı.

NT-proBNP için olgulardan 2 cc sarı jelli tüpe alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrılarak aynı gün hastanemiz biyokimya laboratuvarında Roche Hitachi cobas 6000 marka cihazda modül cobas e601 de çalışıldı.

Ekokardiyografik İnceleme:

Çocukların ekokardiyografik değerlendirmeleri, aynı pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından Vivid Pro7 (GE, Vingmed ultrason, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2D (2 boyutlu), renkli Doppler, CW Doppler, M mod ekokardiyografik inceleme kullanılarak yapıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n , %, sürekli yapıdaki değişkenler için verilerin normallik varsayımı incelenerek ortalama+standart sapma (*Min-Max*) ya da medyan (*M*), çeyrekler arası sapma (*IQR*) ile sunulmuştur. Sürekli yapıda değişkenlerin gruplara göre dağılım varsayımlarının incelenmesinde Shapiro Wilk test kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplara göre varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir.

Boy z skoru, vücut ağırlığı z skoru, LVIDd z skoru, LVIDs z skoru, NE %, LY %, galektin-3 değişkenlerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımlarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Yaş, boy, vücut ağırlığı,

BMI, BSA, EF %, FS %, LVIDd, LVIDs, WBC, NE #, LY #, HGB, HCT, MCV, NT-proBNP değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılmasında Mann Whitney *U* testi kullanılmıştır. Cinsiyet, kalp yetersizliği tedavisi alma durumu değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımlarının incelenmesinde sırası ile Continuity Correction Yates ki-kare ve Fisher Exact ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Büyük ve orta ASD gruplarına göre EF %, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru, galektin-3 değişkenlerinin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem *t* testi; FS %, NT-proBNP değişkenlerinin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney *U* testi kullanılmıştır.

Hastaların kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesinde sırası ile Mann Whitney *U* testi ve bağımsız örneklem *t* testi kullanılmıştır.

Hasta, kontrol ve genel gruplara ait ASD, ASD/BSA oranları, boy, boy z skoru, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı skoru, BMI, BSA, EF% ve FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin NT-proBNP ve galektin-3 değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi, hasta grubuna ait ASD çapı ile yaş, boy, kilo, BMI, BSA, EF%, FS%, LVIDd, LVIDs z skorları değişkenleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesinde sırası ile Mann Whitney *U* testi ve bağımsız örneklem *t* testi kullanılmıştır. Hasta grubunda kalp yetersizliği tedavisi alma durumuna göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesinde sırası ile Mann Whitney *U* testi ve bağımsız örneklem *t* testi kullanılmıştır.

Hasta, kontrol ve genel gruplara ait WBC, NE%, LY%, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenleri ile NT-proBNP ve galektin-3 değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesi Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirilmiştir.

Hasta, kontrol ve genel gruplara ait NT-proBNP ile galektin-3 değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

Kalp yetersizliğini öngörmede NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin tanı aracı olarak kullanılması için ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmesi ve tanı istatistikleri

için kesim noktalarının belirlenmesinde ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curves) analizi gerçekleştirilmiştir. Eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. AUC değeri sınıflandırmasında 0.90-1.00: mükemmel, 0.80-0.90: iyi, 0.70-0.80: orta, 0.60-0.70: zayıf, 0.50-0.60: başarısız ayırcılığa sahip olduğu bilinmektedir. ROC eğrisi analizi MedCalc 15.8 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerine ait hem duyarlılığı hem de özgüllüğü maksimize eden optimum kesim değerleri elde edilmiştir ve pozitif tahmin değeri (PPV) ve negatif tahmin değeri (NPV), pozitif olabilirlik oranı (LR+) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) birlikte sunulmuştur. $P < 0.05$ değeri istatistiksel önemlilik düzeyi olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubunda 27 (%47,4) ve kontrol grubunda 30 (%52,6) olmak üzere toplam 57 çocuk yer almıştır. Hastaların 18'i (%66,7) kız, 9'u (%33,3) erkektir. Hasta grubunda büyük ASD'li hasta sayısı 20 (%74,1), kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alan hasta sayısı 8 (%29,6). Büyük ASD ve kalp yetersizliği tedavisi almayan hasta sayısı 12'dir (%44,5).

Tablo 2: Tüm grup ve hasta grubunda kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	İstatistikler
Tüm Katılımcılar	
Gruplar, n (%)	
Hasta	27 (47,4)
Kontrol	30 (52,6)
Hasta Grubu	
ASD Türü, n (%)	
Büyük ASD	20 (74,1)
Orta ASD	7 (25,9)
Kalp yetersizliği için ilaç alma durumu, n (%)	
İlaç alan	8 (29,6)
İlaç almayan	19 (70,4)
Hasta Grupları, n (%)	
KY tedavisi alan büyük ASD hastaları	8 (29,6)
KY tedavisi almayan büyük ASD hastaları	12 (44,5)
Orta ASD (KY tedavisi almıyorlar)	7 (25,9)

Tablo 3.a: Cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı ve boy z skoru, BMI, BSA değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Gruplar				
Değişkenler	Hasta (n=27)	Kontrol (n=30)	Test istatistiği	p değeri
Cinsiyet (n, %)				
Kız	18 (66,7)	15 (50,0)	1,008	0,315 ⁺
Erkek	9 (33,3)	15 (50,0)		
Yaş (ay)				
M (IQR)	24 (36)	13,50 (86)	0,136	0,892 ⁺⁺⁺
Vücut ağırlığı (kg)				
M (IQR)	11,00 (7,00)	9,90 (18,65)	0,560	0,576 ⁺⁺⁺
Vücut ağırlığı z skoru				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	-0,45±1,72 (-4,19 - 3,25)	-0,20±1,29 (-4,19 - 3,25)	-0,637	0,527 [*]
Vücut ağırlığı z skoru (n, %)				
> -2	22 (81,5)	28 (93,3)	1,853	0,238 ⁺⁺
< -2	5 (18,5)	2 (6,7)		
Boy (cm)				
M (IQR)	85 (33)	81,50 (61)	0,488	0,626 ⁺⁺⁺
Boy z Skoru				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	-0,17±1,42 (-3,06 - 2,92)	0,07±1,62 (-2,93 - 3,82)	-0,587	0,560 [*]
Boy z Skoru (n, %)				
> -2	24 (88,9)	27 (90,0)	0,019	1,000 ⁺⁺
< -2	3 (11,1)	3 (10,0)		
BMI				
M (IQR)	15,62 (3,00)	16,95 (4,00)	1,486	0,137 ⁺⁺⁺
BSA (m²)				
M (IQR)	0,52 (0,26)	0,46 (0,56)	0,504	0,614 ⁺⁺⁺

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±}Standart Sapma,

⁺ Continuity Correction Yates test; ⁺⁺ Fisher Exact test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; ^{*}Bağımsız örneklem t test

Tablo 3.b: EF% ve FS% , LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Gruplar				
Değişkenler	Hasta (n=27)	Kontrol (n=30)	Test istatistiği	p değeri
LVIDd				
M (IQR)	26,00 (8,00)	26,00 (14,50)	1,562	0,118 ⁺⁺⁺
LVIDd Z Skoru				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	-1,19±0,84 (-3,21 - 0)	-0,52±1,15 (-3,33 - 1,62)	-2,479	0,016[*]
LVIDs				
M (IQR)	16,00 (5,00)	17,00 (9,00)	2,708	0,007⁺⁺⁺
LVIDs Z Skoru				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	-1,04±0,71 (-2,5 - 0,45)	-0,10±1,25 (-2,71 - 3,76)	-3,426	0,001[*]
EF (%)				
M (IQR)	68,00 (6,00)	65,00 (10,00)	-1,458	0,145 ⁺⁺⁺
FS (%)				
M (IQR)	37,00 (7,00)	33,00 (9,00)	-1,478	0,139 ⁺⁺⁺

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±}Standart Sapma,

⁺ Continuity Correction Yates test; ⁺⁺ Fisher Exact test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; ^{*}Bağımsız örneklem t test

Tablo 3.c: WBC, NE%, NE#, LY%, LY#, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Gruplar				
Değişkenler	Hasta (n=27)	Kontrol (n=30)	Test istatistiği	p değeri
WBC				
M (IQR)	8,18 (3,13)	8,47 (4,81)	0,902	0,367 ⁺⁺⁺
NE %				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	30,42±14,83 (9,60-62,60)	32,77±14,03 (4,20-58,80)	-0,608	0,545*
NE #				
M (IQR)	1,94 (2,15)	2,98 (1,14)	1,673	0,094 ⁺⁺⁺
LY %				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	58,17±15,04 (22,3-82,5)	57,17±14,55 (29,7-86,7)	0,255	0,800*
LY #				
M (IQR)	4,71 (1,49)	5,080 (4,73)	0,533	0,594 ⁺⁺⁺
HGB (g/dL)				
M (IQR)	12,50 (1,70)	12,60 (1,65)	0,632	0,527 ⁺⁺⁺
HCT (%)				
M (IQR)	36,70 (3,40)	37,00 (4,70)	-0,213	0,831 ⁺⁺⁺
MCV (fL)				
M (IQR)	79,00 (4,70)	77,00 (5,25)	-1,550	0,121 ⁺⁺⁺
PLT				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	302,63±78,51 (171-519)	329,17±107,73 (127-583)	-1,047	0,300*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±}Standart Sapma,

⁺ Continuity Correction Yates test; ⁺⁺ Fisher Exact test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 3.d: NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Hasta (n=27)	Kontrol (n=30)	Test istatistiği	p değeri
NT-PROBNP (ng/L)				
M (IQR)	163,80 (189,69)	82,64 (93,76)	-2,997	0,003⁺⁺⁺
GALEKTİN 3 (ng/mL)				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	1,78±0,55 (0,12-2,88)	1,98±1,13 (0,18-5,20)	-0,893	0,377*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±}Standart Sapma,

⁺ Continuity Correction Yates test; ⁺⁺ Fisher Exact test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 3'e göre hasta grubundakilerin 18'i (%66,7), kontrol grubundakilerin 15'i (%50,0) kızdır. Grupların cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdir. Hasta grubundakilerin 8'i (%29,6) kalp yetersizliği tedavisi almıştır. Gruplar yaş, boy, boy z skoru, kilo, kilo z skoru, BMI, BSA, EF, FS ve LVIDd değişkenleri yönünden istatistiksel

olarak benzerdir. Hasta grubunun LVIDd z skoru, LVIDs ve LVIDs z skoru değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundan düşüktür. Grupların WBC, NE% , NE# , LY%, LY#, HGB, HCT, MCV ve PLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Hasta grubunun NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksektir. Galektin-3 değerleri gruplarda istatistiksel olarak benzer dağılım göstermektedir.

Tablo 4.a: Cinsiyet, kalp yetersizliği tedavisi alma durumu, yaş, boy, vücut ağırlığı, boy ve vücut ağırlığı z skoru, BMI, BSA değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Büyük ASD (n=20)	Orta ASD (n=7)	Test istatistiği	p değeri
Cinsiyet (n, %)				
Kız	14 (70)	4 (57,1)	0,386	0,653 ⁺⁺
Erkek	6 (30)	3 (42,9)		
Kalp yetersizliği tedavisi (n, %)				
Hayır	12 (60)	7 (100)	3,979	0,068 ⁺⁺
Evet	8 (40)	0 (0)		
Yaş (ay)				
M (IQR)	19 (30)	58 (59)	3,157	0,001⁺⁺⁺
Vücut ağırlığı (kg)				
M (IQR)	9,5 (4,88)	19 (47)	3,353	<0,001⁺⁺⁺
Vücut ağırlığı z skoru				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	-0,91 $\pm 1,54$ (-4,19 - 1,24)	0,86 $\pm 1,58$ (-1,42 - 3,25)	-2,614	0,015*
Vücut ağırlığı z skoru (n, %)				
> -2	15 (75)	7 (100)	2,148	0,283 ⁺⁺
< -2	5 (25)	0 (0)		
Boy (cm)				
M (IQR)	77,5 (26)	110 (43)	3,295	<0,001⁺⁺⁺
Boy z skoru				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	-0,58 $\pm 1,19$ (-3,06 - 1,45)	1,01 $\pm 1,42$ (-1,00 - 2,92)	-2,918	0,007*
Boy z skoru (n, %)				
> -2	17 (85)	7 (100)	1,181	0,545 ⁺⁺
< -2	3 (15)	0 (0)		
BMI				
M (IQR)	15,58 (2,00)	16,61 (13,00)	1,107	0,288 ⁺⁺⁺
BSA (m²)				
M (IQR)	0,45 (0,18)	0,75 (0,96)	3,378	<0,001⁺⁺⁺

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm ss \pm ss$: Ortalama $\pm \pm$ Standart Sapma,

⁺⁺ Fisher Exact test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 4.b: EF% ve FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Büyük ASD (n=20)	Orta ASD (n=7)	Test istatistiği	p değeri
LVIDd				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	23,90 $\pm$ 4,27 (18-34)	31,71 $\pm$ 6,32 (26-43)	-3,678	0,001*
LVIDd z skoru				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	-1,12 $\pm$ 0,85 (-3,21-0,00)	-1,39 $\pm$ 0,82 (-2,43-0,00)	0,713	0,482*
LVIDs				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	14,80 $\pm$ 2,65 (11-20)	18,14 $\pm$ 4,02 (11-24)	-2,509	0,019*
LVIDs z skoru				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	-1,02 $\pm$ 0,71 (-2,5 - 0,45)	-1,10 $\pm$ 0,76 (-1,87 - 0)	0,261	0,796*
EF (%)				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	68,45 $\pm$ 4,30 (60,00-76,00)	64,14 $\pm$ 5,90 (57,00-71,00)	2,073	0,049*
FS (%)				
M (IQR)	37,00 (5,00)	35,00 (9,00)	-1,225	0,240+++

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm ss \pm ss$: Ortalama $\pm \pm$ Standart Sapma, ++ Fisher Exact test; +++ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 4.c: WBC, NE%, NE#, LY%, LY#, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Büyük ASD (n=20)	Orta ASD (n=7)	Test istatistiği	p değeri
WBC				
M (IQR)	8,42 (2,84)	7,51 (3,00)	-0,885	0,400+++
NE %				
M (IQR)	22,55 (28,30)	32,10 (23,60)	1,660	0,104+++
NE #				
M (IQR)	1,88 (2,18)	2,42 (1,29)	1,051	0,314+++
LY %				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	59,78 $\pm$ 16,29 (22,3-82,5)	53,58 $\pm$ 10,29 (37,6-62,7)	0,936	0,358*
LY #				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	4,97 $\pm$ 1,60 (1,89-7,80)	3,99 $\pm$ 1,08 (1,93-5,22)	1,493	0,148*
HGB (g/dL)				0,003+++
M (IQR)	12,25 (1,17)	14,00 (1,60)	2,853	
HCT (%)				0,031+++
M (IQR)	36,50 (3,80)	38,80 (6,40)	2,159	
MCV (fL)				
M (IQR)	79,00 (5,80)	77,90 (3,50)	-0,055	0,978+++
PLT				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	307,90 $\pm$ 84,29 (171-519)	287,57 $\pm$ 62,09 (217-393)	0,582	0,566*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm ss \pm ss$: Ortalama $\pm \pm$ Standart Sapma, +++ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 4.d: NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin büyük ve orta ASD gruplarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Büyük ASD (n=20)	Orta ASD (n=7)	Test istatistiği	p değeri
NT-PROBNP (ng/L)				
M (IQR)	197,45 (180,15)	76,13 (35,76)	-3,320	<0,001 ⁺⁺⁺
GALEKTİN 3 (ng/mL)				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	1,86 $\pm$ 0,49 (1,07-2,88)	1,53 $\pm$ 0,68 (0,12-2,19)	1,397	0,175*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm$ ss $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ Standart Sapma,

⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 4'e göre ASD/BSA gruplarının cinsiyet, kalp yetersizliği tedavisi alma durumu dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Orta ASD grubunun yaşı, boy ve boy z skorları istatistiksel olarak büyük ASD grubundan yüksektir. Grupların -2 boy z skoruna göre sınıflandırılmış dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Orta ASD grubunun kilo ve kilo z skorları değerleri istatistiksel olarak yüksektir. Grupların -2 kilo z skoruna göre sınıflandırılmış dağılımları ve BMI değerleri istatistiksel olarak benzerdir. BSA değerleri istatistiksel olarak orta ASD grubunda yüksektir. EF değerleri istatistiksel olarak büyük ASD grubunda yüksektir. FS değerleri gruplarda istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. LVIDd değerleri istatistiksel olarak orta ASD grubunda yüksektir. LVIDd z skorları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. LVIDs değerleri istatistiksel olarak orta ASD grubunda yüksektir. LVIDs z skorları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. ASD/BSA gruplarının WBC, NE (%), NE (#), LY (%) ve LY (#) değerleri istatistiksel olarak benzer dağılıma sahiptir. Orta ASD grubunun HGB ve HCT değerleri istatistiksel olarak büyük ASD grubundan yüksektir. MCV ve PLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak büyük ASD grubunda yüksektir. Galektin-3 değerleri istatistiksel olarak ASD/BSA gruplarında benzerdir.

Tablo 5.a: Cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, boy ve vücut ağırlığı z skoru, BMI, BSA, değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Kalp yetersizliği tedavisi alan (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan (n=12)	Test istatistiği	p değeri
Cinsiyet (n, %)				
Kız	6 (75)	8 (66,7)	0,159	1,000 ⁺⁺
Erkek	2 (25)	4 (33,3)		
Yaş (ay)				
M (IQR)	17 (13)	22 (36)	0,425	0,678 ⁺⁺⁺
Vücut ağırlığı (kg)				
M (IQR)	9,5 (3,47)	10 (6,38)	0,658	0,521 ⁺⁺⁺
Vücut ağırlığı z skoru				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	-1,56 $\pm$ 1,45 (-4,19 - 0,14)	-0,48 $\pm$ 1,50 (-3,04 - 1,24)	-1,587	0,130*
Vücut ağırlığı z skoru (n, %)				
> -2	5 (62,5)	10 (83,3)	1,111	0,347 ⁺⁺
< -2	3 (37,5)	2 (16,7)		
Boy (cm)				
M (IQR)	77,5 (19)	80 (33)	0,193	0,851 ⁺⁺⁺
Boy z skoru				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	-0,58 $\pm$ 1,62 (-3,06 - 1,45)	-0,58 $\pm$ 0,87 (-2,58 - 0,77)	0,015	0,988*
Boy z skoru (n, %)				
> -2	6 (75)	11 (91,7)	1,046	0,537 ⁺⁺
< -2	2 (25)	1 (8,3)		
BMI				
Ort $\pm ss \pm ss$ (Min-Max)	15,05 $\pm$ 0,94 (14-16)	16,60 $\pm$ 2,36 (14-21)	-1,749	0,097*
BSA (m²)				
M (IQR)	0,45 (0,13)	0,47 (0,23)	0,502	0,624 ⁺⁺⁺

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm ss \pm ss$: Ortalama $\pm \pm$ Standart Sapma,

⁺⁺ Fisher Exact test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 5.b: EF%, FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin büyük ASD’li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
Değişkenler	Kalp yetersizliği tedavisi alan (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan (n=12)	Test istatistiği	p değeri
LVIDd				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	23,87 $\pm$ 3,91 (18-30)	23,92 $\pm$ 4,66 (19-34)	-0,021	0,984*
LVIDd z skoru				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	-0,89 $\pm$ 0,77 (-2,14-0,00)	-1,28 $\pm$ 0,90 (-3,21-0,00)	0,999	0,331*
LVIDs				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	15,00 $\pm$ 2,62 (12-20)	14,67 $\pm$ 2,77 (11-20)	0,269	0,791*
LVIDs z skoru				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	-0,74 $\pm$ 0,84 (-2,00 - 0,45)	-1,20 $\pm$ 0,58 (-2,50 - -0,50)	1,477	0,157*
EF (%)				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	66,87 $\pm$ 4,15 (60,00-72,00)	69,50 $\pm$ 4,23 (60,00-76,00)	-1,369	0,188*
FS (%)				
M (IQR)	36,50 (5,50)	38,00 (4,75)	1,321	0,208 ⁺⁺⁺

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm$ ss $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ Standart Sapma,

⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 5.c: WBC, NE%, NE#, LY%, LY#, HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
	Kalp yetersizliği tedavisi alan (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan (n=12)	Test istatistiği	p değeri
Değişkenler				
WBC				
M (IQR)	9,19 (1,63)	7,58 (3,04)	-1,312	0,208 ⁺⁺⁺
NE %				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	23,41 $\pm$ 10,86 (9,60-43,20)	31,65 $\pm$ 18,03 (11,10-62,60)	-1,273	0,219*
NE #				
M (IQR)	1,90 (1,81)	1,78 (2,42)	-0,116	0,910 ⁺⁺⁺
LY %				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	64,45 $\pm$ 12,10 (45,50-82,50)	56,67 $\pm$ 18,41 (22,30-77,80)	1,899	0,074*
LY #				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	5,75 $\pm$ 1,60 (3,43-7,80)	4,45 $\pm$ 1,43 (1,89-6,99)	1,493	0,148*
HGB (g/dL)				
M (IQR)	12,25 (1,57)	12,25 (1,15)	-0,039	0,970 ⁺⁺⁺
HCT (%)				
M (IQR)	37,30 (3,52)	36,10 (3,82)	-0,811	0,427 ⁺⁺⁺
MCV (fL)				
M (IQR)	79,20 (12,13)	78,40 (5,63)	-0,849	0,427 ⁺⁺⁺
PLT				
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	275,12 $\pm$ 67,20 (198-379)	329,75 $\pm$ 89,97 (171-519)	-1,462	0,161*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm$ ss $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ Standart Sapma,

⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 5.d: NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin büyük ASD'li hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alma durumlarına göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar				
	Kalp yetersizliği tedavisi alan (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan (n=12)	Test istatistiği	p değeri
Değişkenler				
NT-PROBNP				
(ng/L)	218,20 (246,95)	187,50 (174,20)		
M (IQR)			-0,926	0,384 ⁺⁺⁺
GALEKTİN 3				
(ng/mL)	1,84 $\pm$ 0,49	1,87 $\pm$ 0,51		
Ort $\pm$ ss $\pm$ ss (Min-Max)	(1,24-2,53)	(1,07-2,88)	-0,135	0,894*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort $\pm$ ss $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ Standart Sapma,

⁺⁺⁺ Mann Whitney U test; *Bağımsız örneklem t test

Tablo 5'e göre kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alan ve almayan grupların tamamının değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 6: Hasta grubunda kalp yetersizliği tedavisi için ilaç kullanım durumlarına göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesi

Gruplar				
Değişkenler	İlaç alan (n=8)	İlaç almayan (n=19)	Test istatistiği	p değeri
NT-PROBNP (ng/L)				
M (IQR)	218,20 (246,95)	91,91 (180,42)	-2,124	0,034⁺⁺⁺
GALEKTİN 3 (ng/mL)				
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	1,84±0,49 (1,24-2,53)	1,75±0,58 (0,12-2,88)	0,407	0,687*

*Bağımsız örneklem t test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney U test

Tablo 6'ya göre kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alan hastaların NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak ilaç almayan hastalardan yüksektir. İlaç alan ve almayan hastaların galektin-3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 7: Hasta, kontrol ve tüm grupta NT-proBNP ve galektin-3'ün diğer değişkenler ile korelasyonu

	HASTA				KONTROL				TÜM GRUP			
	NT-PROBNP		Galektin 3		NT-PROBNP		Galektin 3		NT-PROBNP		Galektin 3	
	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri
Yaş	-0,537	0,004	-0,578	0,002	-0,581	0,001	-0,548	0,002	-0,502	<0,001	-0,589	<0,001
Vücut ağırlığı	-0,575	0,002	-0,574	0,002	-0,641	<0,001	-0,558	0,001	-0,564	<0,001	-0,587	<0,001
Vücut ağırlığı z skoru	-0,335	0,087	0,065	0,747	-0,502	0,005	-0,482	0,007	-0,435	0,001	-0,258	0,052
Boy	-0,582	0,001	-0,588	0,001	-0,556	0,001	-0,520	0,003	-0,531	<0,001	-0,570	<0,001
Boy z skoru	-0,433	0,024	-0,170	0,396	-0,231	0,219	-0,324	0,081	-0,362	0,006	-0,295	0,026
BMI	-0,095	0,636	0,284	0,151	-0,379	0,039	-0,148	0,436	-0,307	0,020	0,040	0,767
BSA	-0,583	0,001	-0,574	0,002	-0,614	<0,001	-0,543	0,002	-0,553	<0,001	-0,582	<0,001
LVIDd	-0,447	0,019	-0,592	0,001	-0,519	0,004	-0,440	0,017	-0,535	<0,001	-0,517	<0,001
LVIDd z skoru	0,292	0,139	-0,026	0,896	-0,062	0,751	0,009	0,962	-0,087	0,525	-0,008	0,955
LVIDs	-0,281	0,156	-0,622	0,001	-0,505	0,005	-0,387	0,038	-0,469	<0,001	-0,426	<0,001
LVIDs z skoru	0,127	0,528	-0,183	0,362	0,101	0,601	0,306	0,107	-0,077	0,574	0,109	0,426
EF (%)	0,132	0,512	-0,115	0,568	0,291	0,141	0,043	0,831	0,307	0,024	-0,043	0,758
FS (%)	0,240	0,228	0,015	0,941	0,215	0,282	-0,042	0,836	0,314	0,021	-0,063	0,649
ASD	-0,135	0,501	-0,139	0,490								
ASD/BSA Oranı	0,494	0,009	0,382	0,049								

rho: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 7'ye göre hasta grubunda NT-proBNP ile yaş, boy, boy z skoru, kilo, BSA ve LVIDd arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; ASD/BSA oranı arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır. Hasta grubunda galektin-3 ile yaş, boy, kilo, BSA, LVIDd ve LVIDs arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; ASD/BSA oranı arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Kontrol grubunda NT-proBNP ile yaş, boy, kilo, kilo z skoru, BMI, BSA, LVIDd ve LVIDs arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunda galektin-3 ile yaş, boy, kilo, kilo z skoru, BSA, LVIDd ve LVIDs arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır.

Tüm grupta NT-proBNP ile yaş, boy, boy z skoru, kilo, kilo z skoru, BMI, BSA, LVIDd ve LVIDs arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; EF% ve FS% arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır. Tüm grupta galektin-3 ile yaş, boy, boy z skoru, kilo, BSA, LVIDd ve LVIDs arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır.

Tablo 8: Hasta grubunda ASD ve ASD/BSA oranı ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar

Değişkenler	ASD		ASD/BSA oranı	
	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri
Yaş	0,410	0,034	-0,653	<0,001
Vücut ağırlığı	0,323	0,100	-0,737	<0,001
Vücut ağırlığı z skoru	-0,166	0,407	-0,449	0,019
Boy	0,385	0,049	-0,703	<0,001
Boy z skoru	0,032	0,874	-0,537	0,004
BMI	-0,098	0,628	-0,194	0,333
BSA	0,349	0,074	-0,727	<0,001
LVIDd	0,188	0,347	-0,700	<0,001
LVIDd z skoru	-0,322	0,101	-0,002	0,993
LVIDs	0,126	0,531	-0,511	0,006
LVIDs z skoru	-0,360	0,065	-0,078	0,699
EF (%)	-0,095	0,639	0,293	0,138
FS (%)	-0,407	0,035	0,098	0,627

rho: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 8'e göre hasta grubunda ASD ile yaş ve boy arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon; ASD ile FS arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon

bulunmaktadır. ASD/BSA oranı ile yaş, boy, boy z skoru, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, BSA, LVIDd ve LVIDs arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır.

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin dağılımlarının incelenmesi

Cinsiyet				
	Kız	Erkek	Test istatistiği	p değeri
Hasta grubu	<i>n</i> =18	<i>n</i> =9		
NT-PROBNP (ng/L)				
<i>M (IQR)</i>	146,80 (286,03)	163,80 (164,69)	0,154	0,009⁺⁺⁺
GALEKTİN 3 (ng/mL)				
<i>Ort^{±ss±ss}</i>	1,74±0,64	1,84±0,34	-0,418	0,679*
<i>(Min-Max)</i>	(0,12-2,88)	(1,30-2,39)		
Kontrol grubu	<i>n</i> =15	<i>n</i> =15		
NT-PROBNP (ng/L)				
<i>M (IQR)</i>	48,85 (60,39)	96,33 (107,56)	1,970	0,049⁺⁺⁺
GALEKTİN 3 (ng/mL)				
<i>Ort^{±ss±ss}</i>	1,68±0,89	2,29±1,29	-1,490	0,147*
<i>(Min-Max)</i>	(0,18-3,46)	(0,38-5,20)		

*Bağımsız örneklem *t* test; ⁺⁺⁺ Mann Whitney *U* test

Tablo 9'a göre hasta grubunda erkeklerin NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak kızlardan yüksektir. Hasta grubunda galektin-3 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Kontrol grubunda erkeklerin NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak kızlardan yüksektir. Kontrol grubunda galektin-3 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 10: Hasta, kontrol ve genel gruplara ait WBC, NE% , LY% , HGB, HCT, MCV, PLT değişkenleri ile NT-proBNP ve galektin-3 değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	HASTA				KONTROL				TÜM GRUP			
	NT-PROBNP		Galektin 3		NT-PROBNP		Galektin 3		NT-PROBNP		Galektin 3	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
WBC	0,384	0,048	0,141	0,484	0,333	0,078	0,528	0,003	0,233	0,084	0,397	0,002
NE (%)	-0,266	0,181	-0,299	0,130	-0,604	0,001	-0,449	0,015	-0,401	0,002	-0,376	0,004
NE #	-0,081	0,688	-0,277	0,162	-0,339	0,072	-0,058	0,765	-0,236	0,080	-0,120	0,378
LY (%)	0,168	0,403	0,257	0,196	0,586	0,001	0,455	0,013	0,351	0,008	0,355	0,007
LY (#)	0,290	0,142	0,163	0,416	0,529	0,003	0,543	0,002	0,361	0,006	0,457	<0,001
HGB (g/dL)	-0,471	0,013	-0,285	0,149	-0,470	0,010	-0,466	0,011	-0,472	<0,001	-0,382	0,004
HCT (%)	-0,286	0,148	-0,265	0,182	-0,603	0,001	-0,474	0,009	-0,413	0,002	-0,378	0,004
MCV (fL)	-0,033	0,869	0,210	0,293	-0,368	0,049	-0,457	0,013	-0,109	0,425	-0,198	0,143
PLT	-0,026	0,898	0,056	0,783	0,129	0,506	0,243	0,203	-0,005	0,968	0,186	0,171

rho: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 10'a göre hasta grubunda NT-proBNP ile WBC arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon, NT-proBNP ile hemoglobin değeri arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır. Hasta grubunda galektin-3 değişkeni ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamaktadır.

Kontrol grubunda NT-proBNP ile NE% , HGB, HCT ve MCV arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; NT-proBNP ile LY% ve LY# arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunda galektin-3 ile NE%, HGB, HCT ve MCV arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; galektin-3 ile WBC, LY% ve LY# arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Tüm grupta NT-proBNP ile NE% , HGB ve HCT arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; NT-proBNP ile LY% ve LY# arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır. Tüm grupta galektin-3 ile NE%, HGB ve HCT arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon; galektin-3 ile WBC, LY% ve LY# arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Tablo 11.a: Cinsiyet, kalp yetersizliği tedavisi alma durumu, yaş, boy, vücut ağırlığı, boy ve vücut ağırlığı z skoru, BMI, BSA değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Gruplar						
Değişkenler	Kalp yetersizliği tedavisi alan büyük ASD grubu (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan büyük ASD grubu (n=12)	Orta ASD grubu (kalp yetersizliği tedavisi almıyorlar) (n=7)	Kontrol grubu (n=30)	Test istatistiği	p değeri
Cinsiyet (n, %)						
Kız	6 (75)	8 (66,7)	4 (57,1)	15 (50)	2,108	0,550 ⁺
Erkek	2 (25)	4 (33,3)	3 (42,9)	15 (50)		
Kalp yetersizliği tedavisi (n, %)						
Hayır	0 (0) ^a	12 (100) ^b	7 (100) ^b	30 (100) ^b	57,000	<0,001 ⁺
Evet	8 (100) ^a	0 (0) ^b	0 (0) ^b	0 (0) ^b		
Yaş (ay)						
M (IQR)	17 (13)	22 (36)	58 (59)	13,5 (86)	6,510	0,089 ⁺⁺
Vücut ağırlığı (kg)						
M (IQR)	9,5 (3,47) ^a	10 (6,38) ^b	19 (47) ^b	9,90(18,65) ^{a, b}	9,101	0,028 ⁺⁺
Vücut ağırlığı z skoru						
Ort ^{±ss±ss}	-1,56±1,45 ^a	-0,48±1,50 ^{a, b}	0,86±1,58 ^b	-0,20±1,29 ^{a, b}	3,926	0,013 [*]
(Min-Max)	(-4,19 - 0,14)	(-3,04 - 1,24)	(-1,42 - 3,25)	(-2,81 - 2,37)		
Vücut ağırlığı z skoru (n, %)						
> -2	5 (62,5)	10 (83,3)	7 (100)	28 (93,3)	6,795	0,079 ⁺
< -2	3 (37,5)	2 (16,7)	0 (0)	2 (6,7)		
Boy (cm)						
M (IQR)	77,5 (19) ^a	80 (33) ^a	110 (43) ^b	81,5 (61) ^{a, b}	8,250	0,041 ⁺⁺
Boy z skoru						
Ort ^{±ss±ss}	-0,58±1,62	-0,58±0,87	1,01±1,42	0,07±1,62	2,150	0,105 [*]
(Min-Max)	(-3,06 - 1,45)	(-2,58 - 0,77)	(-1,00 - 2,92)	(-2,93 - 3,82)		
Boy z skoru (n, %)						
> -2	6 (75)	11 (91,7)	7 (100)	27 (90)	2,673	0,445 ⁺
< -2	2 (25)	1 (8,3)	0 (0)	3 (10)		
BMI						
M (IQR)	15,26 (2)	15,76 (4)	16,61 (13)	16,95 (4)	5,816	0,121 ⁺⁺
BSA (m²)						
M (IQR)	0,45 (0,13) ^a	0,47 (0,23) ^a	0,75 (0,96) ^b	0,46 (0,56) ^a	8,974	0,030 ⁺⁺

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±}Standart Sapma, ⁺ Pearson ki-kare test; ⁺⁺ Kruskal Wallis Test; ^{*} Tek Yönlü Varyans Analizi

^a ve ^b üst simgeleri aynı gruptaki ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harfin yer aldığı ölçümler benzerdir.

Tablo 11.b: EF%, FS%, LVIDd, LVIDd z skoru, LVIDs, LVIDs z skoru değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Değişkenler	Gruplar				Test istatistiği	p değeri
	Kalp yetersizliği tedavisi alan büyük ASD grubu (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan büyük ASD grubu (n=12)	Orta ASD grubu (kalp yetersizliği tedavisi almıyorlar) (n=7)	Kontrol grubu (n=30)		
LVIDd				26,00		
<i>M (IQR)</i>	24,50 (6,00) ^a	24,00 (6,75) ^a	29,00 (11,00) ^b	(14,50) ^{a, b}	10,349	0,016⁺⁺
LVIDd z s koru						
<i>M (IQR)</i>	-0,68 (1,32) ^{a, b}	-1,37 (1,39) ^a	-1,51 (1,32) ^a	-0,36 (1,05) ^b	8,546	0,036⁺⁺
LVIDs						
<i>M (IQR)</i>	14,50 (3,75) ^{a, b}	14,00 (4,50) ^a	18,00 (4,00) ^{a, b}	19,00(9,00) ^b	11,229	0,011⁺⁺
LVIDs z skoru						
<i>Ort^{±ss±ss}</i>	-0,74±0,84 ^{a, b}	-1,20±0,58 ^a	-1,10±0,76 ^{a, b}	-0,10±1,25 ^b		
<i>(Min-Max)</i>	(-2,00 - 0,45)	(-2,50 - -0,50)	(-1,87- 0)	(-2,71-3,76)	4,170	0,010[*]
EF (%)						
<i>M (IQR)</i>	66,50 (7,00)	70,00 (4,50)	65,00 (13,00)	65,00 (10,00)	5,959	0,114 ⁺⁺
FS (%)						
<i>M (IQR)</i>	36,50 (5,50)	38,00 (4,75)	35,00 (9,00)	33,00 (9,00)	4,835	0,184 ⁺⁺

M: Medyan, *IQR*: Çeyrekler Arası Sapma, *Ort^{±ss±ss}*: Ortalama^{±±}Standart Sapma, ⁺ Pearson ki-kare test; ⁺⁺ Kruskal Wallis Test; ^{*}Tek Yönlü Varyans Analizi
^a ve ^b üst simgeleri aynı gruptaki ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harfin yer aldığı ölçümler benzerdir.

Tablo 11.c: WBC, NE% , NE# , LY % , LY# , HGB, HCT, MCV, PLT değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Değişkenler	Gruplar				Test istatistiği	p değeri
	Kalp yetersizliği tedavisi alan büyük ASD grubu (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan büyük ASD grubu (n=12)	Orta ASD grubu (kalp yetersizliği tedavisi almıyorlar) (n=7)	Kontrol grubu (n=30)		
WBC						
M (IQR)	9,19 (1,63)	7,58 (3,04)	7,51 (3,00)	8,47 (4,81)	2,398	0,494 ⁺⁺
NE %						
M (IQR)	22,55 (16,80)	27,70 (34,28)	32,10 (23,60)	32,50 (22,95)	4,349	0,226 ⁺⁺
NE #						
M (IQR)	1,90 (1,81)	1,78 (2,42)	2,42 (1,29)	2,98 (1,14)	3,527	0,317 ⁺⁺
LY %						
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	64,45±12,10 (45,50-82,50)	56,67±18,41 (22,30-77,80)	53,58±10,29 (37,60-62,70)	57,16±14,55 (29,70-86,70)	0,772	0,515*
LY #						
M (IQR)	5,38 (3,06)	4,49 (1,68)	4,17 (1,31)	5,08 (4,73)	3,534	0,316 ⁺⁺
HGB (g/dL)						
M (IQR)	12,25 (1,57) ^a	12,25 (1,15) ^a	14,00 (1,60) ^b	12,60(1,65) ^{a, b}	8,255	0,041⁺⁺
HCT (%)						
M (IQR)	37,30 (3,52)	36,10 (3,82)	38,80 (6,40)	37,00 (4,70)	5,087	0,166 ⁺⁺
MCV (fL)						
M (IQR)	79,20 (12,13)	78,40 (5,63)	77,90 (3,50)	77,00 (5,25)	2,840	0,417 ⁺⁺
PLT						
Ort ^{±ss±ss} (Min-Max)	275,12±67,20 (198-379)	329,75±89,97 (171-519)	287,57±62,09 (217-393)	329,17±107,73 (127-583)	0,973	0,413*

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±}Standart Sapma, ⁺⁺ Kruskal Wallis Test; *Tek Yönlü Varyans Analizi

a, b, c üst simgeleri aynı gruptaki ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harfin yer aldığı ölçümler benzerdir.

Tablo 11.d: NT-proBNP, galektin-3 değişkenlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Değişkenler	Gruplar				Test istatistiği	p değeri
	Kalp yetersizliği tedavisi alan büyük ASD grubu (n=8)	Kalp yetersizliği tedavisi almayan büyük ASD grubu (n=12)	Orta ASD grubu (kalp yetersizliği tedavisi almıyorlar) (n=7)	Kontrol grubu (n=30)		
NT-PROBNP						
(ng/L)	218,20	187,50	76,13	122,64		
M (IQR)	(246,95) ^a	(174,20) ^b	(35,76) ^c	(93,76) ^b	21,672	<0,001 ⁺⁺
GALEKTİN 3						
(ng/mL)						
Ort ^{±ss±ss}	1,84±0,49	1,87±0,51	1,53±0,68	1,98±1,13	0,472	0,703*
(Min-Max)	(1,24-2,53)	(1,07-2,88)	(0,12-2,19)	(0,18-5,20)		

M: Medyan, IQR: Çeyrekler Arası Sapma, Ort^{±ss±ss}: Ortalama^{±±} Standart Sapma, ++ Kruskal Wallis Test; *Tek Yönlü Varyans Analizi

a, b, c üst simgeleri aynı gruptaki ölçümler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harfin yer aldığı ölçümler benzerdir.

Tablo 11'e göre grupların cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Kalp yetersizliği tedavisi alan 8 hasta büyük ASD grubundadır. Grupların yaş dağılımları istatistiksel olarak benzerdir. Grupların boy dağılımları istatistiksel olarak farklıdır. Kalp yetersizliği tedavisi almayan orta ASD grubundaki hastaların boy değerleri istatistiksel olarak kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alan ve almayan büyük ASD grubundaki hastalardan yüksektir. Kontrol grubunun boy değerleri diğer gruplarla benzerdir. Boy z skorları gruplarda benzer dağılıma sahiptir. İlaç alan büyük ASD grubunun ağırlık değerleri istatistiksel olarak ilaç almayan orta ve büyük ASD grubu hastalardan düşüktür. Vücut ağırlığı z skorları ilaç alan büyük ASD grubunda ilaç almayan orta ASD grubundan düşüktür. Grupların -2 vücut ağırlığı z skorları dağılımları ile BMI değerleri istatistiksel olarak benzerdir. İlaç almayan orta ASD grubunun BSA değerleri istatistiksel olarak diğer tüm gruplardan yüksektir. EF ve FS dağılımları gruplarda istatistiksel olarak benzerdir. LVIDd değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir. İlaç almayan orta ASD grubunun LVIDd değerleri istatistiksel olarak ilaç alan ve almayan büyük ASD gruplarından yüksektir. LVIDd z skorları gruplarda istatistiksel olarak farklıdır. Kontrol grubunun LVIDd z skorları istatistiksel olarak ilaç almayan orta ve büyük ASD gruplarından yüksektir. LVIDs ve LVIDs z skorları gruplarda istatistiksel olarak farklıdır. Kontrol grubu LVIDs ve LVIDs z skorları ilaç almayan büyük ASD grubundan

istatistiksel olarak yüksektir. Grupların WBC, NE% , NE# , LY% ve LY# değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. Hgb değerleri gruplarda istatistiksel olarak farklıdır. Orta ASD grubunun hgb değerleri istatistiksel olarak büyük ASD gruplarından yüksektir. Grupların HCT, MCV ve PLT değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir. NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak gruplarda farklıdır. İlaç alan büyük ASD grubu NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak diğer gruplardan yüksektir. İlaç almayan orta ASD grubu değerleri istatistiksel olarak en küçük değere sahiptir. Galektin-3 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 12: Hasta, kontrol ve tüm grupta NT-proBNP ile galektin-3 arasındaki korelasyonlar

NT-PROBNP						
	Hasta		Kontrol		Tüm Grup	
	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri	<i>rho</i>	<i>p</i> değeri
Galektin-3	0,454	0,017	0,422	0,020	0,349	0,008

rho: Spearman korelasyon katsayısı

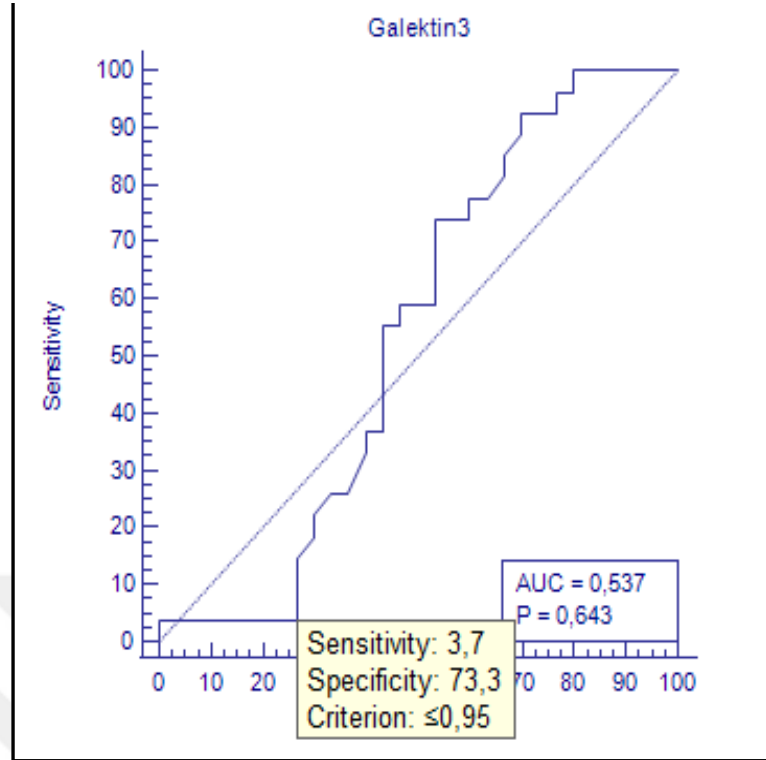
Tablo 12’ye göre hasta, kontrol ve tüm grupta galektin-3 ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Tablo 13: ASD’yi öngörmede NT-proBNP ve galektin-3 değişkenlerinin ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmesi

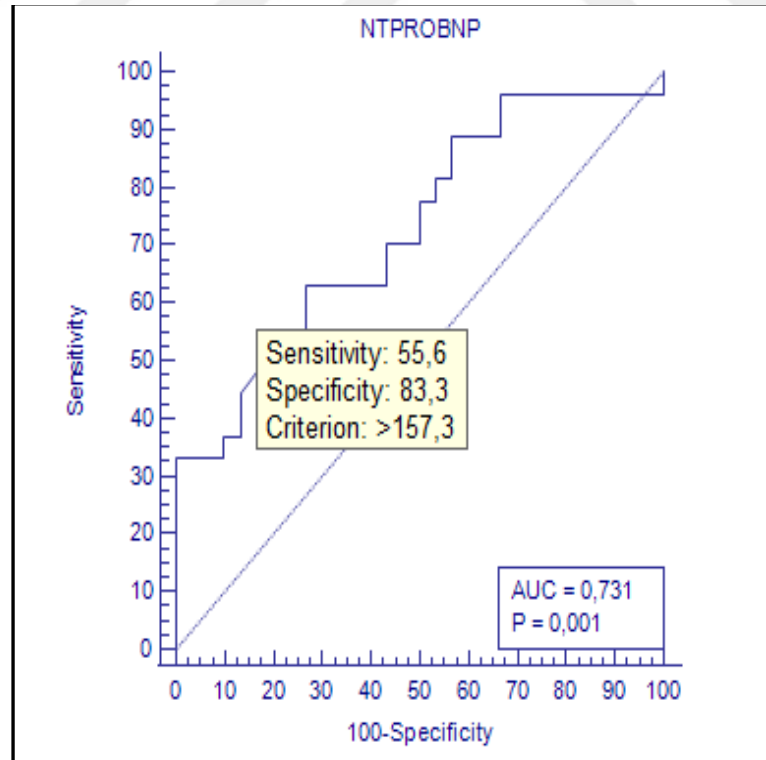
	Cut-off	AUC	%95 CI	<i>p</i> value	Sens	Spec	PPV	NPV	LR+	LR-
NT-PROBNP	> 157,3	0,731	0,598-0,840	<0,001	55,60	83,30	75,0	67,6	3,33	0,53
GALEKTİN-3	$\leq$ 0,95	0,537	0,400-0,670	0,643	3,70	73,30	11,1	45,8	0,14	1,31

Cut-off, Kesim noktası; AUC, Eğri altında kalan alan; %95 CI, %95 Güven aralığı; Sens, Duyarlılık; Spec, Özgüllük; PPV, Pozitif tahmin değeri; NPV, Negatif tahmin değeri; LR+, Pozitif olabilirlik oranı; LR-, Negatif olabilirlik oranı

Tablo 13’e göre NT-proBNP için eğri altında kalan alan değeri istatistiksel olarak önemlidir ($AUC=0,731$; $p<0,001$). Optimum kesim noktası NT-proBNP>157,3 olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktası için duyarlılık %55,6, özgüllük %83,3, pozitif tahmin değeri %75,0 ve negatif tahmin değeri %67,6 olarak elde edilmiştir. Galektin-3 için eğri altında kalan istatistiksel olarak önemli değildir ($AUC=0,537$; $p=0,643$).



Grafik 1: ASD'yi öngörmde NT-proBNP değişkeninin tanı aracı olarak kullanılması ve ROC eğrisi grafiği



Grafik 2: ASD'yi öngörmde Galektin-3 değişkeninin tanı aracı olarak kullanılması ve ROC eğrisi grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda orta ve büyük ASD'li hastalarda NT-proBNP'yi yüksek bulduk. Galektin-3, ASD çapı ve NT-proBNP düzeyi ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen ASD'li hastalarda galektin-3 düzeyinin yükselmediğini bulduk.

Vücut ağırlığı ve boyda gerilik, konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda sık görülen bir durumdur. KKH olan çocuklarda yetersiz kalori alımı, malabsorbsiyon, artmış enerji ihtiyacı, hipoksi, sık enfeksiyon geçirilmesi ve hastalık şiddeti gibi nedenlerle büyüme geriliği görülmektedir. Büyüme geriliğinde öncelikle vücut ağırlığında azalma görülmekte, ilerleyen dönemlerde boyda da azalma ortaya çıkmaktadır. Özellikle sol-sağ şantı olan çocuklarda ve siyanotik kalp hastalığı olanlarda hem boy hem de vücut ağırlığında gerilik tespit edilmektedir (140).

Madiyono ve ark. 20 ASD'li çocuğu ASD kapama öncesi ve sonrası karşılaştırmış, kapama öncesi tüm erkek çocuklarda ve kızların %50'sinde büyüme geriliği saptamıştır. Kapama sonrası hastaların vücut ağırlığı persentilinde %61.1 artış tespit edilmiştir (132). Benzer şekilde Cura ve ark. VSD'li süt çocuklarında galektin-3 düzeyini araştırdıkları çalışmalarında büyümenin geri kaldığını tespit etmişlerdir (128). Poryo ve ark. Almanya'da 2006-2009 yılları arasında doğan 2818 konjenital kalp hastalığı olan çocuğu aldıkları çalışmalarında baş çevresi, boy ve vücut ağırlıklarının tümünün özellikle şiddetli KKH olan çocuklarda geri kaldığını görmüşlerdir. Hastalar kalp cerrahisi sonrası da takip edildiklerinde ideal büyümeyi yakalayamadıkları görülmüştür (130). Medoff Cooper ve ark. derlemelerinde konjenital kalp hastalığı olan bebekleri incelemişler ve bu bebeklerde hem kilo hem de boyun normalin altında olduğunu göstermişlerdir. Kalp cerrahisi geçiren bebeklerin bir kısmının nazogastrik veya gastrostomi ile beslenebildiklerini, bu sebeple daha fazla büyüme gelişme geriliğinin görüldüğünü belirtmişlerdir (133). Biz çalışmamızda büyük ASD'li hastalarda orta ASD'li hastalara göre vücut ağırlığı z skorunun, boy z skorunun ve BSA'nın geri kaldığını saptadık.

NT-proBNP düzeyi yaş ilerledikçe normal düzeye inmektedir. Çocuk yaş grubunda BNP ve NT-proBNP değerinin yaş ile ilişkisini gösteren çalışmalarda doğumdan sonra NT-proBNP değerlerinin yüksek olduğu, daha sonra düştüğü ve doğum sonrası beşinci günde sabit değerlere ulaştığı gösterilmektedir (105,134). Nir ve ark.

sağlıklı çocuklardaki NT-proBNP düzeyini aynı yöntemle ölçen dört farklı çalışmayı bir araya getirerek 690 olguyu incelemişlerdir. Doğumdan sonra NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu ve ilk birkaç günde hızlı bir şekilde azaldığını, bir ay ile 18 yaş arasında ise kademeli şekilde hafif bir düşüş gösterdiği belirtmişlerdir (135). Biz de çalışmamızda yaş ilerledikçe NT-proBNP'nin düştüğünü bulduk.

NT-proBNP'nin kız ve erkek cinsiyete göre normal aralıklarının farklı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır . Koch A ve ark. konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda BNP'nin tanısal değerini araştırdıkları çalışmalarında kız ve erkek cinsiyet arasındaki farklılıkları dengelemek amacıyla bazı formüller kullanarak standart BNP değerleri elde etmişlerdir (134). Koerbin ve ark. sağlıklı 854 çocukta yapılan çalışmada erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı bir fark tespit etmemişler. Çalışmamızda orta ve büyük ASD'li hastalarda erkeklerin NT-proBNP değerlerinin kızlardan daha yüksek olduğunu gördük.

Anemi, kalp yetersizliği olan hastalarda hastalık tablosunu ağırlaştıran faktörlerden biridir. Aneminin çeşitli nedenleri olabilmektedir. Demir, B12, folik asit eksikliğinin görüldüğü anemiler toplumda sık görülmektedir. Kalp atım hacmindeki azalmaya bağlı sitokin aktivasyonu ile gelişen kemik iliği baskılanması eritropoietin duyarsızlığına yol açmakta ve fonksiyonel böbrek yetersizliği sonucu ortaya çıkan eritropoietin azalması aneminin diğer nedenleri arasındadır. Kalp yetersizliği olgularında ortaya çıkan konjesyon ve hipervoleminin dilüsyonel anemiye neden olduğu gösterilmiştir (138). Anemi kalp yetersizliği olan hastalarda hastaneye yatış sıklığı ve süresinde artma, egzersiz kapasitesinde azalma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma, taşikardi, total vücut sıvısı ve plazma volümünde artış, periferik ödemde artış, periferik perfüzyonda azalma, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir (139).

Barutçu ve ark. 6 ay ile 17 yaş arasındaki siyanotik kalp hastalıklı 40 çocukta yaptıkları çalışmada , demir tedavisi öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeyleri ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırmışlar. Hastalar ilk geliş ve üçüncü aylarında takip edilmiş. Anemisi olan çocuklarda NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu belirtmişler, demir tedavisi sonrası kardiyak fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, NT-proBNP değerlerinin tedavi sonrası düştüğünü tespit etmişlerdir (140). Felt ve ark. 8-18 yaş arası orak hücre

anemisi olan çocuklarda yaptıkları çalışmada hastaların NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. NT-proBNP seviyesi ile hemoglobinin düzeyinin ters orantılı olduğunu belirtmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda hasta ile kontrol grubu arasında hemoglobin değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Büyük ASD hastalarının hemoglobin değerleri orta ASD grubundan daha düşük tespit edilmiştir. Orta ve büyük ASD'li hastalarda Nt-proBNP ile hgb değeri arasında negatif kolerasyon bulunmuştur.

Atriyal septal defektli çocuklarda kalp yetersizliği sonucunda sağ kalp yapılarında genişleme, sağ ventrikül çapında artış görülmektedir. Septumun sağ deviyesinin azalması neticesinde sol ventrikül çaplarında azalma meydana gelmektedir. Schroh ve ark. ASD'li çocukların ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ASD'li çocuk hastalarla kontrol grubunun sol ventrikül sistolik fonksiyonları benzer bulmuşlar ve hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun etkilenmediğini bildirmişlerdir (136). Yuan ve ark. 61 sekundum atriyal defektli hastayı aldıkları çalışmalarında transkateter kapamadan üç gün sonra, hastalarda sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu hacmi, sol ventrikül sistol sonu hacmi, sol ventrikül sistolik hacmi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu önemli ölçüde arttığını görmüşlerdir. Bir yılın sonunda sol atriyum, sol ventrikül boyutunun normal aralığa döndüğü görülmüştür (137). Bizim çalışmamızda ASD hastalarında EF ve FS değerleri değişmemiştir. Hastaların sağ ventrikül genişlemesine bağlı olarak septumun sağ deviyesinin azalması neticesinde sol ventrikül boyutları küçülmüştü.

NT-proBNP ventriküler volüm ve basınç yüklenmesini gösterir, volümden daha çok etkilenir. Kalp yetersizliği erken tanısı ve takibinde kullanılmaktadır (10,11). Zhang ve ark. tarafından KKH'lı 71 çocuk hasta ile yapılan çalışmada BNP ve NT-proBNP düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (142). Cura ve ark. VSD'li süt çocuklarında NT-proBNP değerlerinin yüksek olduğunu, kalp yetersizliğini öngörmeye anlamlı olduğunu bulmuşlardır (128). Özyurt ve ark. 64'ü VSD'li 63'ü ASD'li 127 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada NT-pro BNP seviyelerini ölçmüşler ve VSD'li hastalarda daha yüksek olmak üzere tüm hastalarda NT-pro BNP düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir (143). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak orta ve büyük ASD'li hastalarda NT-proBNP değerleri yüksekti.

NT-proBNP düzeyi çalışmamızda büyük ASD'li hastalarda orta ASD'li lere göre daha yüksek tespit edildi. NT-proBNP ile ASD büyüklüğü (ASD/BSA) arasında pozitif korelasyon bulundu. Kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alan hastaların NT-proBNP değerleri ilaç almayanlara göre daha yüksek saptandı.

Galektin-3 kardiyak fibrozise ve dolayısıyla ventriküler disfonksiyona sebep olmaktadır (14). Plazma galektin-3 düzeylerinin KY tanısı alan hastalarda yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). Galektin-3'ün kardiyak remodeling ve fibrozis gelişimindeki rolünün belirginleşmesi sonucu galektin-3 blokajının KY tedavisinde yeri olabileceği belirtilmiştir. Kardiyak etkileri gözlemlemek için perikarda galektin-3 enjeksiyonu uygulanan bir deneysel çalışmada, galektin-3 enjekte edilen ratlarda ejeksiyon fraksiyonunda azalma gözlenmiştir (144). Deneysel başka bir modelde galektin-3'ün farmakolojik inhibisyonunun kardiyak fibrozis ve remodelingi azalttığı ve dolayısıyla KY gelişimini engellediği gösterilmiştir (111,145).

Cura ve ark. 22 VSD'li süt çocuğu ile 22 sağlıklı süt çocuğunu karşılaştırdığı çalışmasında NT-proBNP ve galektin-3 değerlerinin VSD'li çocuklarda arttığını tespit etmiş ve galektin-3'ün NT-proBNP'ye benzer güçte biyomarker değerine sahip olabileceğini göstermişlerdir (128). Saleh ve ark. KKH tanısı konan 75 çocuğu çalışmalarına dahil etmişlerdir. KY semptomları olan ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu 45 KKH çocuk, KY semptomları olmayan ve normal ejeksiyon fraksiyonlu 30 KKH çocuk ve 40 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu karşılaştırmışlardır. Galektin-3 serum düzeyinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve KKH'li çocuklarda daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak, galektin-3 seviyesi'nin Ross sınıflandırması ile pozitif, % EF ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (129).

Kowalik ve ark. erişkinlerde düzeltilmiş büyük arter transpozisyonlu 63 hasta, Eisenmenger sendromlu 41 hasta, 20 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada galektin-3 seviyelerini kontrol grubuna kıyasla daha yüksek tespit etmişlerdir (126). Baggen ve ark. konjenital kalp hastalığı olan 591 erişkinde galektin-3 düzeylerini ölçerek galektin-3'ün yaş, NT-pro BNP, kardiyak ilaç kullanımı, NYHA sınıfı ve kardiyak disfonksiyon ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (127). Toprak ve ark. 44'ü iskemik kardiyomiyopatili 36'sı dilate kardiyomiyopatili 80 erişkin hasta ile yaptıkları

alışmalarında, dilate kardiyomiyopatili hastaların galektin-3 seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (124). Vergaro ve ark. iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili 150 erişkin hastada galektin-3 seviyelerini incelemiş ve miyokardiyal fibrozisi öngörebileceğini ileri sürmüşlerdir (125).

Galektin-3'ün başka bazı çalışmalarda KY'nin tanı ve takibinde iyi bir gösterge olmadığı bildirilmiştir. Motiwala ve ark. sol ventrikül disfonksiyonu olan 151 erişkin hastada kalp yetersizliği tedavisi öncesi ve sonrası galektin-3 düzeyinde anlamlı bir fark bulmamışlardır. Hastalar galektin-3 değeri 20 ng/ml üstünde ve altında olmasına göre 2 gruba ayrılarak, 3 ay aralıklarla toplam 12 ay izlenmiştir. Galektin-3 seviyeleri ile hastaların NHYA sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Tedavi sonrasında da KY ile galektin-3 arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (146). Bir diğer çalışmada ise Armenian ve ark. kanser nedeniyle antrasiklin tedavisi alan ve tedavi sonrası 2 veya daha fazla yıl geçmiş çocuk ve erişkinlerden oluşan toplam 150 hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Hastalar aldıkları antrasiklin dozuna göre kalp yetersizliği riski açısından sınıflandırılmış. Yüksek doz antrasiklin alan hastalarda, düşük doz antrasiklin alanlara ve kontrol grubuna göre NT-proBNP değerleri yüksek saptanmıştır. Ancak hasta ve kontrol grubun galektin-3 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (147). Çalışmamızda orta ve büyük ASD'li hastalarda galektin-3 değerleri arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır. Galektin-3 ASD'li hastalarda yükselmemiştir. Daha önce yapmış olduğumuz başka bir çalışmada VSD hastalarında galektin-3'ün artış göstermesine rağmen bu çalışmada ASD hastalarında artış göstermemesi, ventriküler remodeling ve fibrozisin erken yaşlarda belirginleşmediğini göstermektedir.

Lok ve ark. tarafından kronik kalp yetmezlikli 232 erişkin hastanın verilerini değerlendirildiği bir çalışmada galektin-3 seviyesinin yaş ve pro-BNP düzeyi ile korele yükseldiği, aynı zamanda vücut kitle indeksi ile negatif yönde bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (15). Kotby ve ark. 2 ay ile 15 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı çalışmada, yaş ile galektin-3 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak buna karşılık boy, kilo, BMI arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (148). Bizim çalışmamızda ise orta ve büyük ASD'li hastalarda galektin-3 ile ASD/BSA oranı arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulunmaktadır. Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksine göre ASD boyutu arttıkça galektin-3 değerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda yaş

ilerledikçe galektin-3 seviyesi düşmektedir. Bu durum yenidoğan döneminde ya da süt çocuğu döneminde NT-proBNP'ye benzer şekilde galektin-3 düzeyinin de daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Büyük ASD'li çocukların orta ASD'lilere göre vücut ağırlığının, boylarının ve BSA değerlerinin geri kaldığı görüldü.

2. Orta ve büyük ASD'li hastaların sol ventrikül çapları küçülmüş olarak tespit edildi.

3. NT-proBNP ile hemoglobin değeri arasında negatif korelasyon bulundu.

4. Orta ve büyük ASD'li hastalarda NT-proBNP değerleri yüksek saptandı.

5. NT-proBNP ile ASD/BSA oranı arasında pozitif korelasyon bulundu.

6. Kalp yetersizliği tedavisi için ilaç alan hastaların NT-proBNP değerleri ilaç almayan hastalardan yüksek saptandı.

7. Erkeklerin NT-proBNP değerleri kızlardan yüksek saptandı.

8. NT-proBNP ile yaş arasında negatif korelasyon bulundu.

9. Orta ve büyük ASD'li hastalarda galektin-3 yüksek tespit edilmedi.

10. Galektin-3 ile NT-proBNP arasında pozitif korelasyon bulundu.

11. Galektin-3 ile ASD/BSA oranı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

12. Galektin-3 ile yaş arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Hasta sayımızın az olması, hastalarda NT-proBNP ve galektin-3 düzeyinin sadece bir defa ölçülmüş olması ve kalp odacıklarının volümlerinin ölçülmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Çalışmamızda orta ve büyük ASD'li hastalarda NT-proBNP yükselmiştir. Galektin-3 ASD'li hastalarda yükselmemiştir. Buna rağmen galektin-3 ile NT-proBNP arasında pozitif korelasyon olması ve galektin-3 değerinin ASD boyutu arttıkça artması kalp yetersizliğinde önemli rolleri olabileceği düşündürmektedir. Bulgularımız yapılacak diğer çalışmalara yol gösterici niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Dreyer W, Fisher D. Clinical recognition and management of chronic congestive cardiac failure. In: Garson A, Bricker G, Neish F, Fisher D, editors. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2 nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. 2309–2325 p.
2. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail*. 2009 Jan;2(1):63–70.
3. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. Clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med*. 1996 Jan 22;156(2):146–57.
4. Braunwald E. Congestive heart failure: a half century perspective. *Eur Heart J*. 2001 May 15;22(10):825–36.
5. Park MK, Salamat M. Part III: Congenital Heart Defects (Chapter 7-10) In: *The pediatric cardiology handbook*. 5 nd ed. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders; 2016. 97–190 p.
6. Celermajer DS. Atrial septal defects: even simple congenital heart diseases can be complicated. *Eur Heart J*. 2018 Mar 21;39(12):999–1001.
7. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov;58(21):2241–7.
8. Park MK. Left to right shunt lesions. In: Park MK. *Park’s Pediatric Cardiology for Practitioners*. 4 th Edition. Elsevier, Philadelphia, USA, 2002. 129–162 p.
9. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *The Lancet*. 2014 May;383(9932):1921–32.
10. Barnes S, Shields B, Bonney W, Hardin J, Abdulla R. The Pediatric Cardiology Pharmacopoeia: 2004 Update. *Pediatr Cardiol*. 2004 Dec 11;25(6):623–46.
11. Abdulla R. Drug Therapy in Pediatric Cardiology and the Role of Digoxin in Pediatric Congestive Heart Failure. *Pediatr Cardiol*. 2004 Dec;25(6):621–621.

12. Erol MK. Novel biomarkers and biomarker-guided therapy in chronic heart failure. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*. 2015;8(3):24–31.
13. Ahmed H. Biochemical and molecular characterization of galectins from zebrafish (*Danio rerio*): notochord-specific expression of a prototype galectin during early embryogenesis. *Glycobiology*. 2003 Dec 23;14(3):219–32.
14. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005 Feb 1;115(2):209–18.
15. Lok DJA, van der Meer P, de la Porte PWBA, Lipsic E, van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2010 May 4;99(5):323–8.
16. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2011 Dec 10;100(12):1111–7.
17. Garfunkel LC, Christy C, Kaczorowski J. Atrial Septal Defect. In: Mosby's pediatric clinical advisor: instant diagnosis and treatment, 2 nd ed. Philadelphia, PA, Elsevier Health Sciences, 2007: 61.
18. Park MK. *Pediatric Cardiology for practitioners*, 4th ed. Mosby, 2002.
19. Vaughan CJ, Basson CT. Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. *Am J Med Genet*. 2000;97(4):304–9.
20. Bozer AY. *Kalp hastalıkları ve cerrahisi*. Ankara, 1985.
21. Baskett RJF, Tancock E, Ross DB. The gold standard for atrial septal defect closure: current surgical results, with an emphasis on morbidity. *Pediatr Cardiol*. 24(5):444–7.
22. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*. 1953 Jan;33(1):52–9.
23. King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA*. 1976 Jun 7;235(23):2506–9.

24. İzole atriyal septal defektlerde hemodinamik değerlendirme: Katater, ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi ile Qp/Qs ölçümleri ile, ASD indeksi, ventrikül septum hareketlerinin incelenmesi. Dr. Ferhan Meriç-İ.Ü. Tıp fakültesi pediatrik kardiyoloji yandal uzmanlık tezi-1997.
25. Aldo R.Castaneda, MD: Cardiac Surgery of The Neonate and Infant. W.B.Saundes Company Chapter 8 p:143- 155.
26. Caputo S, Capozzi G, Russo MG, Esposito T, Martina L, Cardaropoli D, et al. Familial recurrence of congenital heart disease in patients with ostium secundum atrial septal defect. Eur Heart J. 2005 Oct;26(20):2179–84.
27. Chen Y, Han ZQ, Yan WD, Tang CZ, Xie JY, Chen H, et al. A novel mutation in GATA4 gene associated with dominant inherited familial atrial septal defect. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Sep;140(3):684–7.
28. Strauss RM, Ferguson AD, Rittey CDC, Cork MJ. Microcephaly-lymphoedema-chorioretinal-dysplasia syndrome with atrial septal defect. Pediatr Dermatol. 22(4):373–4.
29. Ganie MA, Laway BA, Ahmed S, Alai MS, Lone GN. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with atrial septal defect, partial anomalous pulmonary venous connection and unilateral kidney--an unusual triad of anomalies. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010 Oct;23(10):1087–91.
30. Yoshihara K, Ozawa T, Sakuragawa H, Fujii T, Kawasaki M, Shiono N, et al. [Noonan syndrome associated with atrial septal defect, pulmonary stenosis, and completely unroofed coronary sinus without LSVC: a case report]. Kyobu Geka. 1999 Feb;52(2):134–7.
31. Cunningham ET, Elliott D, Miller NR, Maumenee IH, Green WR. Familial Axenfeld-Rieger anomaly, atrial septal defect, and sensorineural hearing loss: a possible new genetic syndrome. Arch Ophthalmol. 1998 Jan;116(1):78–82.
32. Shimizu K, Arai H, Sakamoto T, Sunamori M, Suzuki A. Jarcho-Levin syndrome associated with atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous return: a case report. J Card Surg. 12(3):198–200.

33. Aynaci FM, Ozdemir M, Işık Y. Atrial septal defect in Hallermann Streiff syndrome. *Genet Couns.* 1997;8(2):145–6.
34. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J.* 1960 Apr;22:236–42.
35. Burd L, Deal E, Rios R, Adickes E, Wynne J, Klug MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenit Heart Dis.* 2(4):250–5.
36. Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CHCM, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW. First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Feb;88(2):94–100.
37. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):237.e1-9.
38. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.* 2009 Feb;24(2):360–6.
39. Ferreira Martins JD, Anderson RH. The anatomy of interatrial communications--what does the interventionist need to know? *Cardiol Young.* 2000 Sep;10(5):464–73.
40. Porter CJ, Edwards WD. Atrial Septal Defect. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescent: Including the Fetus and Young Adults* (7th ed). Philadelphia, Lippicott Williams & Wilkins. 2008:632-644.
41. Mainwaring RD, Mirali-Akbar H, Lamberti JJ, Moore JW. Secundum-type atrial septal defects with failure to thrive in the first year of life. *J Card Surg.* 11(2):116–20.
42. Suchoń E, Podolec P, Płazak W, Tomkiewicz-Pajak L, Pieculewicz M, Mura A, et al. Mitral valve prolapse associated with ostium secundum atrial septal defect--a functional disorder. *Acta Cardiol.* 2004 Apr;59(2):237–8.
43. Sadeghi AM, Laks H, Pearl JM. Primum atrial septal defect. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan;9(1):2–7.

44. Portman MA, Beder SD, Ankeney JL, van Heeckeren D, Liebman J, Riemenschneider TA. A 20-year review of ostium primum defect repair in children. *Am Heart J*. 1985 Nov;110(5):1054–8.
45. al Zaghal AM, Li J, Anderson RH, Lincoln C, Shore D, Rigby ML. Anatomical criteria for the diagnosis of sinus venosus defects. *Heart*. 1997 Sep;78(3):298–304.
46. DEXTER L. Atrial septal defect. *Br Heart J*. 1956 Apr;18(2):209–25.
47. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Möller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007 Jun;93(6):682–7.
48. Bernstein D. The Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp. 2007: p.1883-91.
49. Tanghøj G, Odermarsky M, Naumburg E, Liuba P. Early Complications After Percutaneous Closure of Atrial Septal Defect in Infants with Procedural Weight Less than 15 kg. *Pediatr Cardiol*. 2017 Feb;38(2):255–63.
50. Mahmoud H, Nicolescu AM, Filip C, Nicolae G, Duică G, Bălgrădean M, et al. Complex atrial septal defect closure in children. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(1):49–57.
51. Baruteau AE, Petit J, Lambert V, Gouton M, Piot D, Brenot P, et al. Transcatheter closure of large atrial septal defects: feasibility and safety in a large adult and pediatric population. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Dec;7(6):837–43.
52. Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2000.
53. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 6th ed. Lippincott Philadelphia: Williams &Wilkins, 2001.
54. Andrews R, Tulloh R, Magee A, Anderson D. Atrial septal defect with failure to thrive in infancy: hidden pulmonary vascular disease? *Pediatr Cardiol*. 23(5):528–30.

55. Alrefaey Atwa M, Badran HalaM, Soltan GhadaM. Atrial septal defects: clinical presentation and recent approach in its diagnosis and treatment. *Menoufia Medical Journal*. 2014;27(1):145.
56. Martin SS, Shapiro EP, Mukherjee M. Atrial septal defects - clinical manifestations, echo assessment, and intervention. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 1):93–8.
57. Sung RJ, Tamer DM, Agha AS, Castellanos A, Myerburg RJ, Gelband H. Etiology of the electrocardiographic pattern of ‘incomplete right bundle branch block’ in atrial septal defect: an electrophysiologic study. *J Pediatr*. 1975 Dec;87(6 Pt 2):1182–6.
58. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatric*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: pp.947-73.
59. Heller J, Hagège AA, Besse B, Desnos M, Marie FN, Guerot C. ‘Crochetage’ (notch) on R wave in inferior limb leads: a new independent electrocardiographic sign of atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Mar 15;27(4):877–82.
60. Porter CJ, Feldt RH, Edwards WD, Seward JB, Schaff HV. Atrial Septal Defects. "Moss & Adams Heart Disease In Infants, Children and Adolescent including the Fetus and Young Adult (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ)'da 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, s.687-703.
61. Çil E. Çocukluk çağında telekardiyografik değerlendirme. *Güncel Pediatric* 2003; 1:42-49.
62. Jae K.OH, James B. Seward, A. Jamil Tajik. (3rd ed). *The Echo Manual*. 2009;2.
63. Bostan ÖM. Eko, Holter, Event Recorder. *J Curr Pediatric*. 2005;3.
64. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):910–58.

65. Shub C, Dimopoulos IN, Seward JB, Callahan JA, Tancredi RG, Schattenberg TT, et al. Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: experience with 154 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1983 Jul;2(1):127–35.
66. Jae K.OH, James B. Seward, A. Jamil Tajik. (3rd ed). *The Echo Manual.* 2009;59-62..
67. Ayres NA, Miller-Hance W, Fyfe DA, Stevenson JG, Sahn DJ, Young LT, et al. Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2005 Jan;18(1):91–8.
68. Lau G, Alawami M, Nagappan S, Gerber I. The Prevalence and Diagnostic Value of Clinical, Electrocardiographic and Radiographic Findings in Atrial Septal Defects. *Heart Lung Circ.* 2017;26:S327.
69. Mathews JD, Forsythe A v, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013 May 21;346:f2360.
70. Saylam GS. Atrial septal defekt. *Türk Klinik.* 2003;16:220-36.
71. Berger F, Vogel M, Kretschmar O, Dave H, Prêtre R, Dodge-Khatami A. Arrhythmias in patients with surgically treated atrial septal defects. *Swiss Med Wkly.* 2005 Mar 19;135(11–12):175–8.
72. Helgason H, Jonsdottir G. Spontaneous Closure of Atrial Septal Defects. *Pediatr Cardiol.* 1999 May 13;20(3):195–9.
73. Radzik D, Davignon A, van Doesburg N, Fournier A, Marchand T, Ducharme G. Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Sep;22(3):851–3.
74. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008 Dec 2;118(23):2395–451.

75. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, Rader F, Heger M, Klaat U, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(5):553–60.
76. Hanninen M, Kmet A, Taylor DA, Ross DB, Rebeyka I, Vonder Muhll IF. Atrial septal defect closure in the elderly is associated with excellent quality of life, functional improvement, and ventricular remodelling. *Can J Cardiol*. 27(6):698–704.
77. Nyboe C, Fenger-Grøn M, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal V. Closure of secundum atrial septal defects in the adult and elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Apr;43(4):752–7.
78. Lancaster LL, Mavroudis C, Rees AH, Slater AD, Ganzel BL, Gray LA. Surgical approach to atrial septal defect in the female. Right thoracotomy versus sternotomy. *Am Surg*. 1990 Apr;56(4):218–21.
79. Harper RW, Mottram PM, McGaw DJ. Closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder device: techniques and problems. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Dec;57(4):508–24.
80. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K, Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 5;39(11):1836–44.
81. Marie Valente A, Rhodes JF. Current indications and contraindications for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Am Heart J*. 2007 Apr;153(4 Suppl):81–4.
82. Büyükoztürk K, Kalyon N. Kalp yetersizliği. Birinci baskı. İstanbul: Üniform: 2003:78- 85
83. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. In: Neyzi O, Ertuğrul T. editör. *Pediatrici*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. s.1001-1006.
84. Baig K MNMW. The pathophysiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998 Jun;135(6):216–30.

85. Guyton AC. Cardiac failure. In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 255- 259.
86. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. Z Kardiol. 2005 Jun;94(6):399–404.
87. Dreyer WJ, Fisher DJ. Clinical Recognition and management of chronic congestive heart failure. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, editors. The science and practice of pediatric cardiology. 2 nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p.1582-1587.
88. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. Katkı Pediatri Dergisi. 1996; 3: 722-743.
89. Park MK. Congestive Heart Failure. Pediatric Cardiology for Practitioners. 5th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 461-473.
90. Saylam GS. Ekokardiyografi. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri. 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2010: 678-696.
91. Ross RD. Grading the graders of congestive heart failure in children. J Pediatr. 2001 May;138(5):618–20.
92. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children. J Pediatr. 2001 May;138(5):644–8.
93. Sezgin Evim M, Ucar B, Kilic Z, Colak O. The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children. Cardiol Young. 2010 Oct;20(5):495–504.
94. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Mas R, Harmon WG, Colan SD, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. Am Heart J. 2010 Oct;160(4):776–83.

95. Patel MS, Berg AM, Vincent RN, Mahle WT. Serum parameters and echocardiographic predictors of death or need for transplant in newborns, children, and young adults with heart failure. *Am J Cardiol.* 2010 Jun 15;105(12):1798–801.
96. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012 Dec;33(8):1295–300.
97. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2014 Sep;33(9):888–909.
98. Mortara A, Ia Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov 1;36(5):1612–8.
99. Hirooka K, Yasumura Y, Ishida Y, Hanatani A, Nakatani S, Komamura K, et al. Comparative Left Ventricular Functional and Neurohumoral Effects of Chronic Treatment With Carvedilol Versus Metoprolol in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 2001;65(11):931–6.
100. Camitta BM: Iron Deficiency Anemia. In: *Textbook of Pediatrics*, 15th Edition, (Eds) Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996, 1387–1389.
101. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ezumi A, Yamamoto K, et al. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J.* 2008 Sep;49(5):577–86.
102. Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult.* 7th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2008. p.683-699.
103. 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.* 25(4):341–6.

104. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJJT. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr.* 2004 May;93(5):603–7.
105. Schulz H, Langvik TA, Lund Sagen E, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001 Feb;61(1):33–42.
106. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(2):72–80.
107. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 20;42(4):728–35.
108. Graham TP, Gutgesell HP. Ventricular septal defects. Moss and Adams“ Heart disease in infants, children and adolescents, 5th ed. Williams & Wilkins, 1995:724–746.
109. Cooper DNW. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Sep 19;1572(2–3):209–31.
110. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol.* 2002 Jun;23(6):313–20.
111. Ahmed H, Du SJ, O’Leary N, Vasta GR. Biochemical and molecular characterization of galectins from zebrafish (*Danio rerio*): notochord-specific expression of a prototype galectin during early embryogenesis. *Glycobiology.* 2004 Mar;14(3):219–32.
112. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell.* 1994 Feb 25;76(4):597–8.

113. van den Brûle FA, Fernandez PL, Buicu C, Liu FT, Jackers P, Lambotte R, et al. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 during first trimester human embryogenesis. *Dev Dyn*. 1997 Aug;209(4):399–405.
114. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol*. 2000 Aug 15;165(4):2156–64.
115. Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol*. 2002 Feb 15;168(4):1813–22.
116. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, et al. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer*. 2000 Feb 15;85(4):545–54.
117. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res*. 1997 Dec 1;57(23):5272–6.
118. Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii T, Kim HRC, Hogan V, Inohara H, et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res*. 2003 Dec 1;63(23):8302–11.
119. Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skårdal R, Muntendam P, et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 4;150(3):361–4.
120. Ahmad T, Felker GM. Galectin-3 in heart failure: more answers or more questions? *J Am Heart Assoc*. 2012 Oct;1(5):e004374.
121. deFilippi CR, Christenson RH. Evolving role of galectin-3 as a cardiac biomarker: heart failure with preserved ejection fraction and renal function, important pieces of the puzzle. *JACC Heart Fail*. 2015 Mar;3(3):253–6.
122. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012 Jul;272(1):55–64.

123. Geenen LW, Uchoa de Assis L, Baggen VJM, Eindhoven JA, Cuypers JAAE, Boersma E, et al. Evolution of blood biomarker levels following percutaneous atrial septal defect closure in adults. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Oct;30:100582.
124. Toprak G, Yüksel H, Demirpençe Ö, Islamoglu Y, Evliyaoglu O, Mete N. Fibrosis in heart failure subtypes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Sep;17(17):2302–9.
125. Vergaro G, del Franco A, Giannoni A, Prontera C, Ripoli A, Barison A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:96–100.
126. Kowalik E, Kuśmierczyk-Droszcz B, Klisiewicz A, Wróbel A, Lutyńska A, Gawor M, et al. Galectin-3 plasma levels in adult congenital heart disease and the pressure overloaded right ventricle: reason matters. *Biomark Med.* 2020;14(13):1197–205.
127. Baggen VJM, van den Bosch AE, Eindhoven JA, Menting ME, Witsenburg M, Cuypers JAAE, et al. Prognostic value of galectin-3 in adults with congenital heart disease. *Heart.* 2018;104(5):394–400.
128. Cura C, Argun M, Koçer D. Aldosterone, Galectin-3, and NTproBNP Levels and their Values as Biomarkers in Infants with Ventricular Septal Defect. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2022;50(2):131–6.
129. Saleh N, Khattab A, Rizk M, Salem S, Abo-Haded H. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: a prospective study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):537.
130. Poryo M, Paes LA, Pickardt T, Bauer UMM, Meyer S, Wagenpfeil S, et al. Somatic Development in Children with Congenital Heart Defects. *J Pediatr.* 2018;192:136–143.e4.
131. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):e240–327.
132. Madiyono B, Oesman IN, Sastroasmoro S, Putra ST, Soelaeman EJ, Rachmad KB. Secundum atrial septal defect before and after surgery. *Paediatr Indones.* 29(9–10):199–208.

133. Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Mar;28(2):122–9.
134. 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.
135. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol*. 2009 Jan;30(1):3–8.
136. Schroh AM, Laghezza LB, Domínguez PJ, Brandán V, Nento DE. [Echocardiographic Doppler evaluation of ventricular function in children with an atrial septal defect]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun;61(6):595–601.
137. Yuan YQ, Huang Q, Yu L, Wang RM, Zhao YJ, Guo YX, et al. Long-term follow up of interventional therapy of secundum atrial septal defect. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(1):149–52.
138. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):226–9.
139. Karakaş Z. Kalıtsal kalp hastalıklarında hematolojik sorunlar. XXXIX Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya, 23-26 Ekim 2013.
140. Barutçu A, Erdem S, Demir F, Barutçu S, Leblebisatan G. Comparison Of Pro-BNP Levels And Myocardial Performance Index Before And After Iron Treatment In Children With Congenital Cyanotic Heart Disease With Iron Deficiency Anemia. *Journal of Contemporary Medicine*. 2019 Aug 21;
141. Feld L, Fiorino EK, Aygun B, Appiah-Kubi A, Mitchell EC, Jackson S, et al. NT-proBNP levels and cardiopulmonary function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(2):495–501.
142. Zhang SR, Zhang YH, Xu Q, Qiu HX, Chen Q. [Values of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009 Jun;11(6):429–32.

143. Ozyurt A, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Uzum K, Narin F, et al. Does N-terminal pro-brain natriuretic peptide correlate with measured shunt fraction in children with septal defects? *Cardiol Young*. 2016 Mar;26(3):469–76.
144. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3121–8.
145. Clerico A, del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Apr;40(4):371–7.
146. Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, Weiner RB, Baggish AL, Sluss P, et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1157–63.
147. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, Venkatramani R, Landier W, Wilson KD, et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6314–23.
148. Kotby AA, Youssef OI, Elmaraghy MO, el Sharkawy OS. Galectin-3 in Children with Chronic Heart Failure with Normal and Reduced Ejection Fraction: Relationship to Disease Severity. *Pediatr Cardiol*. 2017 Jan;38(1):95–102.