

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI**



**FONTAN AMELİYATI YAPILMIŞ HASTALARIN SİSTEMİK VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ VE DOKU
DOPPLER ÇALIŞMASI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE NT-PROB-TİPİ
NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Nimet CINDIK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. N. Kürşad TOKEL

PROJE NO: KA09/28

ANKARA-2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Kardiyoloji yan dal eğitimime ve bu çalışmanın gerçekleşmesine
katkılarından dolayı değerli hocalarım **Prof. Dr. N. Kürşad TOKEL'e**
Prof. Dr. Birgül VARAN'a,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Füsun EYÜPOĞLU'na**
Doç. Dr. Gaye ULUBAY'a
Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı sekreteri **Semra DURLANIK'a**
Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Laboratuvar Çalışanlarına
Kalp Damar Cerrahisi ekibine, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü'ndeki çalışma
arkadaşlarıma ve her türlü emek, destek ve yardımlarıyla bugünlere gelmemde
etkin olan **aileme, dostlarıma**

Teşekkür ederim.

ÖZET

Cındık N, Fontan Ameliyatı Yapılmış Hastaların Sistemik Ventrikül Fonksiyonlarının Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ve Doku Doppler Çalışması İle Değerlendirilmesi ve NT-proB-Tipi Natriüretik Peptid Düzeyleri ile Olan İlişkisi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2010

Tek ventrikül fizyolojisi gösteren veya biventriküler tamiri mümkün olmayan kompleks doğumsal kalp hastalıklarında ilk defa 1971 yılında Fontan tarafından Fontan dolaşımı adı verilen palyatif ameliyat tanımlanmıştır. Bu ameliyat tekniğiyle pulmoner ve sistemik venöz dönüş birbirinden ayrılır. Bu sayede fonksiyonel tek ventrikülün maruz kaldığı volüm yükü azalır ve erken dönemde ventrikül fonksiyon kaybı önlenir. Fontan ameliyatı hastaların yaşam kalitesini ve hayatta kalım oranlarını artırmıştır. Hastaların hayatta kalım oranı arttıkça uzun dönemde hayat kalitesini ve yaşamı tehdit eden problemlerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuç, ortaya çıkan sorunlara etki eden faktörlerin saptanmasına yönelik araştırmalara hız kazandırmıştır. Çalışmamızda, Fontan ameliyatı yapılmış hastaların fonksiyonel durumları, hayat kaliteleri, sistemik ventrikülün durumu konvansiyonel ekokardiyografi, Doku Doppler görüntüleme (DTI) ve PW Doppler ölçümleri ile değerlendirilerek elde edilen verilerle egzersiz kapasitesi, dissenkroni, NT-pro BNP düzeyi ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahis Bölümünde Ocak 1991 - Aralık 2008 yılları arasında Fontan ameliyatı yapılan, nöropsikomotor gelişme bozukluğu ve kalıcı pili olmayan, egzersiz yapabilecek 28 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak kardiyak üfürüm duyulması ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran ve telekardiyografi (TELE), elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları normal olan 27 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların ayrıntılı fizik muayenesi, EKO, EKG, TELE ve 24 saatlik holter monitorizasyonu incelemesi yapıldı ve kan tetkiki alındı. Bu incelemelerden sonra bisiklet ergometre yöntemi kullanılarak kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Değerlendirme sırasında 11'i kız, 17'si erkek olan hastaların ameliyat yaşı 1.9-14 yaş (ortalama 5.6 ± 3.06 yıl, ortanca 5.35 yıl), izlem süresi 1.8 ± 14.8 yıl (ortalama 6.85 ± 3.67 yıl, ortanca 5.75 yıl) bulundu. Hastaların yaşı ortalama 12.8 ± 4.36 yıl (aralık; 7.5-25 yaş, ortanca 12.7 yıl), kontrol grubunun yaşı ortalama 12.5 ± 3.76 yıl (aralık; 8-25.3 yaş, ortanca 11.9 yıl) idi.

Hastaların boy, kilo ve BMI z skoru ile kontrol grubu ölçümleri arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Kardiyak debi (CO), atım hacmi (SV), PW ile ölçülen sistemik kapak E, E/A

oranı, doku sistolik miyokardiyal hız (E_m), doku erken diyastol miyokardiyal hız (S_m), fonksiyonel vital kapasite (FVC), 1. sn zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), maksimum istemli ventilasyon (MVV), maksimum iş yükü, anaerobik eşikte iş yükü, maksimum kalp hızı, kronotropik indeks, maksimum oksijen kullanımı, maksimum karbondioksit üretimi hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.05$). Sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi (MPI), septum MPI, sağ ventrikül MPI, sistemik kapak PW MPI, dissenkroni ölçümleri, NT-pro BNP düzeyleri kontrol grubuna göre hastalarda belirgin yüksekti ($p<0.05$). PW sistemik kapak izovolemik relaksasyon zamanı (IRT), DTI ile ölçülen IRT ve izovolemik kontraksiyon zamanı (ICT) hasta grubunda belirgin uzundu ($p<0.05$). Dissenkroni ölçümleri ile kitle/volüm oranı, PW ile hesaplanan MPI, TDI ile hesaplanan MPI, NT-pro-BNP ile arasında (+) yönde, kronotropik indeks, maksimum kalp hızı, bazal- maksimum oksijen saturasyonu, maksimum iş yükü ölçümleri ile (-) yönde korelasyon olduğu belirlendi. NT-pro-BNP ile FVC, FEV1, MVV, maksimum iş yükü, maksimum kalp hızı, solunum rezervi, kronotropik indeks, SV, CO ile (-) yönde, TDI MPI, PW MPI, kitle/volüm oranı arasında (+) yönde, solunum rezervi ile SV, CO arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Hastalarımızla kontrol grubu arasında NT-pro-BNP'nin cuttoff değeri değeri 90 pg/ml (sensitivite %89.3, spesifite % 81.5) hesaplandı. NT-pro-BNP düzeyi ≥ 90 pg/ml olanlarda boy, kilo ve BMI z skoru, bazal ve maksimum O_2 değeri, TDI ile hesaplanan MPI değeri, miyokardiyal doku hızları, kitle/volüm, sol atriyum volüm, E/A oranı, dissenkroni ölçümleri, solunum fonksiyon testleri, kronotropik indeks arasında belirgin fark bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak hastaların klinik ve fonksiyonel durumunu değerlendirilmesinde egzersiz kapasitesi, NT-proBNP, dissenkroni ve DTI ölçümleri arasında üstünlük bulunamamıştır. Bu metodlar ile konvansiyonel ekokardiografik inceleme karşılaştırıldığında hastaları değerlendirmede dissenkroni ve DTI ölçümlerinin üstünlüğünün tartışılmaz olduğu görülmüştür. NT-proBNP, dissenkroni ve DTI ölçümleri ile egzersiz kapasitesi arasındaki ters ilişki olması nedeniyle bu ölçümlerin Fontan hastalarında daha detaylı araştırılması gerektiğini göstermiştir. Bu nedenle hastaların ameliyat öncesi ve sonrası takiplerinde NT-proBNP, dissenkroni ve DTI ölçümlerinin seri yapılıp ve cutoff değerler oluşturularak klinik ve fonksiyonel durumla ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fontan Dolaşımı, Dissenkroni, DTI, NT-proBNP, Egzersiz Testi

SUMMARY

Cındık N. The evaluation of systemic ventricular function of patients who undergone Fontan operation via cardiopulmonary exercise test and tissue doppler study and the relationship with NT-proB type natriuretic peptide levels. Baskent University Medical Faculty, Department of Pediatric Cardiology

For the first time in 1971, Fontan described a palliative operation named Fontan circulation for complex congenital heart disease which showed single ventricular physiology or for which biventricular repair is not possible. Pulmonary and systemic venous return is separated via this operation technique. By the prevention of early ventricular function loss and insufficient blood oxygen level because of volume load over functional single ventricle with this technique, survival ratios and quality of life of patients were increased. As the survival ratio was increased, problems that endanger the life quality and the patients' life were seen in the long term. This result speeded up the researches on determination of factors affecting the outcoming problems. In our study, functional status, life quality, systemic ventricle status of patients with Fontan operation were evaluated via conventional echocardiography, tissue Doppler Imaging (DTI), and PW Doppler measurements with the aim of the determination of the relation between the resulting data and exercise capacity, dyssynchrony, NT-proBNP levels.

28 patients with exercise capacity who underwent Fontan operation between January 1991 and December 2008 in Cardiovascular surgery Department of Baskent University Medical Faculty were included in the study. Patients with neuro-psychomotor developmental problems and permanent pace were excluded from the study. 27 healthy children who attended with cardiac murmur and chest pain with normal telecardiography, ECG and echocardiography were chosen as the control group. Detailed physical examination, ECHO, ECG, TELE and 24-hour holter monitorization of the patients were performed and blood was drawn for analysis. Cardiopulmonary exercise test was performed via bicycle ergometer method. 17 of the patients were male and 11 were female. The average age of operation was 5.6 ± 3.06 years (range 1.9-14, median 5.35 years). The duration of follow up was 1.8 ± 14.8 years (mean 6.85 ± 3.67 years, median 5.75 years). The mean age of patients was 12.8 ± 4.36 years (range 7.5-25 years, median 12.7 years). The mean age of control group was 12.5 ± 3.76 years (range 8-25.3 years, median 11.9 years)

There was a significant difference between patients and controls in relation to weight, height and BMI z scores ($p < 0.05$). Cardiac output (CO), stroke volume (SV), systemic valve E measured with PW, E/A ratio, tissue systolic myocardial velocity (Sm), tissue early

diastolic myocardial velocity (E_m), functional vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 sec (FEV1), maximum voluntary ventilation (MVV), peak work, work at anaerobic threshold, peak heart rate, chronotropic index, peak oxygen consumption, peak carbondioxide production were all decreased in patients when compared with control group ($p < 0.05$). Left ventricle myocardial performance index (MPI), septum MPI, right ventricle MPI, systemic valve PW MPI, dyssynchrony measurements, NT-proBNP levels were significantly higher in patients ($p < 0.05$). Systemic valve isovolemic relaxation time (IRT) measured with PW, IRT measured with DTI, and isovolemic contraction time (ICT) were significantly prolonged in the patient group ($p < 0.05$). There was a positive correlation with dyssynchrony measurements and mass/volume ratio, MPI calculated with PW, MPI calculated with TDI, NT-proBNP. A negative correlation was found between dyssynchrony measurements and chronotropic index, peak heart rate, basal-peak oxygen saturation, peak work measurements. While a negative correlation was present between NT-proBNP levels and FVC, FEV1, MVV, peak work, peak heart rate, respiratory reserve, chronotropic index, SV, and CO; a positive correlation was found between NT-proBNP and TDI, MPI, PW MPI, mass/volume ratio. A positive correlation was present between respiratory reserve, SV and CO. NT-proBNP cutoff level between patients and controls was 90 pg/ml (sensitivity 89,3 %, specificity 81,5 %). A significant difference was found with NT pro BNP level ≥ 90 pg/ml in relation to height, weight, BMI z score, basal and peak O_2 value, MPI value calculated with TDI, myocardial tissue velocities, mass/volume ratio, left atrium volume, E/A ratio, dyssynchrony measurements, respiratory function tests, chronotropic index ($p < 0.05$).

As a conclusion, no superiority could be found between exercise capacity, NT-proBNP dyssynchrony and DTI measurements for the evaluation of clinical and functional status of the patients. When these methods were compared with conventional echocardiography, the superiority of dyssynchrony and DTI measurements in the evaluation of patients was undebatable. The negative correlation between NT-proBNP, dyssynchrony, DTI measurements and exercise capacity demonstrated that these measurements in Fontan patients should be studied in a more detailed way. For this reason, serial measurements of NT-proBNP, dyssynchrony and DTI measurements of patients before and after operation and also during follow up should be performed, cutoff values be constituted and the relationship of the clinical and functional status with these parameters should be searched.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Özet	iii
Abstract	v
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Tablolar Dizini	ix
Şekiller Dizini	x
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	
Materyal ve Metot	
Bulgular	
Tartışma	
Sonuçlar	
Kaynaklar	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Sistemik Kapak A dalgası pulsed Doppler
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ACC	American College of Cardiology
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
ACIP	The Asympptomatic Cardiac Ischemia Pilot Trial
AHA	American Heart Association
AK	Aort Koarktasyonu
A _m	Miyokardiyal A Dalgası Doku Doppler
ASD	Atriyal Septal Defekt
AV	Atriyovenriküler
AVSD	Atriyovenriküler Septal Defekt
BCPC	Bidirectional Cava Pulmoner Conneksiyon
BMI	Vücut kitle indeksi
BNP	Beyin/B-Tipi Natriüretik Peptid
CO	Kardiyak Debi
CNP	C-Tipi Natriüretik Peptid
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
DİLV	Çift Girimli Sol Ventrikül
DORV	Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül
DOLV	Çift Çıkımlı Sol Ventrikül
DNP	D-Tipi Natriüretik Peptid= Dendroaspis natriuretic peptide
DTI	Doku Doppler Görüntüleme
E	Sistemik Kapak E dalgası pulsed Doppler
EKG	Elektokardiyografi
EDV	Enddiastolik Volüm
ESV	Endsistolik Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
E _m	Miyokardiyal E Dalgası Doku Doppler
ET	Ejeksiyon Süresi
FEV1	1. sn Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Fonksiyonel Vital Kapasite
HRR	Kalp Hızı Rezervi

KH	Kalp Hızı
LA	Sol Atriyum
ICT	İzovolemik Kontraksiyon Zamanı
IRT	İzovolemik Relaksasyon Zamanı
IVA	İzovolemik Kontraksiyon sırasındaki Miyokardiyal Akselerasyon
IVC	İnferior Vena Kava
KB	Kan Basıncı
KI	Kardiyak İndeks
KKH	Doğumsal Kalp Hastalığı
KPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTO	Kardiyotorasik Oran
LV	Sol Ventrikül
MET	Metabolik Eşdeğer
MPI	Miyokardiyal Performans İndeksi
MVV	Maksimum İstemli Ventilasyon
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
NT-proBNP	N Terminal Pro Brain Tip Natriüretik Peptid
PA	Pulmoner Atrezi
PS	Pulmoner Stenoz
PLE	Protein Kaybettiren Enteropati
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RER (RQ)	Respiratuar Değişim Oranı
RV	Sağ Ventrikül
RVH	Sağ Ventrikül Hipoplazis
S _m	Miyokardiyal S Dalgası Doku Doppler
SR	Solunum Rezervi
SV	Atım Hacmi
SVT	Supraventriküler Taşikardi
TA	Triküspit Atrezisi
TAPVC	Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
TELE	Teleradyografi
TCPC	Total Kava Pulmoner Bağlantı
TKH	Triküspit Kapak Hipoplazisi
TV	Tidal Volüm

TVI	Time Velocity İntegral
VAT	Ventilatuar Anaerobik Sınır
VCO ₂	Karbondioksit Üretimi
VD/VT	Ölü Boşluk Ventilasyonu
VE	Dakika Ventilasyonu
VE/VO ₂	Oksijen için Ventilasyon Eşdeğeri
VE/VCO ₂	Karbondioksit için Ventilasyon Eşdeğeri
VO ₂	Oksijen Tüketimi
VO ₂ /HR	Oksijen Pulse
VSD	Ventriküler Septal Defekt





ŞEKİLLER



GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal kalp hastalığı 1000 canlı doğumda 4-8 oranında görülür. Bu hastaların % 2-10'nunu tek ventrikül fizyolojisi gösteren grup oluşturur (1-3). Bu grubun büyük çoğunluğunda iki ventrikül mevcut olup; biri rudimanter kalmışken, diğer ventrikül tüm kardiyak fonksiyonları tek başına üstlenmiştir. Tek ventrikül fizyolojisi gösteren veya biventriküler tamiri mümkün olmayan bu kompleks grupta 1971 yılında Francis Fontan tarafından Fontan dolaşımı adı verilen palyatif ameliyat yapılmıştır (4). Bu ameliyat tekniğiyle pulmoner ve sistemik venöz dönüşün birbirinden ayrılması sağlanmıştır. Böylece, fonksiyonel tek ventrikülün maruz kaldığı volüm yükü nedeniyle oluşan erken dönemdeki ventrikül fonksiyon kaybının önlenmesi ve yetersiz kan oksijen seviyesinin düzeltilmesi ile hastaların yaşam kalitesi ve hayatta kalım oranları artırılmıştır.

Hastaların hayatta kalım oranı arttıkça uzun dönemde hayat kalitesini ve yaşamı tehdit eden problemlerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bunlardan en önemlileri aritmi, protein kaybettiren enteropati, tromboembolizm ve oldukça nadir ama letal komplikasyon olan plastik bronşittir (5-9). Hastaların uzun dönem izleminde, geç yetersizliğin arttığı ve fonksiyonel durumun kötüleştiği çalışmalarla vurgulanmaktadır. Altta yatan mekanizmalar yeterli anlaşılamadığından sistemik ventrikülde oluşan ilerleyici bozulma engellenememiştir. Geç yetersizliğin nedeni olarak preoperative ortalama pulmoner arter basıncı yüksekliği ve preoperative ventrikül fonksiyon bozukluğu suçlanmıştır(10). Hastaların değerlendirilmesinde konvansiyonel EKO ölçümü yeterli olmadığından yeni tanı metodları araştırılmış; doku Doppler görüntüleme (DTI), natriüretik peptid, egzersiz testi kullanılmaya başlanmıştır (11-13). NT-pro BNP düzeyi ile hastaların klinik ve fonksiyonel durumu arasında ilişki belirlenmiş, 282.3 pg/ml üstündeki NT-pro BNP değerinin Fontan hastalarında kalp yetersizliğini gösterdiği bildirilmiştir (13). Bu konuda çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Bu çalışmada, kliniğimizde Fontan ameliyatı yapılmış hastaların fonksiyonel durumları, hayat kaliteleri, sistemik ventrikülün durumu, egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmesi, elde edilen verilere etki eden faktörlerin tanımlanması planlanmıştır. Elde edilen verilere göre bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen ventrikül fonksiyon bozukluklarının erken dönemde tanınması, yeni tedavi ve izlem protokolleri oluşturulması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

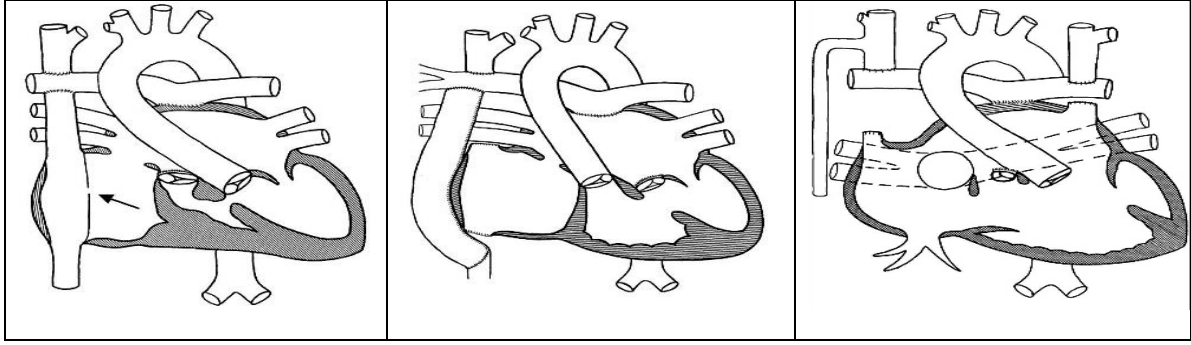
2.1. FONTAN DOLAŞIMI

2.1. Fontan Ameliyatı

Biventriküler tamiri mümkün olamayan veya tek ventrikül fizyolojisi gösteren kompleks konjenital kalp anomalilerinde yapılan paliyatif bir işlemdir. İlk defa 1971 yılında Francis Fontan ve Baudet tarafından tanımlanmıştır (4). Fonksiyonel tek ventrikül fizyolojisindeki olgularda çeşitli paliyatif girişimler ile (pulmoner band, aorta- pulmoner şantlar vb) kısmi olumlu sonuçlar elde edilebilmesine karşın, triküspit atrezili hastaların düzeltici cerrahi tedavisi için öne sürülen klasik Fontan prosedürünün ilk kullanımından sonra, bu cerrahi tekniğin endikasyon alanı genişlemiştir (8,14). Bu ameliyatla sistemik venöz dönüş pulmoner sisteme yönlendirilir. Bu tekniğin ilk orijinal şekli klasik Glenn anastomozunu takiben sağ atriyumun pulmoner artere anastomoz edilmesidir. Bu operasyonda sağ atriyum pulmoner arter arasına ve IVC (İnferior Vena Cava) ağzına kapaklar yerleştirilmiş ve interatriyal açıklık kapatılmıştır. Zamanla cerrahi için risk faktörlerinin ortaya konması ve cerrahi teknik ile teknolojik gelişmelerin ışığında bu teknikte de modifikasyonlar geliştirilmiştir (15-17). En önemli büyük değişiklik kapakların kullanılmamasıdır. İlk Fontan ameliyatından sonra aritmi sık gözlenmiştir. Leval ve arkadaşları, Jonas ve Castenada 1988 yılında total cavapulmoner anastomoz tekniğini geliştirmiş, 1990 yılında Bridges ve arkadaşları tarafından yüksek riskli gruplarda ilk defa fenestrasyon tekniği kullanılmıştır (18). Fenestrasyon yüksek riskli grupta hayatta kalım oranını artırmakta, hastanede yatış süresini ve tüp drenaj süresini azalttığı iyi bilinmesine rağmen inme riskini artırdığı konusunda fikir ayrılığı vardır. Bunun dışında iki aşamalı yöntem kullanılması (ilk aşama bidirektional superior vena cava anastomozu, ikinci aşama inferior vena cavanın pulmoner artere anastomozu), lateral tünel yöntemi, interatriyal ve kalp dışında tünel yapılması gibi teknikler modifikasyonlar arasında sayılmaktadır (Şekil 2.1.) (3).

Şekil 2.1. Ameliyat Teknikleri

Lateral tünel +fenestrasyon ameliyat -bilataral anastomoz	Konduitle ekstrakardiyak tünel	Kawashima-tipi kavopulmoner
---	--------------------------------	--------------------------------

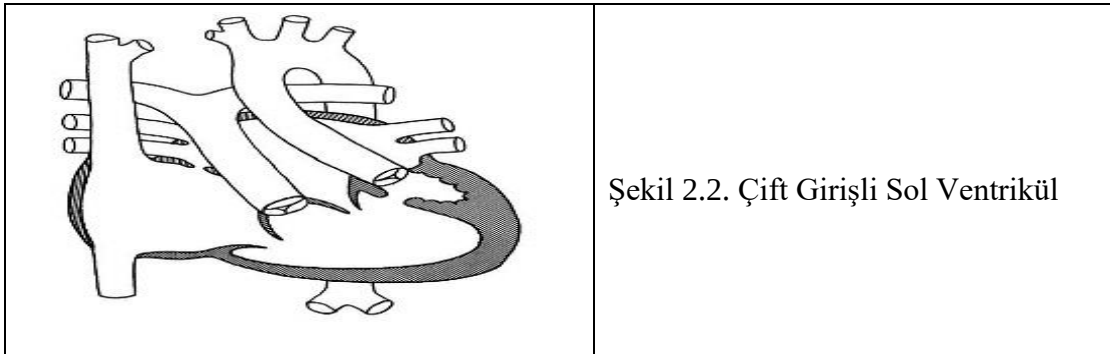


Günümüzde, Fontan ameliyatı sağ atriyoventriküler ilişkinin olmadığı ya da daha karmaşık kompleks anomalilerde biatriyal ve biventriküler onarımın mümkün olmayacağı çeşitli konjenital kalp hastalıklarında (sol atriyoventriküler kapak atrezisi, çift girişli sol veya sağ ventrikül, hipoplastik sol veya sağ kalp sendromu, pulmoner atrezili hipoplastik sağ kalp sendromu vb) ve bazı Ebstein anomalilerinde de tercih edilen ameliyat tipidir (12,19). Fontan ameliyatında esas amaç, yüksek düzeyde seyredecek sistemik venöz basınç yardımı ile sağlanacak laminar akımlı venöz kanın pulmoner sisteme iletilmesidir. Pulmoner dolaşımında kural düşük pulmoner vasküler rezistansdır. Pulmoner vasküler rezistans kardiyak debiyi (CO) kontrol eder. Bu nedenle pulmoner yatağın iyi gelişmesi ve pulmoner vasküler direncin düşük olması önemlidir.

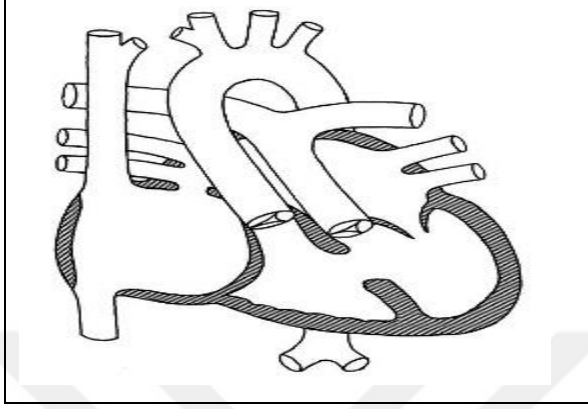
2.1.2. Fontan ameliyatı yapılan kompleks kalp anomalileri

Fonksiyonel tek ventrikül fizyolojisi gösteren kompleks konjenital kalp anomalileri konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık % 2-10'unu oluşturur. Bu grubun büyük çoğunluğunda iki ventrikül mevcut olup biri rudimanter kalmışken diğer ventrikül tüm kardiyak fonksiyonları tek başına üstlenmiştir Heterojen bir gruptur. Üç ana subgrupta incelenebilir (3).

a) Tek atriyoventriküler bağlantının olduğu kalp anomalileri (Çift girişli sol veya sağ ventrikül) (Şekil 2.2)

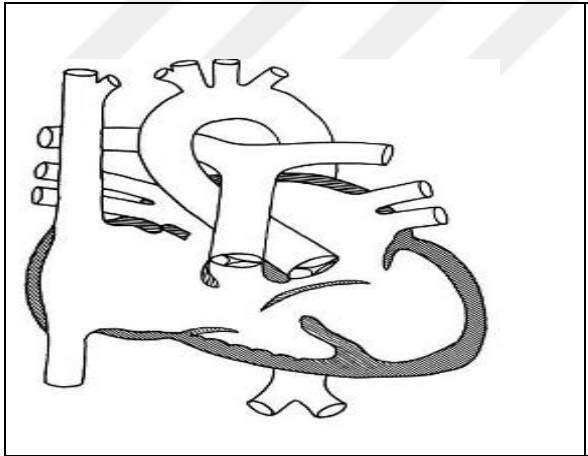


b) Sağ veya sol atriyoventriküler ilişki yokluğu veya ağır stenozuna eşlik eden ventrikül hipoplazili anomaliler (Triküspit Atrezisi, İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezi, Mitral Atrezi, Hipoplastik Sol Kalp Sendromu...) (Şekil 2.3.)



Şekil 2.3. Triküspit atrezisi + büyük arter transpozisyonu

c) Biventriküler onarıma izin vermeyen diğer kompleks gruplar (Dengesiz Ventriküllü Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD), Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül, Tüm düzeltme imkanı olmayan kompleks yapılı büyük arter transpozisyonu.....)(Şekil 2.4.)



Şekil 2.4. Dengesiz AVSD + Hipoplastik sağ ventrikül

2.1.3. Fontan Ameliyatı Kriterleri

Fontan ameliyatının başarılı olması ve riski azaltmak için Choussat ve Fontan 10 kriter önermiştir (20). İlk defa triküspit atrezili olgularda tanımlanan, başarı ve hayatta kalım oranını önemli ölçüde etkileyen bu kriterler tüm düzeltme şansı olmayan diğer konjenital kalp hastalıklarında da göreceli olarak kullanılmaktadır. Choussat ve Fontan kriterleri Tablo 2.1.'de sunulmuştur.

Tablo 2. 1. Choussat ve Fontan Kriterleri

1. Ameliyatın 4-15 yaşları arasında yapılması
2. Kalp ritminin sinüs ritmi olması
3. Sistemik venöz dönüşün normal olması
4. Sağ atriyal volümün normal olması
5. Ortalama pulmoner arter basıncının ≤ 15 mmHg olması
6. Pulmoner arteriyel rezistansın < 4 U/m² olması
7. Pulmoner arter çapı /Aorta çapı > 0.75 olması
8. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $\geq \%60$ olması
9. Mitral kapağın sağlam olması
10. Önceki pulmoner arter cerrahilerine bağlı sorunların olmaması

Preoperative ventriküler fonksiyon bozukluğu ve/veya ortalama pulmoner arter basıncının yüksek olması erken ve uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli risk faktörleridir. Erken ameliyat yaşı, önemli kapak yetersizliği, pulmoner-venöz sistem anomalileri diğer risk faktörleri arasında sayılır (21).

2.1.4. Fontan Ameliyatı Komplikasyonları

Fontan ameliyatı sonrası kompleks konjenital kalp hastalıklarında hayatta kalım oranı yükselmiştir. Hayatta kalım oranı arttıkça hastaların fonksiyonel durumları, hayat kaliteleri ve buna etki eden faktörlerin araştırılması önem kazanmıştır. Erken dönem çalışmalarda 1. ayda hayatta kalım oranı % 80-85 iken son serilerde bunun % 96'ya ulaştığı, on yıllık yaşam oranı % 50-93, 15 yıllık yaşam oranının % 50-91'lere yükseldiği belirlenmiştir (22-25). Hastaların hayatta kalım oranı arttıkça uzun dönemde hayat kalitesini ve yaşamı tehdit eden problemlerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bunlardan en önemlileri aritmi, protein kaybettiren enteropati, tromboembolizm ve oldukça nadir ama letal komplikasyon olan plastik bronşittir.

a) Aritmi: Atriopulmoner bağlantı yapılmış hastalarda görülme insidansı diğer ameliyat tiplerine göre yüksektir (17). Gallet ve arkadaşları Fontan ameliyatından 5 yıl sonra aritmi insidansını atriopulmoner bağlantı yapılmış olgularda % 33, total kava pulmoner bağlantı (TCPC) yapılmış hastalarda % 18, sağ atriyum-sağ ventrikül bağlantı yapılmış olgularda % 11 bulmuştur(5). Aritmi sıklığı 1. yılda % 6, 3. yılda %12, 5. yılda %17 ve 10. yılda % 30-40 arasında olduğu belirlenmiştir (6, 26-27). Hastalarda bradiarritmi ile ilişkili sinüs nod disfonksiyonu yanı sıra supraventriküler taşikardiler (kavşak ektopik taşikardi, atipik atriyal flutter, atriyal ektopik taşikardi, intraatriyal reentry taşikardi) saptanmıştır.

Bradikardi görölme insidansı 5. yılda % 17, 10. yılda % 27, supraventriküler taşikardi insidansı % 5.5, 5. yılda % 6, 10 yılda % 10 bulunmuştur (17,26). Ventriküler aritmi görölme insidansının düşük olduğu görölmüştür (17). Supraventriküler taşikardiler önemli hemodinamik bozukluğa neden olduğundan hemen sonlandırılması önerilmektedir (28). Sinüs nod disfonksiyonu; sinüs nodunun veya sinus nodunu besleyen damarların cerrahi nedenle zedelenmesi sonucu oluşmakta ve atriyal reentry taşikardi oluşumuna eğilim yaratmaktadır (26, 29). Progresif atriyal genişleme ve intraatriyal dikiş bölgeleri (lateral tünel yapılanda) atriyal reentry taşikardi oluşumunu kolaylaştırmıştır (6). Atriyal aritminin uzun dönem tedavisinde ilaç veya ablasyon yöntemi seçilmiştir (30-31). Diğer seçenekler olarak sağ atriyal maze ve redüksiyon plasti kullanılmaktadır (31). Semptomatik bradikardisi olan ve pace yerleştirilen hastalarda, pace modu olarak, pulmoner venöz dönüş ve kardiyak debinin daha iyi olduğu DDD modunu seçilmesi önerilmiştir (32).

b) Protein kaybettiren enteropati (PLE): İnsidansı % 6-13 arasında saptanmıştır (6-7, 25). Ameliyattan haftalar veya yıllar sonra gelişir. Patogenezi tartışmalıdır. Etiyopatogeneizde; kronik sistemik venöz basınç artışının oluşturduğu lenfanjiyektazi, CO'un azalmasına bağlı artan anjiyotensin II, enfeksiyon ve anormal mezenterik vasküler rezistans sorumlu tutulmuştur (33-35). Ventriküler anatomi, uzamış bypass zamanı, preoperative yüksek end-diastolik basınç, uzun süre hastanede yatış süresi ile geç dönemde PLE oluşumu arasında ilişki saptanmıştır (7). Protein kaybettiren enteropati geliştikten sonra 5 yılda yaşama oranı % 50'ye düştüğü bildirilmiştir (33,36). Hastalarda plevral efüzyon, asit, ödem ve kronik ishal oluştuğu, serumda protein ve gama-globulin düzeyinin düştüğü, gaitada alfa-1 antitripsin düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca enfeksiyonlara eğilimde artış olduğu görölmüştür. PLE tedavisinde ilk zamanlar diet modifikasyonu, antikonjestif tedavi denenmiştir. Bu tedavinin başarı olasılığının %1'in altında olması nedeniyle yeni tedavi protokolleri araştırılmıştır. Günümüzde heparin, kortikosteroid, octreotide acetate, oral budesonid, sildenafil, infliximab PLE tedavisinde kullanılmaktadır (37-40). Hipoksi, uzun süre yüksek rakımda yaşama, uzun uçuşların PLE oluşumunu uyardığı saptanmıştır. Aşırı bradikardi, AV dissosiasyonu olan PLE'li hastalarda ritmin pil ile düzenlenmesinden sonra PLE'nin düzeldiği görölmüştür. Barsağın etkilenmiş kısmının rezeksiyonunun klinik düzelme sağladığı belirlenmiştir. Bu tedavilere cevap alınmadığında atriyal fenestrasyon oluşturulması veya son tedavi seçeneği olarak transplantasyon denenmiştir. Transplantasyon sonrası PLE'nin düzeldiği, nadir de olsa yıllar sonra tekrarladığı veya

düzelmenin hiç olmadığı görülmüştür. Antirejeksiyon tedavisinin de PLE oluşturduğu saptanmıştır (32-33, 41).

c) Tromboembolizm: Tromboz insidansı % 2,2-33 arasında saptanmıştır (27, 42-44). Kronik sistemik venöz basınç artışı, CO'un düşük olması, endotelial disfonksiyon, istirahatatta venöz tonus artışı, sistemik venöz dönüş ve pulmoner dolaşım içinde staz oluşması tromboz oluşumuna eğilimi artırmıştır (43, 45-46). Ayrıca karaciğer bozukluğu ve protein kaybettiren enteropati prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki dengeyi bozarak tromboz oluşumuna katkıda bulunduğu saptanmıştır(45). Antikoagülan ajan olarak asetilsalisilik asit tercih edilir. Aritmi, protein kaybettiren enteropati ve ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aspirine ek olarak tedaviye cumadin eklenmesi önerilmiştir (7,27). Sistemik venöz trombüsün, pulmoner sisteme masif embolisinin şok, aritmi ve ölüme yol açtığı belirlenmiştir. Hastane dışı ani ölümün en sık nedenlerinden biri olduğu saptanmıştır. Kronik multiple pulmoner mikroembolinin pulmoner vasküler obstruktif hastalığa yol açtığı ve Fontan dolaşımının ölümcül geç komplikasyonu olduğu bildirilmiştir (9).

d) Hepatik Yetersizlik: Kronik sistemik venöz basınç artışının hepatic venöz konjesyona ve uzun dönemde hepatositlerde fibrozise ve siroza yol açtığı saptanmıştır. Uzun dönem takipte, hastaların büyük bir bölümünde, karaciğer enzim düzeyi normal veya normalin hafif üstünde ölçülmüştür. Gama-glutamil transferaz sıklıkla normalin hafif üstünde ölçülmesine rağmen bilirubin düzeyleri normal bulunmuştur (47).

e) Nefropati: Kronik sistemik venöz basınç artışı ve düşük CO'un uzun dönemde böbreklerde de fonksiyon kaybına neden olduğu, ACE (Anjiotensin Converting Enzim) inhibitörü ile bu durumun yavaşlatılacağı bildirilmiştir (48).

f) Plastik bronşit: Oldukça nadir görülür. Superior vena kavada basınç yükselmesine sekonder torasik duktal drenajın engellenmesi nedeniyle büyük havayollarında solid fibrinomuroid materyal birikmesine bağlı persistan segmental ateletazi, büyük havayollarında daralmalar oluşturan ölümcül komplikasyondur. Balgamda fibrinomuroid materyal görülür. Tedavisi zordur. Tedavide PLE'de uygulanan tedavi protokolleri kullanılır (9,49).

g) Hipoksemi: Fontanda zamanla hipoksemi de artış olduğu görülmüştür. Bu duruma ASD (Atrial Septal Defekt), kalbe dönen anormal sistemik venöz dönüş (sol superior vena, hepatic venlerin direk sol atriya dönmeleri), ağır ventriküler disfonksiyon, pulmoner arteriyovenöz malformasyonun (Glenn anastomozu yapılan hastaların % 25'inde) neden olduğu saptanmıştır. Kardiyak kateterizasyon veya cerrahi yolla bağlantıların kapatılması;

artriyoventrik malformasyonda hepatik venöz akımın pulmoner dolaşıma yönlendirilmesi ile satürasyonda düzelme olduğu saptanmıştır (50-53).

2.2. KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ (KPET)

2.2.1.Tanım ve Genel Kurallar

Egzersiz, istirahat sırasında belirti vermeyen patolojileri saptamak ve çeşitli sistemlerin yeterliliğini belirlemek için oldukça sık kullanılan fizyolojik bir testtir. Egzersiz tipleri dinamik ve statik olarak iki gruba ayrılır. Hareket ile birlikte kas kontraksiyonu var ise dinamik, hareket olmaksızın kas kontraksiyonu var ise statik egzersizden bahsedilir. Egzersiz esnasında vagal aktivitenin ortadan kalkmasıyla kalp hızı, alveoler ventilasyon ve venöz geri dönüş artar. Egzersizin erken fazında kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının birlikte artışı ile; tidal volüm ise alveoler ventilasyonun artırılması ile sağlanır. Egzersizin ileri safhalarında kalp debisi artışı kalp hızındaki artış ile sağlanır iken, sempatik aktiviteye bağlı önce tidal volüm daha sonra solunum frekansı artmaya devam eder. Yorucu egzersiz ile sempatik salınım en üst düzeye ulaşır, parasempatik aktivite ortadan kalkar. Salınan katekolaminler kalp kasılmasını artırarak kalp debisini istirahat düzeyinin 4-6 katına, solunum frekansını 3-4 katına, tidal volümü vital kapasitenin %50'ine ulaştırır. Egzersizle ölü boşluk ventilasyonu (VD/VT) azalır. İskelet kaslarının kan akımı ve oksijen tüketimi artar. Egzersiz sonrası dönemde vagal reaktivasyon ile hemodinamik değişiklikler dakikalar içinde normale döner. Egzersiz sırasında iskelet kaslarının artan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oksijenin atmosferden alınıp mitokondrilere taşınması sırasında oluşan olayların koordine şekilde birbirini takip etmesiyle egzersiz normal olarak tamamlanır(54). Egzersize cevapta solunum sistemi, dolaşım sistemi ve kaslar önemlidir. KPET egzersiz sırasındaki solunumsal gaz değişimi, oksijen kullanımı (VO₂: oksijen tüketimi), karbondioksit üretimi (VCO₂) ve dakika ventilasyonu (VE) analizi, EKG, kan basıncı ve oksijen satürasyonunun monitörizasyonu ile hastanın semptom sınırlı olarak maksimum artan egzersiz toleransının değerlendirilebildiği bir testtir. KPET solunum, kalp-damar, hemapoetik, nöropsikolojik ve kas-iskelet sisteminin egzersize yanıtını değerlendiren, bütünleştirici ve kapsamlı bilgi sağlayan bir testtir.

Egzersiz testlerinin amacı egzersize katılan organlara belirlenen miktarda stres uygulamaktır. Test sırasında yapılan iş miktarının ölçülebilmesi esastır. İş yükü progresif olarak artan protokoller, kısa sürede tolere edilebilecek şiddette egzersiz yaptırabilmek için oldukça yararlıdır. Bu amaçla en sık kullanılan treadmill ve bisiklet ergometrisidir. Maksimum egzersizde treadmill'in bisiklet ergometrisine göre maksimum oksijen kullanımı %5-10 daha fazladır. Treadmill'de yapılan işin tam olarak ölçülememesi, yanlara tutunarak kollardan destek almak nedeniyle metabolik ihtiyacın azalması dezavantajlarıdır.

2.2.2. Kullanılan Egzersiz Protokolleri

Bugüne kadar kabul görmüş çeşitli egzersiz protokolleri bulunmasına rağmen, son yıllarda bazı yeni protokoller kullanıma girmiştir. Halen kullanılmakta olan egzersiz protokolleri Tablo 2.2.'de sunulmuştur (55).

Tablo 2.2. Egzersiz Protokolleri (Genel Sınıflandırma)

Protokol	Kullanım Alanı
Çok seviyeli artan Treadmill ergometre protokolleri Bisiklet ergometre protokolleri	Oksijen tüketimi, anaerobik sınır ve egzersiz kapasitesinin belirlenmesi
Progresif artan 1-dakika testi Artan 'ramp' protokolü	Egzersiz kapasitesi yanı sıra ventilasyon etkinliğinin belirlenmesi
Sabit iş yükü protokolleri	Oksijen tüketimine ve kalp hızına kinetik cevabın değerlendirilmesi
Sürat (sprint) protokolleri	Egzersize bağlı bronkospazmın değerlendirilmesi
6-dakika yürüme protokolü	Ağır egzersiz kısıtlaması olan hastalarda egzersiz toleransının değerlendirilmesi

Treadmill ile hız ve/veya eğim artırılarak uygulanan protokollerdir.

1) Treadmill protokolleri:

a) Standart Bruce Protokolü: Her üç dakikada bir artan hız ve eğim olmak üzere yedi basamaktan oluşur. Her bir evrede yapılan iş 50 watt gibi fazla miktarda artar. Hastalar için ağır olmakla birlikte kalp hastalıklarının saptanması için iyi bir metabolik streştir. Genellikle kardiyologlar tarafından kullanılır.

b) Naughton ve Weber protokolü: Bir-iki dakikalık basamaklardan oluşur ve her evrede 1 metabolik eşdeğer (MET) iş gücü artışı olur. Egzersizi kısıtlı olan hastalarda kullanılabilir.

c) Balke protokolü: Hız sabittir (3,3 mph), dakikalık % 1 eğim artışı esasına dayanır.

ACIP (The Asympptomatic Cardiac Ischemia Pilot Trial); Birer dakikalık 2 ısınma evresinden sonra her iki dakikada bir 1,5 MET iş yükü artan evrelerden oluşur. Koroner arter hastalığından şüphelenildiği durumlarda kullanılabilir.

d) Ramps protokolü: Hasta büyük adımlarla yürümeye başlayıncaya kadar bant yavaş hareket eder, sonrasında 10-60 sn aralıklarla eğim artırılır.

2) Bisiklet Ergometri protokolleri: Bisiklet pedalının çevrilmesi sırasında belli bir iş yüküne karşı yapılan egzersiz türüdür. İş gücü (W) veya kilopound/metre/dakika (kpm) birimleri ile değerlendirilir. 1 watt yaklaşık 6 kpm'ye eşittir. Watt veya kpm oksijen kullanımını ml/dakikaya dönüştürür. Basamaklı artan, rampa veya sabit iş yükü uygulanan 3 tipi vardır. Klinik pratikte en sık kullanılan basamaklı artan protokollerdir.

a) Basamaklı olarak artan test protokolü: Bu testte hastalar 3 dakika bazal ölçümler için hareketsiz kalır. Sonraki 3 dakika pedallara herhengi bir direnç uygulanmadan başta 60 rpm ile çevirmeleri istenir (0 watt-unloaded pedalling), daha sonra iş yükü dakikada 5-25 watt olacak şekilde artırılır.

b) Ramp protokolü: basamaklı artan testten farklı olarak egzersiz boyunca pedala uygulanan yük sabit bir şekilde artar.

c) Sabit iş yükü uygulanan protokol: Araştırma amaçlı olarak gaz değişim bozukluklarının değerlendirilmesi için kullanılır. Ramp ve basamaklı artan test sonrası uygulanabilir. Bu testler sonrası ulaşılan maksimum iş yükünün %50-70'i uygulanır ve 5-10 dakika içinde ilk testteki maksimum VO₂'nin %70-90'ına ulaşılır.

Metabolik eşdeğer (MET); İstirahat oksijen kullanımını gösteren birimdir. Kırk yaşında 70 kg ağırlığında bir erkeğin oturur durumda iken istirahat oksijen kullanımını ifade eder. Egzersiz kapasitesini belirlemede önemli bir göstergedir. 1 MET 3,5 ml/dk/kg oksijen kullanımına eşittir (54-55).

2.2.3. Test öncesi hazırlıklar

Ayrıntılı öykü, tanılar, almakta olduğu tedaviler, KPET isteme nedeni, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri (MVV ve volümler dahil), akciğer grafisi, EKG, laboratuvar testleri (hemogram ve elektrolitler mutlaka bakılmalı), hipoksiden şüpheleniliyorsa istirahat arter kan gazı, fiziksel aktivite düzeyi, KPET endikasyon ve kontrendikasyonları gözden geçirilmelidir. Hastaya 2 saat önce yemek yemesi, test günü zorlu egzersiz yapmaktan kaçınması anlatılmalı, rahat egzersiz kıyafetleri getirmesi istenmeli ve bilgilendirilmiş yazılı onay formu imzalatılmalıdır. Hastaya test tekrar anlatılarak EKG, pulse oksimetre, tansiyon manşonu takılmalı ve burun kapatılarak

maskenin yerleştirilmesiyle teste başlanmalıdır. Hastanın semptomları teste devam edemeyecek kadar belirginleşmişse veya testi sonlandırma kriterlerinden herhangi biri mevcutsa test sonlandırılmalıdır. Test sırasında mutlaka en az üç kanallı EKG kaydı yapılmalıdır. Pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu takip edilmelidir. Test süresince belirli aralıklarla aynı koldan manşon kullanılarak kan basıncı ölçümü yapılmalıdır (54). Sistolik kan basıncının egzersiz süresince progresif olarak artması beklenir. Diastolik kan basıncı egzersiz süresince sabit kalabilir ya da düşebilir. Maksimal test kriterleri aşağıda belirtilmiştir (54,56).

- a. Yaş ve cinsiyete göre tahmin edilen maksimum kalp hızının % 85'ne ulaşmak
- b. Egzersiz şiddetinin artmasına rağmen kalp hızında daha fazla yükselme olmaması
- c. Respiratuvar değişim oranının (RER veya RQ) 1.15 değerinin üzerine çıkması
- d. Oksijen tüketiminde platoya ulaşılması
- e. Nefes alma rezervinin (egzersiz sırasındaki maksimal ventilasyonun dinlenme sırasındaki maksimal ventilasyona (MVV) oranı) %40'ın altına düşmesi

2.2.4. KPET parametreleri

KPET'nin amacı gaz değişim özelliklerini değerlendirmektir. Egzersiz sırasında akım-volüm ölçümleri, pulse oksimetri yardımıyla nabız ve satürasyon ölçümü, 12 derivasyonlu EKG kayıtları, eş zamanlı arter kan gazı, kan basıncı ve subjektif semptom skorlaması değerlendirilebilir .KPET parametreleri aşağıda özetlenmiştir (57-59).

1) Oksijen kullanımı (Oksijen tüketimi=VO₂): Hücrel oksijen ihtiyacını saptamak amaçlı kullanılır. Egzersiz testi sırasında iş yükü arttıkça VO₂ artar ve belli bir yük düzeyinde nabız ve atım volüm sınırına ulaşıncaya kadar iş yükü artsa bile VO₂ artmaz, plato çizer, buna maksimum VO₂ (VO₂maks) denir. VO₂maks aerobik egzersiz kapasitesini değerlendiren en iyi parametredir. Yaş, cinsiyet, vücut alanı, antrenman durumuna bağlı olarak değişir. Kadınlarda erkeklere göre %15 daha düşüktür. İstirahat VO₂ değeri 3,5 ml/dk/kg, maksimum VO₂ değeri ise 30-50 ml/dk/kg'dır. VO₂'nin plato çizmesi egzersizin maksimal olduğunu gösteren en iyi parametredir.

2) Karbondioksit üretimi (Karbondioksit atılımı=VCO₂): CO₂ kanda ve dokularda O₂'ye oranla daha solubl olması nedeniyle VCO₂ ölçümleri ventilasyonun kuvvetli bir

göstergesidir. Vücut karbondioksiti egzersizle gelişen metabolik asidozu kompanzasyon için kullanılır. VO_2 sabit seyredirken VCO_2 'de meydana gelen değişiklikler katabolizmaya uğrayan substratlar hakkında bilgi verir. Egzersize ventilasyon cevabını, anaerobik eşik (AE=laktat eşiğinin) değerinin damarsal girişime gerek kalmadan değerlendirilmesini sağlar. AE altında VO_2 ve VCO_2 ilişkisi lineer olarak seyreder. Uygulanan iş yükü arttıkça laktik asit ve CO_2 üretimi artar. Anaerobik eşik aşıldığında dokularda ve kaslarda asidozu kompanze etmek için HCO_3 'ten CO_2 oluşumunun artması ve dokularda depolanan ve biriken CO_2 'nin atılması sağlanır. Bu nedenle AE değerinden sonra VCO_2 eğimi daha diktir. Arter kan laktat düzeylerindeki artmayı en iyi arter kan HCO_3 düzeyinde düşme yansıtır. İş yükü ne kadar hızlı artarsa CO_2 atılımı da o kadar hızlı olur. Egzersizde VCO_2 , VE ile çok iyi korelasyon gösterip birlikte arttığı için testleri yorumlarken ikisini birlikte değerlendirmek daha yararlıdır. Kanın oksijen taşıma kapasitesi, kalp fonksiyonları, periferik kan akımı ve dokulara dağılımı belirlemede VO_2 ile birlikte kullanılır.

3) Solunumda Gaz Değişim Oranı (Respiratory Exchange Ratio(RER): VCO_2/VO_2): Steady state durumunda RER respiratuar quotient (RQ)'e eşittir. $RQ=1$ ise metabolizmada temel olarak karbonhidratların, $RQ<1$ ise karbonhidrat, yağ ve proteinlerin kullanıldığını düşündürür. Yani RQ doku düzeyindeki olayları (metabolik olayları) bize gösterir. $RER>1$ ise metabolik asidoz ve hiperventilasyon olduğu düşünülür.

4) Anaerobik eşik (AT)= Laktat eşiği= Solunumsal eşik= Gaz değişim eşiği: Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığı ve laktik asidin üretilmeye başlandığı teorik bir değerdir. Metabolik asidozun başlangıcını tahmin etmede kullanılır. AT yaş, kullanılan egzersiz protokolü, cihazın tipine göre değişir. Egzersizin etkilerini monitörize etmede ve kondüsyon durumunu göstermede çok değerlidir. Sedanterlerde AT beklenen VO_2 değerinin %50-60'ı, formda olan kişilerde ise daha yüksek değerlerde saptanır. Beklenenin %40'ının altında olması genellikle egzersizi sınırlayan faktörün kalp-akciğer kökenli, dokulara oksijen taşınması, mitokondriyal anormalliklerle ilgili olduğunu düşündürmektedir.

5) Kardiyak Debi (CO): Egzersizle dokuların artan metabolik ihtiyacın nedeniyle CO artırılır. Kalp fonksiyonlarının egzersiz sırasında değerlendirilmesi en iyi göstergedir.

Beklenen kalp hızı (prediktive HR): 220-yaş veya

210-(yaş x 0.65) formülü ile hesaplanır.

6) Kalp hızı rezervi (HRR): Hastanın beklenen kalp hızında ulaşıldığı maksimum kalp hızının (HR) çıkarılması ile hesaplanır. HRR sağlıklı kişilerde 15 atım/dakikanın altında olmalıdır.

7) O₂ pulse (VO₂ /HR): Kalbin her atımda pulmoner kan akımına atılan veya periferik dokulara verilen oksijen miktarını gösterir. Maksimum egzersize rağmen beklenen değerin %80'in altında olması patolojiktir.

9) Kan Basıncı (KB): Egzersiz sırasında çalışan kaslarda vazodilatasyon, çalışmayan kaslarda ise refleks sempatik aktivasyon ile vazokonstriksiyon meydana gelir.

10) Ventilasyon: Egzersizle birlikte ventilasyon ve solunum paterni cevabı KPET yorumlanmasında önemli bilgi sağlar. Toplam dakika ventilasyonu, solunum paterni (TV, frekans), solunum rezervi, solunum zamanı (inspiryum zamanı, ekspiryum zamanı, toplam solunum zamanı) belirleyici parametrelerdir.

- a) Dakika ventilasyonu (VE): Akciğerlerden bir dakikada atılan hava volümüdür.
- b) Solunum paterni: Egzersiz ilerledikçe nefes derinlik ve frekansı artar. Sağlıklı bir insanda önce tidal volüm (TV) artar, sonra pik egzersizin %60-70'ine kadar TV ve frekans artar. Daha sonra frekans artışı baskın hale gelir. Tidal volüm vital kapasitenin %50-60'ında platoya ulaşır.
- c) Solunum rezervi (VR, SR): Egzersiz sırasında solunumsal sınırlanmayı (limitasyonu) değerlendirmede önemli bir parametredir. Solunumsal ihtiyaç ve solunum kapasitesi arasındaki ilişkiyi gösterir. Sağlıklı kişilerde maksimum egzersiz ventilasyonu MVV'nin %70'ine yaklaşır.
 $SR = MVV - VEmaks$ veya $VEmaks/MVV \times 100$ formülüyle hesaplanabilir.
VEmaks/MVV değerinin artması egzersize solunumsal sınırlanma olduğunu, SR'nin azaldığını gösterir.
- d) Maksimum istemli ventilasyon (MVV): Maksimum solunum kapasitesini değerlendirmede kullanılır. Solunum fonksiyon testinde 12 saniyelik ölçümle direk değerlendirilebilir veya FEV1 üzerinden 'FEV1 x 35-40' formülüyle hesaplanabilir.
- e) Solunum zamanı: Egzersizle inspiratuvar rezerv volüm ve ekspiratuvar rezerv volüm azalır, inspiryum sonu akciğer hacmi artar. Ekspiryum süresi kısalmaya, bu nedenle inspiryum süresinin toplam solunum süresine oranı artar.
- f) VE/VO₂ (Oksijen için ventilasyon eşdeğeri), VE/VCO₂ (Karbondiyoksit için ventilasyon eşdeğeri) ilişkisi: VO₂ kısmen VE'den bağımsızdır. VE, VCO₂ ile yakından ilişkilidir, orta dereceli egzersizde VE/VCO₂ ile iyi koreledir ve bu ilişki lineerdir. AT'de VE/VCO₂'nin 32-36'nın altındaki değerleri normaldir. VE/VCO₂

yetersiz ventilasyonu tahmin etmede girişimsel olmayan, iyi bir göstergedir. AT'deki değeri rapor edilmelidir. VE/VCO₂ değerinin artması hiperventilasyon ve/veya ölü boşluk ventilasyonunun arttığını düşündürür.

Normalde egzersizle alveoloarteriyel oksijen farkı artar. Maksimal egzersizle arteriyel oksijen basıncı 80 mmHg'nın üzerinde, alveoloarteriyel oksijen farkı ise 35 mmHg'nın altında olmalıdır.

2.2.5. Çocuklarda Egzersiz Testi Endikasyonları

Egzersiz testi günümüzde erişkin hastalarda olduğu gibi çocuklarda da kalp hastalıklarının teşhis ve takibinde bu konuda deneyimli pek çok klinikte sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Çocuklarda KPET ile ilgili ilk yayına 1978 yılında rastlanmıştır. Günümüzde KPET, çocuklarda doğumsal kalp hastalıklarının izleminde, aerobik kapasitenin değerlendirilmesinde, kan basıncı cevabının izleminde, göğüs ağrısı-senkop şikayeti ile gelen hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (5, 60).

ACC ve AHA 1997 yılında çocuklarda EGT kullanımı ile ilgili kriterleri yayınlamış, 2006 yılında bu kriterler son haline getirilerek yeniden düzenlenmiştir. Hastalar üç gruba ayrılarak endikasyonlar belirlenmiş ve test teknikleri açıklanmıştır. Çocuklarda KPET endikasyonları, kontrendikasyonları ve sonlandırma endikasyonları Tablo 2.4, Tablo 2.5, Tablo 2.6'da sunulmuştur (55).

Tablo 2.4. Çocuklarda Egzersiz Testi Endikasyonları (ACC/AHA)

Grup I (Faydalı olacağı konusunda genel fikir birliği olan durumlar)

- a) Ameliyat edilmiş olsun veya olmasın KKH olan, edinsel valvüler ya da miyokardiyal hastalığı olan çocuklarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi,
- b) Anjinal olduğu düşünülen göğüs ağrısı tarifleyen çocuklarda ağrının değerlendirilmesi
- c) Kalp pili olan hastalarda pil fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- d) Sporcularda egzersiz ile ilgili semptomların değerlendirilmesi

Grup IIA (Faydalı olabileceği fikri ağır basan durumlar)

- a) Taşıaritmilerde medikal, cerrahi ya da radyofrekans ablasyon tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi
- b) Valvüler aort darlığı olan hastalarda darlığın ciddiyetinin değerlendirilmesi

- c) Egzersiz ile provake olan aritmi şüphesi/öyküsü olan hastalarda ritmin değerlendirilmesinde

Grup IIB (Faydalı olabileceği fikri zayıf olan durumlar)

- a) Ailesinde açıklanamayan ani ölüm bulunan çocukların değerlendirilmesi
- b) Kawasaki hastalığı ve sistemik lupus eritematozis gibi koroner arter tutulumu ile gidebilen hastaların değerlendirilmesi
- c) Konjenital tam AV blok bulunan hastalarda ventriküler cevabın ve ventriküler aritmilerin değerlendirilmesi
- d) β -bloker kullanan hastalarda kalp hızı cevabının ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi
- e) Egzersiz ile provake olan senkop şüphesi/öyküsü olan hastalarda QT intervalinin değerlendirilmesi
- f) Koarktasyon tamiri yapılan hastalarda kan basıncı cevabının değerlendirilmesi
- g) Palyatif tedavi edilen siyanotik KKH olan çocuklarda desatürasyon derecesinin değerlendirilmesi

Grup III (Fayda sağlamayacağı düşünülen durumlar)

- a) Spor aktivitelerine katılacak olan sağlıklı çocukların değerlendirilmesi
- b) Anjinal olmadığı düşünülen göğüs ağrısı tarifleyen çocuklarda ağrının değerlendirilmesi
- c) Sağlıklı çocuklarda prematür atriyal ve ventriküler ekstrasistollerin değerlendirilmesi

Tablo 2.5. Çocuklarda Egzersiz Testi Kontrendikasyonları (ACC/AHA)

Kesin Kontrendikasyonlar

- a) Ciddi aritmi
- b) Akut perikardit, miyokardit ya da romatizmal kardit
- c) Akut miyokard enfarktüsü
- d) İnfektif Endokardit
- e) Ağır sol ventrikül çıkım yolu darlığı
- f) Ağır kalp yetmezliği
- g) Akut pulmoner emboli
- h) Akut ya da ağır sistemik hastalık varlığında

Rölatif Kontrendikasyonlar

- a) Ağır sistemik ya da pulmoner hipertansiyon

- b) Orta derecede kapak ya da miyokardiyal hastalık
- c) Hipertrofik kardiyomiyopati
- d) Psikiyatrik hastalıklar varlığında

Tablo 2.6. Çocuklarda Egzersiz Testini Sonlandırma Endikasyonları (ACC/AHA)

Kesin Kontrendikasyonlar

- a) İskemi bulguları ile birlikte sistolik kan basıncında bazal değerlere göre 10 mmHg'dan fazla düşme,
- b) Anjinal göğüs ağrısı
- c) Ataksi, bayılacak gibi hissetme
- d) Periferel dolaşım bozukluğu, siyanoz ya da solukluk gelişmesi
- e) Hastanın durmak istemesi
- f) 'Sustained' ventriküler taşikardi gelişmesi
- g) V1 ve aVR derivasyonları dışında 1 mm üzerinde ST yükselmesi
- h) Teknik problemler varlığında

Rölatif Kontrendikasyonlar

- a) İskemi bulguları olmaksızın sistolik kan basıncında bazal değerlere göre 120 mmHg'dan fazla düşme
- b) Sistolik kan basıncının 250, diastolik kan basıncının 125 mmHg üstüne çıkması
- c) Üç mm üstünde ST çökmesi, belirgin aks kayması, QRS süresinde uzama
- d) Egzersiz şiddeti arttığı halde kalp hızının artmaması
- e) 'Sustained' ventriküler taşikardi dışında aritmi gelişmesi
- f) Baş dönmesi, nefes darlığı, bacak krampları olması
- g) Ventriküler taşikardi ayırımı zorlaşacağı için dal bloğu geliştiğinde
- h) Arttığı ifade edilen göğüs ağrısı
- i) Semptomatik taşikardi varlığında

2.2.5. Fontan Dolaşımında Egzersiz Testi

KKH bulunan kişilerde gerek operasyon öncesi ve gerekse operasyondan sonra egzersiz kapasitelerinin sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu düşüklük yapısal anormallikler ve bunların neden olduğu hemodinamik değişiklikler ile açıklanmaktadır. KKH olan kişilerin daha sedenter bir hayat tarzını tercih ediyor olmaları da önemli bir etkidir. Egzersiz kapasitesi; kardiyovasküler, solunum, muskuler sistem ve

fonksiyonel kapasite hakkında önemli bilgiler verir. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin izleminde ve hayatta kalım oranını tahmin etmede önemli prediktif değere sahiptir. Fontan dolaşımı kendine özgü özel bir dolaşımdır. Egzersiz sırasında anormal kardiyorespiratuvar cevap oluşur. Bu cevapta doğumsal kalp hastalığının tipi, cerrahi prosedürler, ventriküler morfoloji, atriyoventriküler fonksiyon ve amaliyat zamanı arasında yakın ilişki bulunmuştur (1,61).

Egzersiz kapasitesi sağlıklı bireyler göre düşüktür. İstirahat esnasında kalp hızı yaşlılarına göre %10 daha yüksek, CO'ları normalin %60-70'i kadar olduğu, oksijen kullanımlarının normal veya normalden hafif düşük olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (62). Egzersiz sırasında maksimum oksijen tüketimi, CO, maksimum kalp hızı, atım hacmi, ventilatuvar aneobik eşik değer, maksimal aerobik kapasite normal sağlıklı gruba göre düşük olduğu saptanmıştır (1,63-64). Maksimum kalp hızının düşük olması bu hastalarda koronotropik yetersizliğin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kardiyak otonomik sinir sistemi anormalliği nedeniyle yoğun egzersiz başlangıcında kalp buna uyum gösteremiyebilir. İstirahat ve hafif egzersizde hedef kan basıncını oluşturmada metabolik refleksler ve vazokonstriksiyon rol oynamaktadır (62). Renin, laktik asit ve norepinefrin düzeyleri aynı egzersiz düzeyinde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (65). Orta derecede egzersizde kan basıncını artırmayı sistemik arteriyal direncini artırarak yapar.

Fontan dolaşımında egzersiz kapasitesini sınırlayan nedenler(1);

1) Solunumsal nedenler

- a) Oksijen saturasyonunda düşme (düşük CO'un kompensasyonu nedeniyle)
- b) Maksimum dakika ventilasyon düşüklüğü (maksimum oksijen tüketimi düşüklüğü, akciğer kan akımında düşüklük)
- c) Akciğer kapasitesinin düşük olması (akciğer kan akımında düşüklük)
- d) Fizyolojik ölü boşluğun fazla olması (Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği)
- e) Gaz değişiminde bozukluk (nonpulsatil akım, pulmoner vasküler dirençte artış-akciğer kan akımında düşüklük-azalmış kardiyak debi ve gaz değişiminde bozukluk)

2) Kalbe ait nedenler

- a) Kalp hızı düşüklüğü
- b) Düşük SV (sistemik ventriküle dönüş azlığı, distolik fonksiyon bozukluğu)
- c) Kardiyak debi düşüklüğü
- d) Maksimum kan basıncı düşüklüğü

3) Kasa ait nedenler

- a) Oksijen kaynaklarında azlık
 - b) Oksijen kullanımında yavaşlama
 - c) Kas kitlesinde azalma
- 4) Kan dolaşımı
- a) Endotelyal disfonksiyon

Fontan ameliyatı olmuş hastalarda egzersiz yoğunluğu orta veya hafif düzeyde, 20-45 dakika süren en az 2-3 ay sürecek şekilde egzersiz programları önerilmektedir (1).

2.3. NT - Pro B-Tipi Natriüretik Peptid (NT-pro-BNP)

2.3.1 Tanım

Prohormon olarak sentez edilen beyin/B-tipi natriüretik peptiden (BNP) proteolitik enzimlerle parçalanarak oluşan daha büyük yapıdaki biyolojik olarak inaktif kısımdır. Biyolojik olarak aktif kısmı BNP oluşturur. BNP, atriyal natriüretik peptid (ANP), urodilatin, C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve D-tipi natriüretik peptid (DNP) birlikte natriüretik peptid ailesinin beş üyesinden biridir. ANP 1981 yılında izole edilmiş, 1984 yılında ise tüm aminoasit içeriği tanımlanmıştır. BNP 1988 yılında, CNP (primer üretim yeri beyin ve damarlar) 1990 yılında, ürodilatin 1988 yılında izole edilmiştir. Tüm natriüretik peptidlerin farklı N ve C uzantıları olan disülfid bağlı sisteinlerden oluşan iskelet yapısına sahip oldukları gösterilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar natriüretik peptidlerin natriüretik, antihipertansif and plazma renin-anjiyotensin-aldosterone düzeyini azaltıcı etkiye sahip hormonlar oldukları gösterilmiştir. Natriüretik Peptidler hem direkt hem de indirekt mekanizmalarla vazodilatasyon yapmaktadırlar. İndirekt mekanizmaları sempatik sinir sistemi, RAAS (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi) ve endotelin gibi vazokonstriktif hormonal sistemler üzerindeki supresif etkileri ile açıklanmaktadır. Endotelin ile sıkı ilişkisi vardır. Endotelin natriüretik peptidlerin üretimini artırırken, ANP ve BNP endotelin 1 üretimini azaltır. Böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak diürez ve natriüreze neden olurlar. Proksimal tübüllerde solüt transportu ile toplayıcı tübüllerde sodyum geri emilimini azaltmaktadırlar. Natriüretik peptidler ayrıca pozitif lusitropik etkiyle kalbin diastolik fonksiyonlarını ve doluş basıncını olumlu yönde etkilemekte ve kardiyomiyositlerin büyüme ve gelişmelerini de düzenlemektedirler. BNP sürekli infüzyonunda ANP ile benzer etkiler ortaya çıkardığı gösterilmesine rağmen, BNP fizyolojik durumlarda ventriküler remodeling üzerinde etkisi daha fazladır. Ayrıca sistemik vazodilatasyon yanı sıra koroner damarlarda da vazodilatasyon yapmaktadır. CNP'nin

lokal bir vazodilatör olduğu ve vasküler proliferasyonu düzenlediği tahmin edilmektedir. Sistemik etkileri oldukça azdır (ANP'nin tersine). Venöz vazodilatasyon yapar. Erken dönem kalp yetmezliğinde natriüretik peptid aktivitesi daha güçlü olduğu ilerleyen dönemlerde bu etkisinin azaldığı görölmüştür (66-69).

Natriüretik peptidler kendileri için özelleşmiş 3 reseptöre bağlanarak etki gösterirler. Bu üç resöpter natriüretik peptid reseptör A, B ve C olarak bilinmektedir. Natriüretik peptid reseptör A (NPRA) ve B (NPRB) guanilil siklaz üzerinden hücre içi cGMP (siklik guanozin mono fosfat) üretimini artırarak etki gösterir. NPRA ve NPRB vasküler endotel hücrelerinde, adrenal bezlerde ve böbrek epitel hücrelerinde bulunurken, düşük miktarlarda ventriküler miyositlerde de bulundukları gösterilmiştir. Guanilil siklaz yolunu kullanmayan Natriüretik peptid reseptör C (NPRC) bazı endopeptidazlar üzerinden natriüretik peptidlerin klerensini artırarak etki gösterir. NPRC ise temel olarak yağ dokusunda bulunmaktadır. NPRC'nin, BNP'ye afinitesi daha düşüktür. Bu yüzden BNP plazma konsantrasyonu daha yavaş değişir. Endopeptidazlar vasküler endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, böbrek epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda bulunmaktadır. Natriüretik peptidlerin az bir kısmı da böbreklerden direkt olarak atılmaktadır (66-67).

Natriüretik peptid salınımını artıran nedenler Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Table 2.7. Natriüretik Peptid Salınımını Artıran Durumlar

Kardiyak Nedenler	Sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu Miyokardiyal iskemi Miyokardiyal hipertrofi İnflamatuvar kalp hastalıkları Taşikardi (atriyal fibrilasyon, flutter...) Cor pulmonale
Ekstrakardiyak Nedenler	Renal yetmezlik, hemodializ Asitik siroz Hiperaldosteronizm, hiperkortizolizm, tiroid hormonları Subaraknoid kanama Akciğer hastalıkları (emboli, karsinom, kronik obstruktif hastalık)
Kişıye ait Nedenler	Yaş, cinsiyet, egzersiz

2.3.2 Natriüretik Peptid Tipleri

1) BNP: ilk olarak 1988 yılında domuz beyninden izole edilmesi nedeniyle brain adı verilmiş, sonraki yıllarda ise primer olarak ventriküler miyositlerde bulunduğu anlaşılmaya başlanmıştır. BNP preproBNP formunda sürekli sentezlenmekte ve depo edilmemektedir. PreproBNP, furin olarak isimlendirilen bir proteaz tarafından 108 aminoasitten oluşan proBNP ve daha sonra biyolojik olarak inaktif 76 aminoasitten oluşan NT-proBNP ve biyolojik olarak aktif 32 aminoasitten oluşan BNP formuna ayrılır. Esas olarak ventriküler miyositlerde olasılıkla perimiyokardiyal fibroblastlarda üretilseler de atriyal miyositlerde de çok miktarda BNP mRNA bulunduğu gösterilmiştir. BNP’ni yarı ömrü yaklaşık 20 dakika, NT-proBNP’nin ise 1-2 saattir. BNP düzeyi yaşla artmakta ve her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. BNP nöral endopeptidazlarla yıkılır ve pasif renal ekskresyonla böbreklerden atılır. NT-proBNP’nin hormonal etkisi yoktur. Vücuttan eliminasyonu % 20’si böbrekler yoluyla geri kalanı retiküloendotelial sistem aracılığıyla olur. Ventriküler hipertrofi gibi patolojik durumlarda BNP plazma düzeyi ANP düzeyine göre daha fazla olmaktadır. Bu durum BNP’nin ANP gibi kan basıncı homeostazında endokrin değil parakrin etkisinin olduğunu ve bu etkinin de temel olarak ventriküler kütle ile ilişkili olduğu kanısını güçlendirmektedir. Bu nedenle, BNP günümüzde ventriküler hipertrofi ve kalp yetmezliği tanısında önemli bir biyokimyasal belirleyici olarak kabul görmüştür. Aynı zamanda son yıllarda biyoteknoloji yöntemiyle üretilen BNP formu olan nesiritide akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılmaya başlanmıştır. BNP natriüretik peptid reseptör A’ya bağlanarak guanilil siklaz üzerinden hücre içi cGMP üretimini artırarak etkisini gösterir. BNP kan düzeyi yaş, ırk ve cinsiyete göre, NT-proBNP düzeyi ise yaş ve cinsiyete göre değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca kullanılan ölçüm metodları ve ayıraçlara göre de her iki hormonun kan düzeylerinin değiştiği görülmüştür. BNP’nin normal değeri 0.5-30 pg/ml (0.15-8.7 pmol/l), NT-proBNP düzeyi immunoenzimatik metod (Biomedica)’la sağlıklı bireylerde < 600 pg/ml (250 pmol/ml) olduğu saptanmıştır (66-67).

2) ANP: Atriyal miyositlerdeki sekretuar granüllerde 126 aminoasitten oluşan proANP olarak depo edilmektedir. Ventriküler miyositlerde ve böbreklerde düşük miktarda üretildikleri bilinmektedir. Atriyal basınç artışı ve duvar gerilmesi sonucu sekresyonunu takiben membran serin proteaz tarafından biyolojik olarak inaktif 98 aminoasitten oluşan NT-proANP ve biyolojik olarak aktif 28 aminoasitten oluşan alfa-ANP formlarına ayrılmaktadır. Alfa-ANP’nin yarı ömrü 3-4 dk, NT-proANP’nin yarı ömrü ise 60-120 dk

olduğu için ANP, NT-proANP'ye göre plasmada oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. ANP, NPRA'ya bağlanarak etkisini gösterir. NT-proANP plazma düzeyi pulsatil salınan alfa-ANP'ye göre daha stabildir. Ayrıca NT-proANP kronik ANP sekresyonunu daha iyi yansıtan bir formdur. Alfa-ANP ise o andaki düzeyi gösterir. NT-pro ANP orta ve uzun dönem tanı ve prognozda daha kullanışlıdır. Sağlıklı bireylerde alfa-ANP düzeyi 14.9 ± 1.2 pg/ml, NT-pro ANP (Elisa metoduyla) 1404 pmol/l ölçülmüştür (66-67).

3) CNP: İlk olarak domuz beyninden izole edilmiştir. Endotelial sistem ve vasküler endotel hücrelerinden de salgılandığı saptanmıştır. Plasma konsantrasyonu ANP ve BNP'ye göre oldukça düşüktür. TNF- α , interleukin-1, fibroblast growth faktör ve transforming growth faktör β gibi bazı büyüme faktörleri ve sitokinler CNP üretimini uyarabilmesine rağmen temel uyarının gerilme stresi olduğu bilinmektedir. Hipoksi ve doku hasarı da CNP sekresyonunu artırır. Hücrelerde preproCNP olarak depo edilmekte, 53 aminoasitten oluşan proCNP ve biyolojik olarak aktif 22 aminoasitten oluşan CNP formlarına ayrılmaktadır. Plasma konsantrasyonu ölçülemeyecek kadar düşük olduğu için vasküler tonusun düzenlenmesinde parakrin rol oynadığı ve daha çok sitokinlerin üretimini düzenlediği düşünülmektedir. Etkisini natriüretik peptid reseptör B (NPRB)' ye bağlanarak gösterir(66-67).

4) Urodilatin: ilk defa 1988 yılında insan idrarından izole edilen natriüretik peptid ailesi içine sokulan parakrin etkili bir hormondur. 32 aminoasitten oluşur. Yapısı ANP'ye benzer. ANP'le karşılaştırılınca N-terminal ucunda 4 aminoasit fazlalığı görülmüştür. Her ikiside proANP'den oluşur. Böbreğin tubuler hücresinde üretilir ve etkisini daha çok böbrekte gösterir. Bazı yazarlar urodilatin için ANP'nin renal formu olduğunu düşünmektedir. Böbrekte natriüretik ve diüretik etki gösterir (66,68).

5) Dendroaspis natriuretic peptide (DNP): Yapısal olarak ANP, BNP ve CNP'ye benzer. Dendroaspis angusticeps adlı yılan venomundan izole edilmiştir (69). Plazma ve atriyal hücrelerde bulunur. Diğer natriüretiklerle aynı etkiye sahiptir.

2.4. Kardiyak Dissenkroni

2.4.1 Tanım

Ventriküler senkronizasyon bozukluğu; kalbin koordine olmayan elektriksel aktivitesi sonucunda ventriküler segmentlerin farklı zamanlarda kasılmasıdır. Ventrikül kontraksiyonu ve relaksasyonu arasındaki asenkroni, kalp siklusu sırasında ventrikül basınçları ve volümlerinde dinamik değişikliklere yol açar. Anormal septal hareket septumun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna katkısının azalmasına neden olur (70). Pacing teknikleri ile elektriksel gecikmelerin düzeltilmesi sonucunda kontraktıl dissenkroninin olumlu yönde değiştiği ilk olarak Cazeau ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (71). Erişkinde dilate kardiyomiyopati ve sol dal bloğunda kullanılan kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT) hastaların NYHA fonksiyonel sınıfını düzelttiği, yaşam kalitesinin arttırdığı ve dekompanzasyona bağlı hastane yatışlarını ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (72). Optimal medikal tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel sınıfı III-IV, sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < % 35, sol ventrikul diyastol sonu capı > 55 mm, QRS süresi ≥ 120 veya 150 ms üzerinde olanlarda CRT tedavisinden daha iyi sonuç alındığı görülmüştür. Kalp yetersizliği tedavi kılavuzlarında tedaviye daha iyi cevap alınması için CRT'nin QRS süresi 120 ms üzerinde olanlara uygulanması gerektiği önerilmektedir (73). Çocuklarda da edinsel ve konjenital kalp hastalıklarında tek veya biventriküler CRT'nin QRS süresini kısalttığı, fonksiyonel sınıfı düzelttiği saptanmıştır (74).

2.4.2. Mekanik senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesi

Klinik olarak tedavi hedefi oluşturan mekanik senkronizasyon bozukluğu 3 seviyede gerçekleşmektedir.

a) Atrioventriküler senkronizasyon bozukluğu: Sol ventrikül doluşunu olumsuz etkiler.

Atriyoventriküler senkronizasyon bozukluğunda atriyal sistol ile erken diyastolik doluş iç içe girer, diyastolik doluş süresi kısalır, geç diyastolik mitral yetersizlik gelişir. Diyastol süresi kalp siklüsünün %40'ından kısa olması belirgin atriyoventriküler dissenkroniyi gösterir (75).

b) İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu: Aort ve pulmoner kapak açılmaları arasındaki gecikmenin 40 msn üzerinde olması olarak tanımlanır (76). Konvansiyonel Doppler ile ORS başlangıcından aort ve pulmoner akımların başlangıcına kadar olan süreler ölçülür ve aradaki zaman farkı hesaplanır.

c) intraventriküler senkronizasyon bozukluğu: Bölgesel zamansal anormallikler nedeniyle oluşur. CRT tedavisine en iyi cevap veren senkronizasyon bozukluğudur. Geniş QRS'li hastaların çoğunda mekanik senkronizasyon bozukluğu vardır. Bu bozukluğun tipik örneği sol dal bloğudur. Sol dal bloğunda interventriküler septumda erken aktivasyon ve posterolateral bölgede geç aktivasyon oluşur. Bu bölgesel olaylar ventrikül içinde kanın çalkalanmasına, enerji kaybına ve diyastol süresinin kısılmasına neden olur. İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu M-mod, doku Doppler görüntüleme, doku geriniminin (strain) hesaplanması ve üç boyutlu Doppler görüntüleme ile ölçülür. M-Mod tekniği ile parasternal kısa veya uzun ekseninde midventrikülden kesit alınır. Septal ve posterior duvar arasındaki gecikme zamanı hesaplanır. Bu gecikme 130 msn'den fazla ise intraventriküler dissenkroniyi gösterir. Bu değer KRT'nin etkinliği konusunda objektif ve subjektif iyileşme için öngördürücü değerdir (77). Doku Doppler görüntüleme apikal dört boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun ekseninde miyokard hızlar görüntülenerek elde edilir. Üç görüntüde örnek volüm bazal ve orta segmentlere konur. QRS kompleksinin başlangıcı ile tepe sistolik hızın elde edildiği yer arasındaki süre (Ts) ölçülür. Toplam 6 bazal ve 6 orta segmentten ölçülen 12 segmentin tepe sistolik hızları arasındaki zamanın standart sapması alınır. Standart sapmanın 33 msn'den fazla olması (Yu indeksi) veya septum-lateral duvar arasındaki tepe sistolik hızlar arasındaki farkın > 65 msn olması veya karşılıklı iki duvar arasındaki gecikmenin > 65 msn olması veya mid –bazal seviyeden toplam 12 segment arasındaki maksimum gecikmenin 100 msn'den uzun olması intraventriküler dissenkroniyi gösterir (78-80). Strain renkli doku Doppler ile elde edilen hız verisinin türevinden ölçülür. Strain ve strain hızı ölçümü ile aktive miyokardiyal kontraksiyon veya deformasyonun pasif translasyonel hareketten ayırt etme özelliği vardır. Mid ve bazal 12 segmentten ölçülen Aort kapanma anı ile zirve longitudinal strain arasındaki gecikme > 760 msn olması intraventriküler dissenkroniyi gösterir (81).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 1991 - Aralık 2008 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Fontan ameliyatı yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan treadmill yapabilecek hastaların ailelerine ulaşarak araştırma hakkında bilgi verildi. Araştırmaya katılmak isteyen hastaların ailelerinden izin alınarak, çalışmaya başlandı. Nöropsikomotor gelişme bozukluğu olanlar ve kalıcı pacemaker takılanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere uyan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak kardiyak üfürüm duyulması ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran ve telekardiografi (TELE), elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiografi (EKO) bulguları normal olan 27 sağlıklı çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubuna yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgi verilerek, yazılı onam belgesi alındı. Hastaların fizik muayenesi, EKO, EKG, TELE ve 24 saatlik holter monitorizasyonu incelemesi yapıldı ve kan tetkiki alındı. Bu incelemelerden sonra bisiklet ergometre yöntemi kullanılarak kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı.

Olguların boy ve vücut ağırlıkları Türk çocuklarının standartları kullanılarak değerlendirildi (82). Vücut kitle indeksi (BMI) ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü ile ve vücut yüzey alanı (BSA) Haycock formülü kullanılarak hesaplandı (8).

$$BSA (m^2) = boy^{0,3964} (cm) \times ağırlık^{0,5378} (kg) \times 0,024265$$

Boy, kilo ve BMI standart deviasyon skorları hesaplandı (83).

Hastaların çarpıntı, çabuk yorulma, göğüs ağrısı semptomları ve efor kapasiteleri hakkında bilgiler kaydedildi. Efor kapasiteleri New York Heart Association Functional Classificationa göre sınıflandırıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hastaların NYHA’a göre sınıflandırılması

SINIF	DURUM
I	Hastalık mevcut, ancak asemptomatik
II	Orta aktivitede semptomatik
III	Hafif aktivitede semptomatik
IV	İstirahatta semptomatik

Araştırma 26.01.2009 tarihinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığı onayı aldı (KA09/28).

LABARATUVAR ÖLÇÜMLERİ

3.3.1.Ekokardiografi

Olguların iki boyutlu, renkli, CW ve PW Doppler değerlendirilmesi ‘Acuson Sequoia C 256 256 (Acuson Siemens, Mountain View, California)’ cihazı ile 3 MHz probu kullanılarak yapıldı. Doku doppler çalışması ve senkroni değerlendirilmesi için ‘SONOS 7500 (Phillips, Andover, mass)’ cihazı ile 3 MHz probu kullanıldı. Cihazlarda yüklü yazılımlar üzerinden aşağıdaki parametreler kaydedildi.

- Sistemik ventrikül sistol sonu volümü (ESV,ml)
- Sistemik ventrikül diastol sonu volümü (EDV,ml)
- Atriyovenriküler kapak ölçümleri (genişlik, darlık, yetersizlik)
- Arteriyel kapak ölçümleri (genişlik, darlık, yetersizlik)
- Sistemik Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (Modifiye Simpson metoduyla)(EF, %)
- Sistemik ventrikül kitlesi (gr)
- Sistemik ventrikül çıkım yolu çapı (mm)
- Sistemik ventrikül çıkım yolu time velocity integral (TVI) ölçümü
- Sistemik atriyovenriküler kapak akım hız paternleri (erken (E, cm/sn)) ve geç (A, cm/sn) inflow hız pikleri, E deselasyon süresi (msn), A süresi (msn), E/A oranı
- M-mod metoduyla septum ve arka duvar arasındaki kasılma pikleri arasındaki fark (msn)
- Kalp hızı (KH, atım/dk)

Atım Hacmi (SV, ml)= (Sistemik ventrikül çıkım yolu çapı)² × 0,785 × TVI (84, 85)

Kardiyak Debi (CO, L/dk) =SV × Kalp hızı (atım/dk) (85)

Kardiyak İndex (CI, L/dk/m²) = CO/vücut yüzey alanı(m²) (85)

Sol atriyum volümü; dört boşluk ve 2 boşluk pozisyonunda sol atriyum alanı ölçülerek hesaplandı. LA Volüm = A₁ (m²) × A₂ (m²) × 0,85 / D (cm) (86)

Sistemik atriyoventriküler kapak yetersizliği dört boşluk pozisyonunda değerlendirildi. Regürjitan jet alanı atriyum alanına oranlandı. Regürjitan jet alanı atriyum alanının % 30'undan az ise hafif, % 30-50 arasında ise orta, > % 50 ağır olarak kabul edildi (87).

Aortik kapak yetersizliği uzun eksen ve beş boşluk pozisyonunda değerlendirildi. Aortik kapak altında ince yetmezlik akımı varsa eser, ventrikül genişlemesinin eşlik etmediği ve aortik kapak altında çıkım yolu ile sınırlanan hafif geniş akım görülürse hafif, sistemik ventrikül içine uzanan akım görülmesi ve inen aorta içinde retrograt akım bulunduğu orta, inen aorta içinde holodiastolik retrograt akım görülmesi ve sistemik ventrikül içini tamamen dolduran akım görüldüğünde ağır kapak yetersizliği olarak kaydedildi (88).

'SONOS 7500 (Phillips, Andover, mass) ' cihazı ile 3 MHz probu kullanılarak EKG monitorizasyonu altında doku doppler çalışması ve senkroni çalışması yapılarak daha önce belirlenmiş olan standartlara göre aşağıdaki parametreler kaydedildi (89-91).

- Sistol sırasında miyokardiyal hız (S_m,cm/sn)
- Erken diastolde miyokardiyal hız (E_m,cm/sn)
- Geç diastolde miyokardiyal hız (A_m,cm/sn)
- Ejeksiyon süresi (ET, msn)
- Izovolemik relaksasyon zamanı (IRT, msn)
- Izovolemik kontraksiyon zamanı (ICT, msn)
- Izovolemik akselerasyon (IVA, m/sn²)
- ORS başlangıcından S_m pikine kadar olan süre (msn)

- ORS başlangıcından S_m başlangıcına kadar olan süre, (msn)
- ORS başlangıcından E_m pikine kadar olan süre, (msn)

Doku Doppler çalışması apikal dört boşluk pozisyonunda bazal segmentlerde yapıldı.

$MPI = ICT + IRT / ET$ (msn) hesaplandı (92). Senkroni çalışması dört boşluk, 2 boşluk ve uzun eksende karşılıklı 2 duvarın (septum ve lateral duvar) bazal ve mid seviyesi olmak üzere toplam 12 segment üzerinde yapıldı. ORS başlangıcından S_m pikine kadar olan süreler ölçüldü. Ölçülen 12 değerın standart deviasyonu alındı. Elde edilen değer Yu indeksine göre değerlendirildi (>33 msn senkroni bozukluğu) (80,91).

Sol atriyum volümü, EDV, ESV, kitle vücut yüzey alanına^{1/3}, SV BSA'ya göre indekslendi (93).

Teleradyografi

Alınan standart TELE görüntüleri kardiyotorasik oran, akciğer alanlarının havalanması, diyafragma paralizisi açısından değerlendirildi.

Elektrokardiografi

'HP pagewriter 200 CE, Germany' cihazı ile 25 mm/sn hızda ve 10 mm/mV amplitüdünde alınan 12 derivasyonlu elektrokardiyografik kayıtlardan ritimi değerlendirildi. PR süresi, QRS süresi ve Bazzet formülüne ($QTc = QT / \sqrt{R-R} \times 100$) göre hıza göre standardize edilen QTc intervali hesaplandı.

Holter Elektrokardiografi

Üç kanallı holter 'Delmar Reynolds Medical, Irvine, California, USA ' cihazı ile 24 saatlik holter kayıtları alındı. Kayıtlar kalp hızı, ritim bozukluğu ve atriyoventriküler blok yönünden değerlendirildi.

NT- ProBNP Düzeyi

Etilendiamintetraasetik asit (EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri, örneğin alınmasından hemen sonra otomatik enzim immunoassey yöntemiyle (Elecsys 2010; Roche Diagnostics) NT – proBNP düzeyi belirlendi.

Solunum Fonksiyon Testi

‘Sensor Medics V-Max spectra 229, Bilthoven, the Netherlands’ cihazı ile egzersiz testi öncesi her olguya solunum fonksiyon testi yapılarak FEV1; FEV1 %, FVC, FEV1/ FEVC, prediktif FEV1 ve MVV değerleri elde edildi.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

Bisiklet ergometri cihazı (Ergo-metrics 900, SensorMedics) ile Hans Rudolph (mouthbreathing face mask 7930 series) maske kullanılarak KPET testi yapıldı. Artan ramp protokolüne göre test; 3 dakika dinlenme periyodu, 3 dakika ısınma periyodu (0 Watt ve pedal hızı 60 rpm olacak şekilde) ve dakikalık 10-20 Watt artacak şekilde, hastanın toleransına göre, iş yükünü artırarak maksimum kalp hızı hedeflenerek test yapıldı. Yorgunluk, bacak ağrısı, göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetinde test sonlandırıldı. Bu sırada bulgular egzersiz sırasında otomatik olarak kaydedildi (Desktop Diagnostics /CPX; Medical Graphics Corporation, St Paul, MI, USA). Her olgunun EKG, tansiyon arteriyel değerleri ve oksijen saturasyonu test süresince monitorize edildi. VO₂, VCO₂, kalp hızı, dakika ventilasyon (VE) ve VE/VCO₂ değerleri kaydedildi. VAT değeri two-slope metoduyla tespit edildi (59). Hastaların yaşı için pik VO₂ değerleri hesaplandı (94). Ayrıca solunum rezervi, kronotropik index ve pik oksijen pulse hesaplanması için sırasıyla aşağıdaki formüller kullanıldı. VO₂, VCO₂ BSA’ya göre indekslendi.

Solunum Rezervi= Maksimum istemli solunum sayısı (MVV) - Dakika solunum sayısı (VE) (54)

Kronotropik İndex = (pik kalp hızı – bazal kalp hızı) / (predikted pik kalp hızı – bazal kalp hızı) (95)

Pik oksijen pulse= pik VO₂ /kalp hızı (96)

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Sonuçların istatistiksel analizi için ‘SPSS-11 Version for Windows’ istatistik programı kullanıldı. Kontrol ve hasta grubunun karşılaştırılmasında kategorik veriler için ‘Ki-Kare Testi’, ölçümle belirtilen veriler için normal dağılım özelliğine sahip olanlarda ‘Student-T testi’, olmayanlarda mann-Whitney-U Testi’ kullanılmıştır. Hasta grubunda indeksler, proBNP ile diğer sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler ‘Pearson ve Spearman Runk Korelasyon Testleri’ kullanılarak yapıldı. Ayrıca proBNP için kontrol ve hasta grubunu ayırt edebilen değerleri tespit edebilmek amacıyla ROC analizi uygulanmıştır. Tanımlayıcı

değerler olarak kategorik verilerde frekans ve % , sürekli verilerde aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma değerleri verilmiştir. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 1991 – Aralık 2008 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Fontan ameliyatı yapılmış hastalar tarandı ve 74 adet hasta kaydı bulundu. Dosyaları incelendi. 74 hastanın 15’ü perioperative dönemde, 1’i 1 yıl sonra Fontan dolaşımının iyi çalışmaması nedeniyle fenestrasyon ameliyatına alındığında kaybedildi. Fontan dolaşımı 6 hastada ekstrakardiyak konduit, 68 hastada intraatriyal lateral tünel ile sağlandı. Fontan dolaşımının çalışmaması nedeniyle 5 Fontan dolaşımı take-down yapıldı. Bir hastada lateral tünel total cava pulmoner anastomoza çevrildi, hasta perioperative kaybedildi. Fenestrasyon işlemi 7 hastaya uygulandı. Hastalarda erken dönemde 17’inde (% 23) supraventriküler taşikardi gelişti. Kalıcı pil 3 hastaya yerleştirildi. Yaşayan hastaların adres ve telefon kayıtları incelendi. Onaltı hastaya telefon ve adres kayıtları eksikliğinden dolayı ulaşılamadı, 6 hastanın izlemde öldüğü (ani, trafik kazası, vücutta şişkinlik oluştuğu...) öğrenildi. İki hasta yaşının küçük olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Treadmill yapabilecek hastaların ailelerine araştırma hakkında bilgi verildi. Araştırmaya katılmak isteyen hastaların ailelerinden izin alınarak, çalışmaya başlandı. Bir hasta kontrole gelmek istemediğini belirtti. Nöropsikomotor gelişme bozukluğu olanlar ve kalıcı pacemaker takılanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kriterlere uyan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak kardiyak üfürüm duyulması ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran ve TELE, EKG ve EKO bulguları normal olan 27 sağlıklı çocuk alındı.

Araştırmaya katılan hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzer özellik göstermekteydi ($p>0.05$). Fontan grubunun boy, kilo ve BMI z skorları kontrol grubuna

göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n= 28)	Kontrol (n=27)	P
Yaş	12.8 ± 4.36	12.5 ± 3.76	0.326
Cinsiyet(K/E Oranı)	11/17	12/15	0.698
Boy	143.02 ± 18.26	152.14 ± 17.94	0.919
Boy z skoru	-0.94 ± 1.2*	0,47 ± 0,96	0.0001
Kilo	39.08 ± 17.53	48.26 ± 18.58	0.488
Kilo z skoru	-0.59 ± 1.15*	0,49 ± 1.25	0.001
BSA	1.23 ± 0.34	1.41 ± 0.36	0.056
BMI	18.19 ± 3.51	19.98 ± 4	0.085
BMI z skoru	-0.37 ± 1.22*	0,36 ± 1.12	0.026

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Fontan grubunun ameliyat yaşı ortalama 5.6±3.06 yaş (1.9 -14 yaş, ortanca 5.35), izlem süresi ortalama 6.85±3.67 yıl (1.8±14.8 yıl, ortanca 5.75 yıl) idi. Hastaların şikayetleri sorgulandığında 4'ünde (% 14.3) çarpıntı, 5'inde (%17.9) çabuk yorulma, 4'ünde (% 14.3) çarpıntı ve çabuk yorulma mevcuttu. Geri kalan hastaların ise şikayeti yoktu (% 53.6).

NYHA'a göre hastalar sınıflandırıldığında 23 hasta klas I, 4 hasta klas II, 1 hasta klas III idi. Klas I olan hastaların 13'ü sadece asetil salisilik asit, 2'si asetil salisilik asit ve ACE inhibitörü, 5'i ACE inhibitörü, furosemid, ve asetil salisilik asit, 2'si ACE inhibitörü, furosemid, sipiranolakton ve asetil salisilik asit, 1'i amiadoron, asetil salisilik asit, furosemid, ve ACE inhibitörü, Klas II olan hastaların 2'si asetil salisilik asit, 1'i ACE

inhibitörü, furosemid, sipiranolakton ve asetil salisilik asit, 1'i sodyum warfarin, asetil salisilik asit ve ACE inhibitörü, Klas III olan hasta beta bloker (dideral), ACE inhibitörü, furosemid, sipiranolakton ve asetil salisilik asit kullanıyordu. Klas III olan hastanın intratriyal tünel tıkanıklığı mevcuttu. Bu nedenle ameliyata alınan hasta ameliyat sonrası kaybedildi.

Hastaların büyük çoğunluğunu triküspit atrezili grup oluşturdu (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Fontan grubunun kalp anomalisi tipi

TANI GRUBU	SAYI
Triküspit Atrezisi (TA) veya ağır hipoplazisi, Sağ Ventrikül Hipoplazisi (RVH), Ventriküler Septal Defekt (VSD) , Atriyal Septal Defekt (ASD), Pulmoner Stenoz (PS) veya Pulmoner Atrezi (PA)	20
Sağ Atriyal İzomerizm, Total Anormal Hepatik Venöz Bağlantı, IVC'nin İnfracavistik Segment Yokluğu, PA, Ventriküloarteriyel (VA) Diskordans, VSD	1
Aortik Outlet Sağ Ventrikül, PA, RVH, Triküspit Kapak Hipoplazisi, VSD	1
Sağ Atriyal İzomerizm, Komplet Atriyoventriküler Septal Defekt (CAVSD, sağ ventrikül dominansı),Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül (DORV), Total Anormal Venöz Dönüş Anomalisi (TAPVC), ASD, Sağ Anterior Aorta	1
İntakt septumlu PA, RVH, TKH	1
Dekstrokardi, DORV, CAVSD, Sol anterior aorta, PS	1
Çift Girimli Sol Ventrikül (DİLV), Çift Çıkımlı Sol Ventrikül (DOLV), RVH, TKH, VSD, PS, Mitral straddling	1
Dekstrokardi, VA diskordans, Sol ventrikül hipoplazisi, Mitral Kapak Hipoplazisi, VSD,PS	1
AV diskordans, DORV, Sol anterior aorta, VSD, PS	1

Fontan dolaşımı yapılmadan önce 1 hastaya pulmoner banding, 5 hastaya şant, 9 hastaya Bidirectional Kava Pulmoner bağlantı (BCPC), 1 hastaya sağ ventrikül çıkım yolu ve VSD genişletilmesi ameliyatları yapıldı. Hastaların 21'ine intraatriyal lateral tünel, 5'ine intraatriyal lateral tünel ve fenestrasyon, 1'ine ekstrakardiyak konduit, 1'ine shelligh yama ile atriyal tünel oluşturularak fontan dolaşımı sağlandı. Fenestrasyon oluşturulan hastaların 4'ünde izlemde satürasyon düşüklüğü gelişmesi üzerine fenestrasyonları ameliyatla kapatıldı. Bir hastanın fenestrasyonu kontrole gelmediği için kapatılmamıştı. Bu hastanın satürasyonu % 89 idi.

Fontan ameliyatı sonrası 3 hastanın akciğer enfeksiyonu, 2 hastanın aritmi, 1 hastanın perikardiyal efüzyon, 4 hastanın fenestrasyon kapatılması ve 1 hastanın şilotoraks nedeniyle hastaneye yatma öyküsü mevcuttu.

Geç dönemde 2 hastada supraventriküler taşikardi (SVT), 1 hastada hepatit A sonrası PLE geliştiği saptandı. SVT gelişen hastalardan biri başka bir merkezde izlenmiş, 3 ay antiaritmik ilaç kullanmıştı. Diğer hasta ise kliniğimizde izlenmekte olup, 1 yıldır antiaritmik ilaç kullanmaktadır. Bu hastanın ilaç kullandığı sürece SVT tekrarı olmadı. PLE gelişen hastanın sipiranolakton, ACE inhibitörü ve furosemid tedavisiyle PLE'si düzeldi.

Fontan grubunun bazal EKG kaydı incelendiğinde ritmin 24'ünde sinüs, 1'inde nodal ve 4'ünde atriyal kaynaklı olduğu görüldü.

Holter kayıtlarında hastaların kalp hızlarını en düşük 58.82 ± 11.19 , en yüksek 135.29 ± 15.37 atım/dk arasında seyrettiği, 2 hastada nadir ventriküler erken atım, 6 hastada nadir ventriküler ve atriyal erken atım, 6 hastada nadir atriyal erken atım olduğu görüldü.

Hasta ve kontrol grubu arasında kardiyotorasik oran (KTO), PR süresi, kalp hızı, QTc süresi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) Fontan grubunun istirahat oksijen satürasyonu anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Hasta ve kontrol grubunun Tele, EKG, ProBNP ve Pulse Oksijen Satürasyon Bulguları

	Hasta	Kontrol	P
KTO	0.46 ± 0.06	0.44 ± 0.04	0.285
HIZ (atım/dk)	76.45 ± 14.13	75.82 ± 10.53	0.851
QTc (msn)	405.75 ± 35.27	390.59 ± 23.11	0.066
PR süresi (msn)	125.19 ± 36.62	110.37 ± 18.70	0.067
QRS süresi (msn)	90 ± 11.55	88.15 ± 11.45	0.553
İstirahat Oksijen Satürasyonu (%)	$93.04 \pm 3.31^*$	97.59 ± 0.57	0.0001

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

EKOKARDİOGRAFİK BULGULAR

Hasta grubunda önemli sistemik kapak ve aort kapağı yetersizlikleri görülmedi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Hasta grubunun sistemik kapak ve aort kapağı yetersizlikleri

Dominant Ventrikül				
			Sol Ventrikül	Sağ Ventrikül
Sistemik Kapak Yetersizliği	Mitral	Minimal veya önemsiz	11 (%47.8)	
		Hafif	12 (%52.2)	
	Triküspit	Minimal veya önemsiz		2 (%40)
		Hafif		3 (%60)
Aort Yetersizliği		Minimal veya önemsiz	21(%91.3)	4 (%80)
		Hafif	2 (%8.7)	1 (%20)

Hasta ve kontrol grubunun standart ekokardiografik yöntemle elde edilen bulguları karşılaştırıldı. Hasta grubunda sol ventrikül kitle, kitle/volüm oranı, sol atriyum volümü anlamlı olarak yüksek, stroke volüm, CO ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Standart Ekokardiografik Bulgular

	Hasta	Kontrol	P
Sistemik ventrikül EF (%)	64.06 $\pm$ 7.42	66.85 $\pm$ 5.75	0.126
Sistemik ventrikül Endiastolik volüm (ml)	45.27 $\pm$ 7.42	53.52 $\pm$ 9.38	0.057
Sistemik ventrikül Endsistolik volüm (ml)	16.71 $\pm$ 8.65	17.80 $\pm$ 4.57	0.564

SV (ml)	46.62 ± 10.52*	53.31 ± 11.71	0.030
CO (lt/dk)	3.59 ± 0.83*	4.11± 0.84	0.024
CI (lt/dk/m ²)	3.08 ± 0.99	3.03 ± 0.73	0.836
Sistemik ventrikül kitle (gr/m ²)	92.41 ± 41.15*	64.50 ± 10.19	0.001
Sistemik ventrikül kitle /volüm oranı(gr/ml)	2.36 ± 1.00*	1.24 ± 0.26	0.0001
Sol atriyum volüm (ml)	22. 27 ± 7.11*	18.45± 3.93	0.017

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Sistemik kapak E hızı ve E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştü (p<0.05) (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. Sistemik Kapak PW Doppler sonuçları

	Hasta	Kontrol	P
Sistemik Kapak E hızı (cm/sn)	63.74 ± 15.96*	98 ± 19.71	0.0001
Sistemik Kapak A hızı(cm/sn)	48.26± 17.13	51.04± 10.05	0.477
Sistemik Kapak E/A Oranı	1.45 ± 0.53*	1.97 ± 0.39	0.0001
E/Em oranı	5.51 ± 2.33	5.01 ± 1.06	0.314
IRT (msn)	86.45 ± 24.54*	75.46 ± 9.36	0.042
ICT (msn)	78.57 ± 31.6	72.35 ± 10.97	0.353
MPI	0.56 ± 0.21*	0.46 ± 0.04	0.023

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Stroke volüm ile satürasyon, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LV bazal Sm, LV bazal Sm süresi, EF, enddistolik volüm arasında pozitif yönde (sırasıyla; p=0.019 r=0.32, p=0.001 r=0.45, p=0.014 r=0.33, p=0.009 r=0.35, p=0.008 r=0.36, p=0.037 r=0.28, p=0.037 r=0.28) ilişki saptandı.

CO ile satürasyon, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LV bazal Em, LV bazal Sm, enddistolik volüm, sol atriyum volümü arasında pozitif yönde (sırasıyla; p=0.004 r=0.39, p=0.001 r=0.43, p=0.033 r=0.29, p=0.007 r=0.36, p=0.0001 r=0.47, p=0.024 r=0.30, p=0.047 r=0.27) ilişki saptandı.

CI ile enddistolik volüm, endsistolik volüm, sol atriyum volümü arasında pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.004$ $r=0.38$, $p=0.010$ $r=0.35$, $p=0.010$ $r=0.35$) ilişki saptandı.

Kitle/Volüm oranı ile sistemik kapak pulse E, satürasyon, LV bazal *Em*, LV bazal *Sm*, LV bazal *Sm* süresi, E/A oranı ile (-) yönde (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=-0.47$, $p=0.001$ $r=-0.44$, $p=0.0001$ $r=-0.51$, $p=0.001$ $r=-0.45$, $p=0.0001$ $r=-0.47$, $p=0.019$ $r=-0.32$), pulse IRT, sistemik kapak pulse MPI, ameliyat yaşı, LV bazal ICT süresi, LV bazal MPI, Septum bazal MPI, RV bazal MPI, PR süresi, sol atriyum volüm (+) yönde (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=0.49$, $p=0.035$ $r=0.29$, $p=0.004$ $r=0.53$, $p=0.0001$ $r=0.58$, $p=0.0001$ $r=0.56$, $p=0.003$ $r=0.40$, $p=0.0001$ $r=0.48$, $p=0.016$ $r=0.33$, $p=0.015$ $r=0.33$) ilişki saptandı.

DOKU DOPPLER BULGULARI

Hasta grubunda doku doppler hızları kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bazal segmentlerde *Em*, *Sm* düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı idi. İzovolemik kasılma ve gevşeme zamanı hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak uzundu ($p<0.05$) (Tablo 3.8).

Miyokardiyal performans indeksi (MPI= Tei indeksi) sol ventrikül, sağ ventrikül ve septum bazal segmentlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin artmıştı. Bu fark hipoplazik ventrikülde daha belirgindi ($p<0.05$).

Hasta grubunun diastolik fonksiyonları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında E hızı, E/A oranı düşük, isovolemik relaksasyon zamanının anlamlı olarak uzun olduğu görüldü. A süresi hasta grubunda kontrol grubuna göre uzun olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.064$) (Tablo 3.9).

M mod ve doku doppler (Yu indeksi) yöntemiyle elde edilen senkronizasyon ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 3.10).

Tablo 3.8. Hasta ve Kontrol Grubunun Doku Doppler Bulguları

		Hasta	Kontrol	P
LV	Em hızı (cm/sn)	12.89 ± 3.82*	19.89 ± 2.48	0.0001
	Am hızı (cm/sn)	7.48 ± 2.49	8.16 ± 2.19	0.293
	Sm hızı (cm/sn)	7.06 ± 1.45*	10.85 ± 2.19	0.0001
	Sm süresi (msn)	262.59 ± 21.9*	291.67 ± 19.9	0.0001
	IVC (cm/sn)	7.81 ± 2.93	7.65 ± 2.11	0.812
	IVA (m/sn ²)	30 ± 9.5*	22.59 ± 5.26	0.001
	ICT (cm/sn)	59.26 ± 14.32*	45 ± 7.34	0.0001
	IRT (cm/sn)	67.6 ± 15.89*	53.51 ± 10.17	0.0001
	MPİ	0.58 ± 0.11*	0.37 ± 0.46	0.0001
SEPTUM	Em hızı (cm/sn)	6.71 ± 2.39*	14.9 ± 1.8	0.0001
	Am hızı (cm/sn)	6.06 ± 2.19	6.77 ± 1.66	0.186
	Sm hızı (cm/sn)	4.86 ± 1.2*	8.44 ± 1.14	0.0001
	Sm süresi (msn)	256.67 ± 25.72*	287.96 ± 19.33	0.0001
	IVC (cm/sn)	9.068 ± 13.6	6.07 ± 1.37	0.262
	IVA (m/sn ²)	32.22 ± 8.80*	20.74 ± 5.31	0.0001
	ICT (cm/sn)	64.63 ± 15.44*	42.59 ± 8.81	0.0001
	IRT (cm/sn)	75 ± 20*	52.96 ± 6.83	0.0001
	MPİ	0.63 ± 0.14*	0.36 ± 0.04	0.0001
RV	Em hızı (cm/sn)	5.18 ± 1.89*	16.92 ± 2.24	0.0001
	Am hızı (cm/sn)	5.2 ± 2.3*	9.27 ± 2.45	0.0001
	Sm hızı (cm/sn)	4.53 ± 1.38*	13.84 ± 2.35	0.0001
	Sm süresi (msn)	242.04 ± 41.63*	277.59 ± 22.25	0.0001
	IVC (cm/sn)	6.26 ± 2.54*	10.3 ± 1.63	0.0001
	IVA (m/sn ²)	27.96 ± 8.69	28.9 ± 6.4	0.658

	ICT (cm/sn)	62.59± 17.67*	53.52 ± 8.41	0.020
	IRT(cm/sn)	76.85 ± 18.72*	42.96 ± 13.1	0.0001
	MPI	0.69± 0.14*	0.38 ± 0.05	0.0001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Tablo 3.9. Hasta ve Kontrol Grubunun Diastolik Fonksiyon Bulguları

	Hasta	Kontrol	P
E hızı (cm/sn)	63.74 ± 15.96*	98 ± 19.71	0.0001
A hızı(cm/sn)	48.26± 17.13	51.04± 10.05	0.477
E deselerasyon süresi (msn)	122.15 ± 28.65	121.63± 19.46	0.938
A süresi (msn)	126.07 ± 32.38	112.26 ± 19.74	0.064
E/A Oranı	1.45 ± 0.53*	1.97 ± 0.39	0.000
E/Em oranı	5.51 ± 2.33	5.01 ± 1.06	0.314
IRT (msn)	86.45 ± 24.54*	75.46 ± 9.36	0.042
MPI	0.56 ± 0.21*	0.46 ± 0.04	0.023

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Tablo 3.10. Hasta ve Kontrol Grubunun Senkroni Bulguları

	Hasta	Kontrol	P
Sistolik Dissenkroni İndeksi	16.37 ± 5.51*	9.24 ± 3.47	0.0001
Diastolik Dissenkroni İndeksi	22.50 ± 9.14*	10.27 ± 3.36	0.0001
M mod Dissenkroni Ölçümü	89.19 ± 20.88*	58.52 ± 11.23	0.0001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

LV bazal Sm ile EF, stroke volüm, CO, pulse oksijen saturasyonu ile arasında pozitif yönde (sırasıyla; p=0.038 r=0.28, p=0.009 r=0.35, p=0.0001 r=0.47, p=0.0001 r=0.61),

kitle/volüm oranı, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü, pulse MPI, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI ile arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.001$ $r=-0.45$, $p=0.0001$ $r=-0.57$, $p=0.001$ $r=-0.46$, $p=0.001$ $r=-0.54$, $p=0.031$ $r=-0.30$, $p=0.0001$ $r=-0.63$, $p=0.0001$ $r=-0.58$, $p=0.0001$ $r=-0.48$) korelasyon vardı.

LV *Em* ile kitle/volüm oranı, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü, pulse IRT, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI ile arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=-0.51$, $p=0.0001$ $r=-0.69$, $p=0.0001$ $r=-0.59$, $p=0.0001$ $r=-0.51$, $p=0.010$ $r=-0.37$, $p=0.0001$ $r=-0.63$, $p=0.0001$ $r=-0.65$, $p=0.0001$ $r=-0.59$), enddiastolik volüm, pulse oksijen satürasyonu, CO ile arasında pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.008$ $r=0.36$, $p=0.0001$ $r=0.64$, $p=0.007$ $r=0.36$) korelasyon vardı.

Septum bazal *Em* ile satürasyon arasında pozitif yönde ($p=0.0001$ $r=0.65$), pulse MPI, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI, kitle/volüm oranı, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.012$ $r=-0.34$, $p=0.0001$ $r=-0.70$, $p=0.0001$ $r=-0.76$, $p=0.0001$ $r=-0.78$, $p=0.0001$ $r=-0.56$, $p=0.0001$ $r=-0.66$, $p=0.0001$ $r=-0.78$, $p=0.0001$ $r=-0.64$) korelasyon vardı.

Septum bazal *Sm* pulse oksijen satürasyonu EF, CO, ile arasında pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=0.68$, $p=0.045$ $r=0.27$, $p=0.009$ $r=0.35$), pulse MPI, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI kitle/volüm oranı, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü ile arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.049$ $r=-0.27$, $p=0.0001$ $r=-0.71$, $p=0.0001$ $r=-0.72$, $p=0.0001$ $r=-0.69$, $p=0.0001$ $r=-0.53$, $p=0.0001$ $r=-0.66$, $p=0.0001$ $r=-0.66$, $p=0.0001$ $r=-0.54$) korelasyon vardı.

RV bazal *Em* ile satürasyon arasında pozitif yönde ($p=0.0001$ $r=0.61$), pulse IRT, pulse MPI, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI, kitle/volüm oranı, sol atriyum volümü, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü, CO arasında (-) yönde ($p=0.020$ $r=-0.34$, $p=0.005$ $r=-0.38$, $p=0.0001$ $r=-0.72$, $p=0.0001$ $r=-0.76$, $p=0.0001$ $r=-0.86$, $p=0.0001$ $r=-0.57$, $p=0.029$ $r=-0.30$, $p=0.000$ $r=-0.65$, $p=0.0001$ $r=-0.66$, $p=0.0001$ $r=-0.66$, $p=0.037$ $r=-0.29$) korelasyon vardı.

RV bazal Sm pulse oksijen satürasyonu EF, CO, ile arasında pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.000$ $r=0.64$, $p=0.026$ $r=0.30$, $p=0.009$ $r=0.35$), pulse MPI, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI kitle/volüm oranı, sol atriyum volümü, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü ile arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.006$ $r=-0.37$, $p=0.0001$ $r=-0.75$, $p=0.0001$ $r=-0.78$, $p=0.0001$ $r=-0.82$, $p=0.0001$ $r=-0.55$, $p=0.028$ $r=-0.30$, $p=0.0001$ $r=-0.66$, $p=0.0001$ $r=-0.65$, $p=0.0001$ $r=-0.64$) korelasyon vardı.

E/A oranı ile LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI ile (-) yönde (sırasıyla; $p=0.001$ $r=-0.45$, $p=0.003$ $r=-0.40$, $p=0.0001$ $r=-0.46$) ilişki saptandı.

E/Em ile sistemik ventrikül EDV, sistemik ventrikül ESV ile (-) yönde (sırasıyla; $p=0.003$ $r=-0.40$, $p=0.003$ $r=-0.40$) ilişki saptandı.

Pulse MPI ile LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI, PR süresi arasında (+) yönde (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=0.47$, $p=0.039$ $r=0.28$, $p=0.005$ $r=0.37$, $p=0.003$ $r=0.40$) ilişki saptandı.

E deselerasyon zamanı ile A süresi, yaş arasında (+) yönde (sırasıyla; $p=0.034$ $r=0.29$, $p=0.014$ $r=0.33$) ilişki saptandı.

Sistolik dissenkroni indeksi ile kitle/volüm oranı, pulse MPI, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI (sırasıyla; $p=0.002$ $r=0.42$, $p=0.004$ $r=0.39$, $p=0.0001$ $r=0.60$, $p=0.0001$ $r=0.61$, $p=0.0001$ $r=0.63$), E arasında (-) yönde ($p=0.0001$ $r=-0.59$) ilişki saptandı.

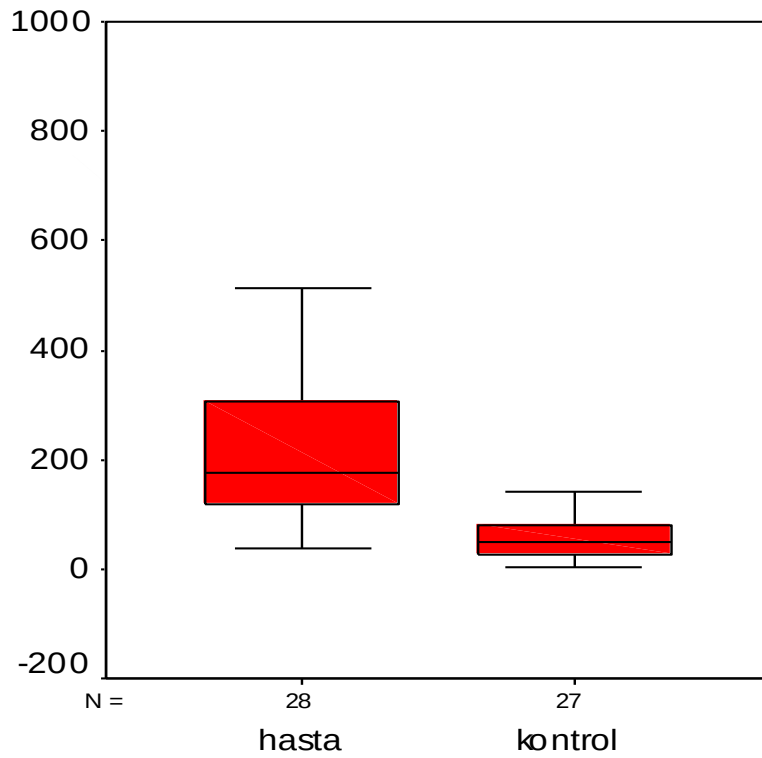
Diastolik dissenkroni indeksi ile kitle/volüm oranı, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI, (+) yönde (sırasıyla; $p=0.002$ $r=0.42$, $p=0.0001$ $r=0.55$, $p=0.0001$ $r=0.64$, $p=0.0001$ $r=0.55$), E, E/A oranı arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=-0.49$, $p=0.006$ $r=-0.32$) ilişki saptandı.

M Mod dissenkroni ölçümü ile kitle/volüm oranı, LV bazal MPI, septum bazal MPI, RV bazal MPI, A süresi, sistolik Yu indeksi, diastolik Yu indeksi (+) yönde (sırasıyla;

p=0.0001 r=0.49, p=0.0001 r=0.48, p=0.0001 r=0.57, p=0.0001 r=0.57, p=0.004 r=0.39, p=0.017 r=0.33, p=0.027 r=0.31), E, E/A oranı arasında (-) yönde (sırasıyla; p=0.001 r=-0.45, p=0.018 r=-0.32) ilişki saptandı.

NT-PROBNP SONUÇLARI

NT-proBNP düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubunda düzeyi 258.94 ± 224.74 pg/ml, kontrol grubunda 60.51 ± 38.79 pg/ml (p=0.0001) idi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Hasta ve Kontrol grubu NT-proBNP düzeyi

NT-proBNP düzeyi ile kitle/volüm oranı, sol atriyum volümü, triküspit kapak yetersizliği, mitral kapak yetersizliği arasında pozitif yönde (sırasıyla; p=0.001 r=0.46, p=0.007 r=0.36, p=0.0001 r=0.79, p=0.031 r=0.24), sistemik ventrikül EDV, sistemik ventrikül

ESV, stroke volüm, CO arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.006$ $r=-0.36$, $p=0.015$ $r=-0.33$, $p=0.041$ $r=-0.28$, $p=0.023$ $r=-0.31$) korelasyon olduğu saptandı.

NT-proBNP düzeyi ile dissenkroni indeksleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu görüldü. (Tablo 3.11). Ayrıca bazal segmentlerden elde edilen MPI değerleriyle de pozitif yönde kuvvetli ilişki olduğu görüldü (Tablo 3.11).

Tablo 3.11. NT- proBNP ile senkroni, MPI arasındaki korelasyon ilişkisi

NT-proBNP Düzeyi		
	r	p
Sistolik Dissenkroni İndeksi (msn)	0.44	0.001
Diastolik Dissenkroni İndeksi (msn)	0.37	0.007
M-Mod Sistolik Dissenkroni Ölçümü (msn)	0.62	0.0001
MPI (LV)	0.58	0.0001
MPI(Septum)	0.60	0.0001
MPI(RV)	0.55	0.0001

SOLUNUM FONKSİYON VE EGZERSİZ TESTİ BULGULARI

Fontan grubunda FVC, FEV₁ ve MVV kontrol grubuna göre düşük bulundu. Egzersiz sırasında maksimum ve anaerobik eşikteki iş yükü, maksimum kalp hızı, kronotropik indeks, maksimum oksijen kullanımı ve maksimum CO₂ üretiminin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Solunum fonksiyon testlerinden FVC, FVC (%), FEV₁, FEV₁ (%) ile NT-proBNP düzeyi arasında (-) yönde korelasyon vardı (sırasıyla; $p=0.023$ $r=-0.32$, $p=0.001$ $r=-0.45$, $p=0.026$ $r=-0.32$, $p=0.001$ $r=-0.46$). CO, SV ile FVC, FVC (%), FEV₁, FEV₁ (%) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.001$ $r=0.44$, $p=0.0001$ $r=0.49$, $p=0.002$ $r=0.43$, $p=0.0001$ $r=0.48$). SV ile FVC, FVC (%), FEV₁, FEV₁ (%) arasında da pozitif yönde korelasyon vardı ($p=0.0001$ $r=0.62$, $p=0.0001$ $r=0.59$, $p=0.0001$ $r=0.62$, $p=0.0001$ $r=0.59$). Kardiyak indeks ile FVC, FEV₁ ile arasında (-) yönde korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla; $p=0.005$ $r=-0.39$, $p=0.005$ $r=-0.40$).

NT-proBNP düzeyi ile MVV, kronotropik indeks ile arasında (-) yönde ilişki olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.007$ $r=-0.36$, $p=0.0001$ $r=-0.63$). CO ile bazal oksijen satürasyonu, maksimum oksijen satürasyonu, MVV, maksimum iş yükü, maksimum CO₂ üretimi, maksimum kalp hızı, maksimum kalp hızı (%), kronotropik indeks, maksimum solunum rezervi, maksimum oksijen pulse, anaerobik eşikteki (VAT) iş yükü, solunum rezervi arasında pozitif yönde, VAT VE/VCO₂, VAT VE/VO₂, pik VE/VCO₂ ile arasında (-) yönde korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.006$ $r=0.37$, $p=0.005$ $r=0.38$, $p=0.011$ $r=0.35$, $p=0.003$ $r=0.41$, $p=0.029$ $r=0.30$, $p=0.006$ $r=0.37$, $p=0.004$ $r=0.39$, $p=0.008$ $r=0.36$,

$p=0.020$ $r=0.32$, $p=0.034$ $r=0.29$, $p=0.014$ $r=0.33$, $p=0.014$ $r=0.33$, $p=0.002$ $r=-0.42$, $p=0.003$ $r=-0.40$, $p=0.002$ $r=-0.42$).

Kronotropik indeks ile maksimum VO_2 , sistemik ventrikül EDV, bazal oksijen satürasyonu, SV, CO arasında pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.007$ $r=0.36$, $p=0.005$ $r=0.38$, $p=0.0001$ $r=0.55$, $p=0.020$ $r=0.32$, $p=0.008$ $r=0.36$), pulse MPI, LV MPI, septum MPI, RV MPI, kitle/volüm oranı, sol atriyum volümü, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod dissenkroni ölçümü arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.009$ $r=-0.35$, $p=0.0001$ $r=-0.72$, $p=0.0001$ $r=-0.73$, $p=0.0001$ $r=-0.77$, $p=0.0001$ $r=-0.60$, $p=0.020$ $r=-0.32$, $p=0.0001$ $r=-0.59$, $p=0.0001$ $r=-0.56$, $p=0.0001$ $r=-0.59$) korelasyon vardı.

Solunum rezervi ile SV, CO arasında pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.005$ $r=0.38$, $p=0.020$ $r=0.32$) korelasyon saptandı.

Maksimum O_2 ile LV MPI, septum MPI, RV MPI, kitle/volüm oranı, diastolik dissenkroni indeksi arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.014$ $r=-0.33$, $p=0.002$ $r=-0.42$, $p=0.009$ $r=-0.36$, $p=0.046$ $r=-0.28$, $p=0.001$ $r=-0.46$) CI arasında (+) yönde ($p=0.026$ $r=-0.30$) korelasyon vardı.

Fontan grubunda ameliyat sonrası izlem süresi ile maksimum O_2 , maksimum O_2 (%), maksimum CO_2 tüketimi tüketimi arasında (-) korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.024$ $r=-0.43$, $p=0.028$ $r=-0.42$, $p=0.008$ $r=-0.49$).

ProBNP düzeyi ile maksimum iş yükü, maksimum dakika solunum sayısı, maksimum O_2 tüketimi, maksimum kalp hızı, maksimum kalp hızı (%)'si ile (-) yönde, maksimum VE/VC_{O_2} ile pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.001$ $r=-0.46$, $p=0.003$ $r=-0.40$, $p=0.020$ $r=-0.32$, $p=0.0001$ $r=-0.56$, $p=0.0001$ $r=-0.58$, $p=0.022$ $r=0.32$); anaerobik eşikte ProBNP düzeyi ile iş yükü, solunum rezervi ile (-) yönde, VE/V_{O_2} , VE/VC_{O_2} ile pozitif yönde korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla; $p=0.011$ $r=-0.35$, $p=0.015$ $r=-0.33$, $p=0.014$ $r=0.33$, $p=0.019$, $r=0.32$).

Sistolik dissenkroni indeksi ile maksimum ve bazal O_2 satürasyonu, maksimum O_2 satürasyonu, maksimum iş yükü, maksimum CO_2 üretimi, maksimum kalp hızı, maksimum kalp hızı (%), VAT iş yükü, kronotropik indeks arasında (-) yönde (sırasıyla; $p=0.0001$

$r=-0.49$, $p=0.005$ $r=-0.41$, $p=0.002$ $r=-0.42$, $p=0.020$ $r=-0.32$, $p=0.0001$ $r=-0.60$, $p=0.0001$ $r=-0.59$, $p=0.007$ $r=-0.38$, $p=0.0001$ $r=-0.59$), VAT VE/VC0₂, VAT VE/V0₂, maksimum VE/VC0₂ ile pozitif yönde korelasyon vardı (sırasıyla; $p=0.003$ $r=0.41$, $p=0.013$ $r=0.34$, $p=0.009$ $r=0.36$).

Diastolik dissenkroni indeksi ile VAT VE/VC0₂, VAT VE/V0₂, maksimum VE/VC0₂ ile pozitif yönde (sırasıyla; $p=0.002$ $r=0.42$, $p=0.011$ $r=0.36$, $p=0.006$ $r=0.38$), bazal O₂ satürasyonu, maksimum O₂ satürasyonu, maksimum kalp hızı, maksimum kalp hızı (%), maksimum O₂ tüketimi, maksimum O₂ tüketimi (%), maksimum iş yükü, maksimum CO₂ üretimi, VAT O₂ tüketimi (%), VAT CO₂ üretimi, kronotropik indeks ile (-) yönde korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.0001$ $r=-0.64$, $p=0.0001$ $r=-0.60$, $p=0.0001$ $r=-0.58$, $p=0.0001$ $r=-0.56$, $p=0.001$ $r=-0.46$, $p=0.001$ $r=-0.46$, $p=0.017$ $r=-0.34$, $p=0.0001$ $r=-0.48$, $p=0.042$ $r=-0.29$, $p=0.032$ $r=-0.31$, $p=0.0001$ $r=-0.56$).

Tablo 3.12. Hasta ve Kontrol Grubunun SFT ve Egzersiz Bulguları

	Hasta	Kontrol	P
FVC (litre/dk)	2.59 ± 0.98*	3.54 ± 1.57	0.013
FVC(%)	91.41 ± 14.15*	110.29 ± 14.80	0.0001
FEV ₁ (litre)	2.43 ± 0.93*	3.17 ± 1.25	0.021
FEV ₁ (%)	100.6 ± 16.52*	118.34 ± 13.28	0.0001
FEV ₁ / FVC	94.17 ± 5.1	91.40 ± 6.86	0.112
Bazal O ₂ satürasyonu (%)	92.61 ± 4.02*	98.31 ± 0.79	0.0001
Maksimum O ₂ satürasyonu (%)	87.70 ± 3.68*	96.27 ± 1.76	0.0001
MVV(nefes/dk)	59.96 ± 33.51*	91.54 ± 34.49	0.001
Solunum rezervi (L/dk)	17.15 ± 24.96	32.04 ± 29.43	0.050
VAT solunum rezervi (L/dk)	25.20 ± 28.39*	50.38 ± 30.61	0.003
Maksimum O ₂ pulse indeks (ml/atım/m ²)	6.59 ± 1.54*	6.72 ± 1.33	0.727
Maksimum O ₂ pulse indeks (%)	125.17 ± 28.26	136.89 ± 30.50	0.149
Maksimum VO ₂ (ml/kg/dk)	31.02 ± 8.17*	38.21 ± 8.88	0.003
Maksimum VO ₂ (%)	75.21 ± 20.48*	92.18 ± 23.86	0.007
VAT VO ₂ (ml/kg /dk)	26.32 ± 8.31	29.97 ± 10.90	0.172
VAT VO ₂ (%)	110.79 ± 34.35	126.60 ± 49.43	0.175
VAT VCO ₂ (ml/kg /dk)	27.05 ± 8.52	30.66 ± 9.36	0.144
Maksimum VCO ₂ (ml/kg /dk)	34.26 ± 9.3*	44.55 ± 10.67	0.0001

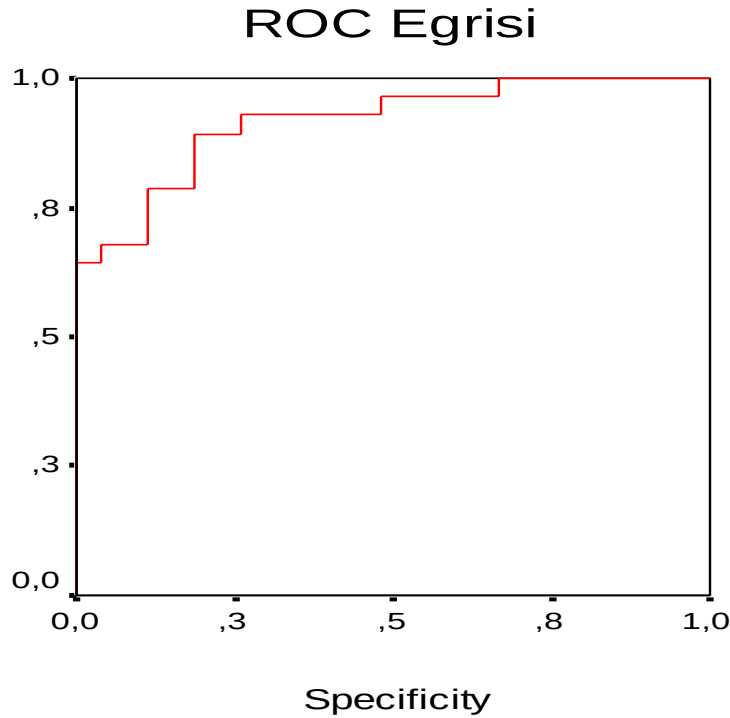
VAT Work	53.08 ± 19.37*	90±41.98	0.0001
Maksimum Work	71.80 ± 27.72*	131.15 ± 48.36	0.0001
VAT VE (L/dk)	34.76 ±11.22	41.16 ± 13.95	0.068
Maksimum VE (L /dk)	42.81 ±13.87	59.49 ± 15.84	0.0001
VAT VE/VO ₂	37.18 ± 5.78	29.77 ± 3.59	0.0001
VAT VE/VCO ₂	36.64 ± 5.49*	28.85 ± 3.6	0.0001
Maksimum VE/VCO ₂	35.19 ± 4.47*	29.68 ± 3.42	0.0001
RQ	1.03 ± 0.05	1.04 ± 0.06	0.485
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk)	143.43 ± 21.31*	187.04 ± 10.39	0.0001
Maksimum Kalp Hızı (%)	69.23 ± 10.20*	90.21 ± 4.58	0.0001
Kronotropik İndeks	0.51 ± 0.14*	0.85 ± 0.07	0.0001

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Hasta Grubunda NT-proBNP düzeyi için Cut-off Değeri ?

NT-proBNP için hasta ve kontrol grubu arasında ROC analizi yapıldı. ROC eğrisi altında kalan alan 0.917 bulundu. Güven aralığı 0.845 – 0.989 (p< 0.001) idi. Cut-off değeri 90 pg/ml, sensitivite % 89.3, spesifite % 81.5 bulundu (şekil 3.2).



Şekil 3.2. Hasta ve kontrol grubu NT-proBNP düzeyine ait ROC eğrisi

NT-proBNP düzeyi yüksek olan ve olmayan 2 grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olan değişkenler Tablo. 3.13'de özetlenmiştir. SV arasında iki grup arasında fark olmamasına rağmen istatistiksel sınıra yaklaştığı için tabloda yer almıştır.

Tablo 3.13 . NT-pro-BNP düzeyine göre 2 grup arasındaki anlamlı ölçütler

	NT-pro-BNP<90	NT-pro-BNP>90	P
Boy z skoru	0.34 ± 1.14	-0.73 ± 1.21	0.001
Kilo z skoru	0.45± 1.33	-0.49± 1.15	0.007
BMI z skoru	0.148 ± 1.07	-0.42± 1.20	0.005
Bazal O ₂ satürasyonu (%)	126.07 ± 32.38	112.26 ± 19.74	0.001
Maksimum O ₂ satürasyonu (%)	95 ± 3.3	89.34 ± 5.11	0.0001
E hızı (cm/sn)	94.16 ± 20.43	69.87 ± 23.14	0.0001
MPI (sistemik kapak, pulse ile)	0.47 ± 0.07	0.58 ± 0.24	0.031
Mitral Em	18.88 ± 3.28	14.24 ± 4.83	0.0001
Mitral Sm	10.79 ± 2.41	7.37 ± 1.64	0.0001
Mitral Sm süresi	289± 23.27	266.90 ± 22.85	0.001
Mitral MPI	0.39 ± 0.06	0.55 ± 0.15	0.0001
Septum Em	13.6 ± 3.36	8. 4 ± 4.25	0.0001
Septum Sm	8.04± 1.8	5.45 ± 1.65	0.0001
Septum Sm süresi	286.4± 23.96	260.17 ± 24.73	0.0001
Septum MPI	0.4 ± 0.1	0.58 ± 0.17	0.0001
Triküspit Em	15.04 ± 4.79	7.61 ± 5.32	0.0001
Triküspit Sm	12.46 ± 4.2	6.36 ± 3.97	0.0001
Triküspit Sm süresi	274.2± 25.32	247.41 ± 42.25	0.008
Triküspit IVC süresi	9.57 ± 2.37	7.17 ± 2.96	0.002
Triküspit MPI	0.44 ± 0.14	0.62 ± 0.18	0.0001
Kitle/volüm	1.38 ± 0.42	2.16 ± 1.07	0.001
Sol atriyum volüm	17.90 ± 3.16	22.47 ± 7.06	0.004

E/A oranı	1. 87 ± 0.37	1.57± 0.61	0.041
Sistolik Dissenkroni İndeksi	9.9 ± 4.29	15. 27 ± 5.86	0.000
Diastolik Dissenkroni İndeksi	11.92 ± 5.58	20 ± 10.08	0.001
M mod Dissenkroni Ölçümü	61.84± 16.12	84.04 ± 22.69	0.0001
FVC (litre/dk)	3.59 ± 1.59	2. 61± 1	0.011
FVC(%)	109.96 ± 16.64	93.09 ± 13.71	0.0001
FEV ₁ (litre)	3.22 ± 1.26	2. 44± 0.93	0.016
FEV ₁ (%)	117.73 ± 15.91	102.43 ± 15.49	0.001
MVV	88.04 ± 37	64.87 ± 34.68	0.022
VAT Work	88.79 ± 44.07	56.89 ± 22.21	0.002
VAT VE/VO ₂	30.50 ± 5.07	36.10 ± 5.74	0.0001
VAT VE/VCO ₂	29.79 ± 5.75	35.37 ± 5.19	0.0001
Maksimum Work	128.33 ± 51.89	78.70 ± 33.15	0.0001
Maksimum VE/VCO ₂	30.25 ± 4.07	34.34 ± 4.68	0.001
Maksimum Kalp Hızı	180.17 ± 19.86	151.83 ± 26.8	0.0001
Kronotropik İndeks	0.80 ± 0.13	0. 57± 0.19	0.0001
SV	53.15 ± 11.61	47.20 ± 10.91	0.056
Maksimum Dakika Ventilasyon	58.75 ± 15.38	44.52 ± 15.62	0.002
Maksimum VO ₂ pulse	9.81± 3.24	8.12 ± 2.76	0.043

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalığı 1000 canlı doğumda 4-8 oranında görülür. Bu hastaların % 2-10'unu tek ventrikül fizyolojisi gösteren grup oluşturur (1-3). Tek ventrikül fizyolojisi gösteren veya biventriküler tamiri mümkün olamayan bu kompleks grupta ilk defa 1971 yılında Fontan tarafından Fontan dolaşımı adı verilen palyatif bir ameliyat tanımlanmıştır (4). Bu ameliyat tekniğiyle pulmoner ve sistemik venöz dönüş birbirinden ayrılır. Bu sayede fonksiyonel tek ventrikülün maruz kaldığı volüm yükünün oluşturacağı erken dönemdeki ventrikül fonksiyon kaybının önlenmesi ve yetersiz kan oksijen seviyesinin düzeltilmesi ile hastaların yaşam kalitesi ve hayatta kalım oranları artırılmıştır.

Hastaların hayatta kalım oranı arttıkça uzun dönemde hayat kalitesini ve yaşamı tehdit eden problemlerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuç ortaya çıkan sorunlara etki eden faktörlerin saptanmasına yönelik araştırmalara hız kazandırmıştır. Çalışmamızda da Fontan ameliyatı yapılmış hastaların fonksiyonel durumları, hayat kaliteleri, sistemik ventrikülün

durumu, egzersiz kapasiteleri değerlendirilmesi, bu sonuçlara etki eden faktörlerin tanımlanması planlanmıştır.

Khairy ve arkadaşları mortaliteye etki eden nedenleri tespit etmek için 121'i bayan toplam 261 Fontan ameliyatı yapılmış hastayı incelemişlerdir (23). Ameliyat yaşı median 7.9 yıl (aralık; 1.1-17.5 yıl) olan hastaların % 33'üne fenestrasyon açmışlardır. Hastaların % 51.7'ine atriopulmoner bağlantı, % 9.6'ına sağ atriyum-sağ ventrikül bağlantısı, % 38.7'ine total kava-pulmoner bağlantı ameliyatı yapmışlardır. İzlem süresi median 12.2 yılın üzerinde (aralık; 1.1-17.5 yıl) olan hastaların ölüm veya transplantsız yaşama şanslarını 5. yılda % 93.7, 20. yılda % 82.6, 25 yılda % 70 bulmuşlardır. Geç dönem izlemde 7 hastayı ani, 6 hastayı tromboembolik olay, 5 hastayı kalp yetersizliği, 2 hastayı sepsis, 4 hasta diğer nedenlerden kaybetmişlerdir. Perioperatif mortalite nedenleri olarak tromboembolik, ani ve kalp yetersizliği olduğunu görmüşlerdir. Fontan ameliyatından 15 yıl sonra tromboembolik olayların arttığını, kalp yetersizliğine bağlı ölümün ilk 10 yılda az olduğunu, sağ ventrikül morfolojisi, postoperative yüksek sağ atriyum basıncı ve protein loosing enteropatinin mortalitede bağımsız risk faktörü olduğunu ve yılda % 0.15 oranında çoğu aritmi orijinli ani ölümlerin olduğunu bildirmişlerdir. Hirsch ve arkadaşları intraatriyal lateral tünel yaptıkları hipoplastik sol kalp sendromlu 100 hastayı incelediklerinde izlem süresini ortanca 34 ay (aralık; 1-72 ay), perioperative survive'ı % 97, olduğunu ve 2 hastada uzun dönemde aritmi geliştiğini saptamışlardır (97). Mean pulmoner arter basıncı ≥ 15 mmHg olanların hayatta kalım oranını düşüğünü ama istatistiksel farka ulaşmadığını, aritmi insidansı düşüklüğünün izlem süresinin kısa olmasıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Uzamış plevral direnajın protein loosing enteropati ile ilişkili olduğunu tespit etmelerine rağmen izlem sürelerinin kısa olması nedeniyle geç komplikasyon insidansını saptayamamışlardır. İntratriyal lateral tünel tekniğinin hipoplastik sol kalp sendromlu hastalarda erken ve orta dönem risk faktörlerinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Giannico ve arkadaşları 15 yıllık deneyimlerini içeren ekstrakardiyak Fontan ameliyatı yapılmış 193 hastayı içeren çalışmalarını yayınlamışlardır (98). Ameliyat olan 221 hastanın 22'si kaybedilmiş, 9'unda Fontan dolaşımı yıkılmış, geri kalan 193'üde hastaneden taburcu etmişlerdir. Ameliyat yaşı ortalama 6 yıl (aralık; 1-10.9 yıl), izlem süresi ortalama 63 ay (ortanca 50 ay, aralık; 1-179 ay) saptanan hastaların 36'nın izlem süresinin 10 yıldan fazla olduğunu belirlemişlerdir. Perioperative ölümler dahil 15. yıldaki hayatta kalım oranı % 85 bulmuşlardır. Ekstrakardiyak yöntemin atriopulmoner tekniğe göre enerji kaybını azalttığı,

bunun invazif yöntemlerle ventrikül fonksiyonu üzerine etkisinin araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir. Serilerinde 15. yılda aritmi görülme olasılığını % 83.8 olduğunu saptamışlardır. Fontan ameliyatının diğer tiplerine göre aritmi, tekrar ameliyat insidansının düşük olması, fonksiyonel durum ve hayatta kalım oranının yüksek olması nedeniyle tercih edilebilir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ono ve arkadaşları 121 hastadan oluşan 20 yıllık deneyimlerinde fenestrasyonun CO'yu artırdığı ve geç dönemde aritmi insidansını azalttığını görmüşlerdir (99). Hosein ve arkadaşları ventriküler morfoloji, cerrahi teknik ve fenestrasyonun erken ve geç izlemde etkisi olmadığını, preoperative ventrikül fonksiyon bozukluğu, mean pulmoner arter basıncı yüksekliğinin (≥ 15 mmHg) erken (takedown, ex, aritmi, plevral efüzyon, renal yetersizlik) ve geç izlemde (ölüm, geç takedown, kardiyak transplantasyon, aritmi, protein losing enteropati) etkisi olduğunu ve preoperative pulmoner arter çapının küçük olmasının 2. ameliyat için risk faktörü olduğunu saptamışlardır (10). Hayatta kalım oranını 5. yılda % 90, 10. yılda % 85 hesaplamışlardır. Çalışmamızda perioperative survive % 82 bulunmuştur. Gözlemlerimiz literatürlere uygunluk göstermesine rağmen hastalarımızın % 22'ine ulaşamadığımız için izlemde gelişebilecek sorunlar ve survive hakkında bilgi sahibi olamadık. Lateral tünel yapılan hastalar ile ekstrakardiyak konduit ile Fontan dolaşımı sağlanan hastalar arasında kıyaslama konduit ile ameliyat yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle yapılamadı.

Beslenme bozukluğu, metabolik ihtiyacın artması, endokrin faktörler, hemodinamik bozukluklar ve hipoksemi gibi nedenler somatik büyümeyi olumsuz yönde etkiler. Doğumsal kalp hastalıklarının büyük çoğunluğunda erken cerrahi tamir ile büyümenin normale geldiği bildirilmiştir. Tek ventrikül fizyolojisinde somatik gelişme bozukluğu nedeni olarak volüm yükü ve hipoksemi suçlanmıştır. Erken cerrahi girişimlerle volüm yükünün ortadan kaldırılması ve siyanozun düzelmesi ile büyümenin düzeldiği saptanmıştır. Ono ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Fontan ameliyatı sonrası hastaların boy, kilo ve BMI'lerinin belirgin arttığını görmüşlerdir (100). Çalışmada erken ameliyat yaşı ve anatomik tanı ile somatik büyüme arasında ilişki bulunmamasına rağmen triküspit atrezili olgularda erken ameliyat yaşının somatik büyümeyi (+) yönde etkilediğini saptamışlardır. Fontan ameliyatı öncesi yapılan BCPC'nin de somatik büyümeyi olumlu etkilediği, atriyal septektomi, santral şant ve pulmoner arter rekonstrüksiyonunun ise olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Fontan grubunda boy, kilo ve BMI z skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ameliyat yaşı, önceki yapılan ameliyat tipi ile somatik büyüme arasında ilişki yoktu. TA'li olguların kilosu ve BMI değeri diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olmasına rağmen

istatistiksel fark yoktu. Literatüre göre hasta ve diğer anatomik grup sayımızın az olmasının istatistiksel farka ulaşamamızda katkısı olduğunu düşündük.

Hosein ve arkadaşları 15 yıllık izleminde 316 (% 94) hastanın klas I-II, 15 (% 4) hastanın klas III, 2 (% 0.6) hastanın klas IV olduğunu, 93 hastanın diüretik, 310 hastanın warfarin, 11 hastanın asetil salisilik asit kullandığını kullandığını saptamışlardır (10). Warfarinin kapak yetersizliği ve ventrikül fonksiyon bozukluğunda; ACE inhibitörünün uzun dönem izlemde önemli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunun fonksiyonel durumu klas I (% 82), 4 hasta (% 14) klas II, 1 hasta (% 3.5) klas III idi. Klas III olan 11 yaşında, klas II olanlar sırasıyla 13,5 yaş, 17,5 y, 21 ve 25 yaşındaki olgularımızdı. Bu hastaların ameliyat sonrası izlem süresi sırasıyla 8.8 yıl, 5.1 yıl, 10.7 yıl, 14.8 yıl idi. Klass II ve III grubundaki hasta sayısı az olduğu için gruplar istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Klass II olan ve izlem süresi 5.1 olan hasta şişmanlığın getirdiği sorunlar nedeniyle klass II idi. Şişman olan hasta dışında izlem süresi arttıkça yılla ters orantılı olarak yaşam kalitesinin düştüğünü ifade edebiliriz. Klass III ve izlem süresi kısa olan hastamızın erken dönemde interatriyal tünelde tıkanıklığı mevcuttu.

Fontan dolaşımının geç dönem komplikasyonlarından olan aritmi morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Erken postoperative aritmi, atriopulmoner bağlantı ve belirgin atriyoventriküler yetmezliğin olması aritmi olasılığını artırır(6, 98-99, 101). Durongpisitkul ve arkadaşları Fontan ameliyatı sonrası 498 hastada erken dönemde hastaların % 83.5'inde normal sinüs ritmi, % 12'inde sinüs bradikardisi, % 2.4'ünde kavşak ritmi, % 5.2'inde 2. veya 3. derece blok nedeniyle pil takıldığını saptamışlardır (6). Perioperative dönemde % 15'inde supraventriküler taşiaritmi saptanmıştır. Taşiaritminin büyük bölümünü atriyal flutter veya atriyal taşikardi oluşturmuştur. Geç dönemde 443 hastada % 75.6'ında normal sinüs ritmi, izlemde hastaların % 3.4'ünde bradikardi, % 6.1'inde kavşak ritmi, %6.5'uğunun pil bağımlısı olduğunu tespit etmişlerdir. Supraventriküler taşiaritmi sıklığını 1. yılda % 6, 3. yılda % 12, 5. yılda %17 olduğunu, erken dönemdeki supraventriküler taşiaritmi ile AV kapak yetersizliği, AV kapak atrezisi veya tek AV kapak morfolojisi, geç dönemdeki supraventriküler taşiaritmi ile ameliyat yaşının 3 yaş altı veya 10 yaş üstü olmasının ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Gewillig ve arkadaşları geç ameliyat yaşının uzun süre atriyal distansiyona neden olduğu için önemli faktör olduğunu bildirmişlerdir(102). Fontan hastalarında ritimle ilgili en geniş araştırma Blaufoks ve arkadaşlarının 521 hastayı içeren çok merkezli araştırmalarıdır

(103). Çalışmalarında Fontan hastalarının kalp hızını ve kalp ritminin fonksiyonel duruma etkisini araştırmışlardır. Hastaların % 59'una intrakardiyak lateral tünel, % 14'üne atriopulmoner bağlantı; % 13'üne ekstrakardiyak lateral tünel, % 11'ine ekstrakardiyak konduit ile bağlantı oluşturulmuştur. Ortalama yaş 11.9 ± 3.4 , ortalama ameliyat yaşı 3.4 ± 1.9 olan hastaların % 70'ine iki aşamalı ameliyat (Glenn veya hemi Fontan) yapılmıştır. EKG incelemesinde hastaların % 69'unda normal sinus ritmi, %13'ünde pil ritmi, %9.6'ında atriyal taşikardi öyküsü olduğunu saptamışlardır. İstirahatte kalp hızı hastaların % 9'unda 5. persentilin altında, % 0.07'inde 95. persentilin üstünde olduğunu belirlemişlerdir. Hastalara egzersiz yaptırmışlar ve sonuçları istirahat bulguları ile karşılaştırmışlardır. İstirahat kalp hızı düşüklüğünün kötü fonksiyonel durumu yansıtmadığını, çocuk Fontan hastalarında kalp hızı ve ritmin fonksiyonel durum üzerine büyük etkisi olmadığını saptamışlardır. Biz hastalarımızın 17'inde (% 23) erken dönemde, 2'sinde geç dönemde aritmi geliştiğini saptadık. Çalışmaya aldığımız hastaların istirahat EKG'lerinde % 85.7'sinde normal sinüs ritmi, % 14'ünde atriyal ritim, % 0.03'ünde kavşak ritmi hakimdi. Geç dönemde aritmi öyküsü olan hastaların ikisinin de hafif düzeyde kapak yetersizlikleri mevcuttu. Ameliyat yaşı 4.8 yıl ve 2.9 yıl idi. Her iki hastada lateral tünel tekniği kullanılarak Fontan dolaşımı sağlandı. Hastalarımızdan elde edilen ritim ve erken aritmi sonuçlarımızın literatürlerle uyumlu bulunmuştur. Geç aritmi sayımızın tüm ameliyat popülasyonunu yansıtmadığı için literatürden düşük bulunmuştur.

Protein losing enteropati kardiyak veya gastrointestinal nedene bağlı olarak intestinal mukozadan aşırı protein kaybıyla karakterize klinik tablodur. Fontan hastalarında ilk defa 1980 yılında 7 yaşında atriyoventriküler tip Fontan ameliyatı yapılmış hastada saptanmıştır (104). PLE sıklığı % 3.1-24 arasında görülmektedir (105-106). Feldt ve arkadaşları 14 yıl izlem sonunda 427 hastanın 47'inde protein losing enteropati saptamışlardır (7). Çalışmada PLE prevalansı % 11.1, 10 yıllık kümülatif riski % 13.4, tanı konulduktan sonra 5 yıllık hayatta kalım oranını % 46 olduğunu bildirmişlerdir. Ventrikül anatomisi, preoperative ventricular end-diastolic basınç yüksekliği, bypass süresinin uzun olması, hastanede kalış süresi uzun olması ve postoperative böbrek yetersizliği ile PLE arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Pace ve arkadaşları 18 yıllık izlemde 65 hastanın 2'inde (%3.1) PLE geliştiğini ve oral sildenafil tedavisiyle semptomların düzeldiğini saptamışlardır (108). Lenz ve arkadaşları enfeksiyonun PLE gelişimini uyarabileceğini bildirmiştir (34). Çalışmamızda 1 hastamızda hepatit A enfeksiyonu sonrası PLE geliştiği saptandı. Sipiranolakton, ACE inhibitörü ve furosemid tedavisiyle PLE bulguları kayboldu.

FONTAN HASTALARINDA EKO BULGULARI

Fontan dolaşımında kanı akciğere yollayan subpulmonik enerji kaynağı olan subpulmonik ventrikülün olmaması kanın pulmoner yataktan kalbe dönüşünü azaltmaktadır. Bu sonuç CO'un sağlıklı bireylere göre düşük olmasına neden olmaktadır (62). CO sağlıklı bireylerde kalp hızı, ventrikül kontraktilitesi, ön ve ard yükten etkilenir. Fontan dolaşımında kalp hızı ve ventrikül kontraktilitesinde artışın CO artışında belirgin artışa neden olmadığı görülmüştür. CO artışında öncelikle ön yük rezervinin etkili olduğu saptanmıştır. Ön yükün transpulmoner gradiyent ve transpulmoner dirençten etkilendiği görülmüştür. Ameliyat bağlantılarında oluşacak gradiyent farkı ve pulmoner vasküler direnç artışı dolaşımı olumsuz yönde etkilemekte, CO azalmasına neden olmaktadır. Kontraktilite ağır ventriküler yetersizlik oluşturacak şekilde azalırsa dolaşımı bozmakta ve CO'da azalmaya neden olmaktadır(108). Ayrıca Fontan hastalarında bu dolaşımın doğası itibariyle saptanan diastolik fonksiyon bozukluğunun da CO düşüklüğüne katkıda bulunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Diastolik fonksiyon bozukluğu; volüm yükünün ani azalması ve volüm yükünün oluşturduğu uygunsuz hipertrofi sonucu olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda dolaşımının özelliği olan kronik CO düşüklüğünün sistemik vasküler rezistansta artışa neden olduğu, ardyükün düşürülmesi sınırlı önyük olduğu için CO'da anlamlı artışa neden olmadığı saptanmıştır (108). Senzaki ve arkadaşları sistematik olarak 17 Fontan hastasında kardiyak rezervi, istirahat ve kalbi hızlandıran etmenler altında incelemişlerdir(109). Ortalama yaşı 6.3 ± 1.1 yıl, fonksiyonel durumu class I olan hastalara kalp kateterizasyonu yapmışlar, önce bazal değerleri almışlar, sonra pace ve dopamin ile kalp hızlandırılarak ölçümleri tekrarlamışlardır. Elde edilen değerleri kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında istirahat esnasında ardyük artışının Fontanın temel fizyolojik özelliği olduğu, bu durumdan ventriküler kontraktilitedeki azalmadan ziyade CI ve kısalma fonksiyonundaki azalmanın sorumlu olduğunu, ventrikül relaksasyonunda belirgin gecikme olmasına rağmen diastolik dolum üzerine etkisinin minimal olduğu, ventriküler kontraktıl fonksiyonunun iyi korunduğunu tespit etmişlerdir. . Pace ile kalp hızını hızlandırdıklarında kalp hızı artmasına rağmen kontraktıl cevabın sınırlı olduğu, relaksasyon anormaliğinin azalmasına rağmen diastolik dolumun bozulduğu, endsistolik basıncın azaldığı, yüksek kalp hızında CVP'ta artış olduğunu ve sınırlı önyük rezervinin beta adrenerjik stimulasyona cevabı azalttığını saptamışlardır. Milanesi ve arkadaşları ventrikül sistolik ve distolik fonksiyonu üzerine ameliyat yaşının etkisini araştırmak için

31 Fontan hastasını incelemişlerdir (110). Hastaları ameliyat yaşı 1 yaşından önce (BCPC veya Fontan yapılan) ve sonra olanlar olmak üzere 2 ayrı gruba ayırmışlardır. Bir yaşından önce volüm yükü azaltan cerrahi girişim yapıldığında sol ventrikül kitlesinin normale yakın olduğunu, fakat her iki ameliyat grubunda da kontrollere göre ameliyat yaşı ve izlem süresi ile ilişkisiz olarak sistemik ventrikülde kompiyans bozukluğu olduğunu saptamışlardır. Hastalarımızda CO ve SV kontrol grubuna göre düşük olduğu, sistemik ventrikül diastolik parametrelerinin bozuk olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler literatürle uygunluk göstermektedir.

Fontan dolaşımında akut ön yükün azalmasına bağlı olarak uygunsuz ventriküler hipertofi vardır. Bu durum erken hızlı dolunda azalma, anormal duvar hareketi ve ızovolemik gevşeme zamanının uzamasına yol açar (11, 111). Çalışmamızda bu bilgilere paralel olarak kontrol grubuna göre diyastolik miyokardiyal hızlarda düşüklük, kitle/volüm oranında artış ve ızovolemik gevşeme zamanının uzun olduğu görüldü. Kitle/volüm oranında artış ventrikül gevşeme bozukluğunu ve ventriküler hipertrofiyi destekleyen bulgulardır.

DOKU DOPPLER SONUÇLARI

Doku doppler görüntüleme erişkin ve çocukta doğumsal ve edinsel kalp hastalıklarında kalbin global sistolik ve diastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel EKO ölçümünde görüntü kalitesi yetersizliği ventrikül endokard hareketi ve duvar kalınlığı incelemesini zorlaştıran bir etmen olduğundan doku doppler görüntüleme yeni bir teknik olarak kullanılmıştır. Fontan hastalarında doku doppler görüntüleme ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu objektif değerlendirmeyi olanaklı hale getirmesine rağmen bu konuda literatür azdır.

Penny ve arkadaşları Fontan ameliyatı sonrası sistemik ventrikül bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmek için Fontan ameliyatı yapılan 15 hasta ile ameliyat yapılmayan 11 hastayı kalp kateterizasyonu yaparak değerlendirmişlerdir (112). Her iki hasta grubunda benzer sayıda hastada (Fontan 4, kontrol grubu 5) kontraksiyon anormalliği olduğunu, relaksasyon anormalliğinin ameliyat olanda daha fazla olduğunu (Fontan 12, kontrol grubu 3) saptamışlardır. Penny ve arkadaşları ikinci bir araştırmada bölgesel fonksiyon bozukluğunun ventrikül fonksiyonu üzerine etkisini araştırmışlardır (111). Üç

grup oluşturmuşlar (Ameliyat yapılan 25 hasta, ameliyat yapılmayan 11 hasta ve 25 kontrol grubu) ve Fontan grubunda kontrol ve ameliyat yapılmayan gruba göre IRT'nin belirgin uzun olduğu saptamışlardır. Cheung ve arkadaşları Fontan ameliyat sonrası ventrikül diastolik fonksiyonlarını uzun dönemde değerlendirmek için prospektif çalışma erken ve geç dönemde 13 hastanın Doppler EKO çalışmasını yapmışlardır (113). Erken ve geç dönemde kontrol grubuna göre IRT'nin uzun olduğunu, E deselerasyonu, E, A hızları ve E/A oranının dűřük olduğunu saptamışlardır. İzlem süresince IRT z skorunun azaldığı, E deselerasyonun uzadığı, E/A oranının değişmediğini görműşlerdir. Vitarelli ve arkadaşları yaşları 12-33 arasında 10 tanesinde sistolik fonksiyon bozukluğu olan 24 hastayı incelediklerinde mitral anűler pik sistolik hızın ≥ 7 cm/s üzerinde olan değerlerde ventrikűl pompa fonksiyonunun korunduğunu, mitral anűler pik sistolik hız ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hastaların sistolik fonksiyonu normal olsa bile diastolik fonksiyon bozukluğu göstergesi olan erken ve geç mitral anűler diastolik hızın dűřük olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda 2 hastada Simpson EF 55'in altında (sırasıyla Simpson EF:% 50.2, % 49.4) olmak üzere toplam 8 hastada EF % 60'ın altında idi. Fontan grubumuzun sistolik fonksiyonlarının normal veya normale yakın olması nedeniyle pik sistolik hızın ≥ 7 cm/s üzerinde olanlarla EF arasında bir ilişki bulunamadı. Mitral anűler S_m hız ile EF arasında da zayıf ilişki vardı. EF ön ve arka yükten bağımsız bir parametre, anűler pik sistolik doku hızı ön ve arka yükten etkilenen parametre olduğu için her ikisi arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur. Eriřkin ve çocukta edinsel ve doğumsal kalp hastalıklarında ventrikűl sistolik ve diastolik fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan Tei indeks (MPI) hasta grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Sistolik ve erken diastolik doku hızları ile CO, SV arasında korelasyon saptandı. Bu sonuçlar literatűrle uyumluydu. Hastalarımızın sistolik fonksiyonları normal veya normale yakın olması nedeniyle doku doppler sonuçları kalbin tüm segmentini yansıtmasa da bölgesel kasılma bozukluğunu, bazal segment ve sistemik kapakta ölçűlen IRT'nin uzun olması relaksasyon bozukluğunu göstermiştir. Bölgesel kasılma bozukluğunun altta yatan doğumsal kalp lezyonuyla ilişkili olarak veya kronik volűm yükű nedeniyle ventrikűler geometri ve kas liflerinin yeniden düzenlemesinden kaynaklandığı dűřünülmektedir. Bu bulguların ışığı altında senkroni çalışması yapıldı. Senkroni ölçűm bulgularımız da sonuçlarımızı desteklemektedir.

Fontan hastalarında kardiyak resenkronizasyon (CRT) tedavisiyle ilgili literatűr bilgileri sınırlı sayıdadır. Tek ventrikűl fizyolojili hastalarda literatűrdeki ilk yapılan alıřma Bacha

ve arkadaşlarının çalışmasıdır (114). Çalışmada tek ventrikül fizyolojili hastalarda multisite pacingin oluşturduğu hemodinamik değişiklik ve bölgesel resenkronizasyon değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 26 hastaya postoperative 0-9 gün arasında multisite pacing yapılmış ve görüntüler real-time üç boyutlu ekokardiografi ile değerlendirilmiştir. Yaşları 7 gün-11 yaş (median 28 ay) olan hastaların 4'üne stage 1 Norwood ameliyatı, 1'ine BT şant, 9'una BCPC, 8'ine Fontan, 3'üne Fontan revizyonu ve 1 hastaya kapak ameliyatı yapmışlardır. Multisite pacing yapıldığında 24 hastada QRS süresinin kısaldığı, 25 hastada sistolik kan basıncının yükseldiği, 21 hastada kardiyak indeksin arttığı, asenkroni indeksi bakılan 10 hastanın 8'inde indeksin 10.3 ± 4.8 'den 6 ± 1.4 'e düştüğü görülmüştür. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT) kardiyak performansı artırdığı saptanmıştır. İki hastada senkronizasyonda düzelme olmamış ve düzelme olmayışını senkroni indeksinin düşük olmasıyla açıklamışlardır. Cecchin ve arkadaşları 60 doğumsal kalp hastalığı olan çocukların klinik seyri ve fonksiyonel durumlarını değerlendiren 5 yıllık deneyimlerinde CRT'nin ventrikül fonksiyonunu akut düzelttiğini saptamışlardır (115). Bu hastalardan 13'ünü BCPC veya Fontan ameliyatı yapılan tek ventrikül fizyolojisi gösteren grup oluşturmuştur. Hastaların 8'nin AV tam blok nedeniyle önceden pili olduğunu, tümünün ICD ve pace takılması endikasyonu bulunduğunu bildirmişlerdir. Median yaşı 17.3 yıl (aralık; 0.5-42.5 yıl) olan hastaların CRT sonrası fonksiyonel durumu ve ejeksiyon fraksiyonlarının (EF) belirgin düzeldiğini, EF'nin CRT'den 3-12 ay sonra stabil seyrettiğini saptamışlardır. Bir hastanın 3 aylık ekokardiografik takiplerinde EF'sinin azaldığını, izlemde iki hastanın biri kalp yetersizliğinden diğeri klinik ve ekokardiografik düzelme olmasına rağmen beklenmedik şekilde aniden öldüğünü saptamışlardır. Bu çalışma tek ventrikül fizyolojisinde uzun süreli CRT tedavisinin ilk yayını olmasıyla önem kazanmıştır.

EGZERSİZ SONUÇLARI

Egzersiz testi doğumsal kalp hastalıklarında hastaların postoperative fonksiyonel durumu ve kardiyak rezervini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların kardiyak rezervi egzersiz kapasitesiyle değerlendirilir. Egzersiz kapasitesi solunum, kas, iskelet sistemi ve fonksiyonel durum hakkında da önemli bilgiler verir (116). Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesinin kalp yetersizliği ciddiyetini değerlendirme ve hayatta kalım olasılığı hakkında prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (117).

Fontan'da pulmoner dolaşım santral venöz basınca bağımlıdır. Kardiyak venöz dönüş akciğer pompasıyla sağlanır. Stroke volüm ve CO'ları normalden düşüktür (62). Bu nedenle Fontan dolaşımında kardiyak otonomik sinir sistemi aktivitesi bozukluğu, nörohormonal faktörlerin fazlalığı (renin, norepinefrin, laktik asit...) ve endotelial fonksiyon bozukluğu egzersiz anormal kardiyorespiratuar cevap oluşmasını sağlar (1,6,62,65).

Tek ventrikül fizyolojisi gösteren veya biventriküler tamiri mümkün olamayan hastalarda yapılan araştırmalarda Fontan ameliyatı sonrası egzersiz kapasitesinin preoperative döneme göre düzeldiği, fakat sağlıklı bireylere göre düşük olduğu gösterilmiştir (116). Driscoll ve arkadaşları Fontan ameliyatı yapılan triküspid atrezili veya tek ventrikül fizyolojisi gösteren hastaları egzersiz testiyle ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirdiklerinde hastaların ameliyat sonrası iş yükü, egzersiz süresi ve maksimum oksijen kullanımının arttığını, maksimum kalp hızı, solunum hızı ve dakika ventilasyonun azaldığını saptamışlardır (118) Mahle ve arkadaşları geç dönemde ameliyat yapılanların daha düşük aerobik kapasiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (61). Erken yaşta yapılan ameliyat hipoksi, volüm yükü nedeniyle ventrikül miyokardındaki oluşan fibrozis derecesini azaltarak daha iyi aerobik kapasiteye sahip olmasını sağlamaktadır. Başarılı Fontan ameliyatı için erken yaş risk faktörü olmasına rağmen yeni çalışmalarla mortalite ve morbiditenin kabul edilir düzeyde olduğunu göstermiştir. İzlem süresi ile egzersiz kapasitesi arasında da ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Nir ve arkadaşları ameliyat yaşı düşük olan grupta maksimum VO_2 'nin daha yüksek olduğunu göstermesine rağmen yaşla maksimum VO_2 arasında ilişki gösterememişlerdir (119). Biz de çalışmamızda ameliyat yaşıyla maksimum VO_2 arasında ilişki bulamadık. Fontan ameliyatı sonrası yapılan egzersiz testinde pik oksijen kullanımı ve pik kalp hızının düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (118). Çalışmamızın sonuçları daha önceki bulguları desteklemektedir. Egzersiz sırasında maksimum CO_2 üretimi ve maksimum O_2 kullanımının kontrol grubuna anlamlı olarak düşük bulduk. Maksimum oksijen kullanımı aerobik egzersiz kapasitesinin objektif bir ölçütüdür. Büyük oranda kardiyak rezerve bağlıdır. CO'la artar. Bu hastalarda CO, normalin % 60-70'i kadardır ve egzersiz sırasında CO artırma kapasiteleride sınırlıdır. Ayrıca vücut kas kitlesi azlığı, kas kan akımı ve kasın oksijen kullanımında düşüklük olması da maksimum oksijen kullanımı ve maksimum CO_2 üretiminin düşük olmasını açıklayan faktörlerdir. (120-121)

Ohuchi ve arkadaşları kardiyak otonom sinir sistemi aktivitesini değerlendirmek için 63 Fontan ameliyatı yapılan hasta ve 44 kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Kardiyak otonom sinir sistemi aktivitesini kolinerjik blokajın kalp hızında oluşturduğu değişimlere, kalp hızı variabilitesine ve arteriyel barorefleks sensitivitesine göre değerlendirmişlerdir. Hastaların sempatik ve parasempatik aktivitelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir (122). Hastaların istirahat kalp hızının normale göre %10 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (123) Egzersiz sırasında ise parasempatik tonus düşer ve sinüs nodunun postsinaptik beta sensitivitesi arttığı gösterilmiştir. Bu artış kalp hızında yükselmeye neden olmaktadır. Sinüs nod disfonksiyonu nedeniyle egzersize hızlanma cevabı düşük olması kalp hızı ne kadar yükselse maksimum kalp hızı normale göre düşük bulunmuştur (124). Sinüs nod disfonksiyonundan atriyal cerrahi sorumlu tutulmaktadır (26,29). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak maksimum kalp hızını düşük bulduk. Hasta ile kontrol grubu arasında istirahat kalp hızı farklı bulunmadı.

Diller ve arkadaşları egzersizde kalp hızı cevabının prognostik önemini araştırmak için doğumsal kalp hastalığı olan 727 hastayı araştırmışlardır (125). Fontan ameliyatı olan grupta kronotropik yetersizliği % 84 bulmuşlar ve ölüm riskini diğer doğumsal kalp hastalıklarına göre yüksek saptamışlardır. Kronotropik indeks düşüklüğü maksimum oksijen tüketimi arasında doğru ilişki olduğunu ve her iki parametrenine egzersiz kapasitesi düşüklüğünden sorumlu olduğunu, semptomatik durumla kronotropik indeks düşüklüğü arasında ilişkinin bulunduğunu ve NYHA sınıfı yüksek olanda kronotropik indeksin belirgin düştüğünü bildirmişlerdir. Paridon ve arkadaşları Fontan ameliyatı yapılmış 6-18 yaşındaki hastalarda egzersiz performansını değerlendirmek ve egzersize etki eden faktörleri tanımlamak için 411 hastayı incelemişlerdir. Hastaların kontrol grubuna göre maksimal aerobik kapasitesinin düşük, submaksimal performansın daha iyi olduğunu, yüksek oksijen pulse'ı olan hastaların daha iyi egzersiz performansı olduğunu, erkek ve adolesan grupta egzersiz performansının daha düşük olduğunu saptamışlardır. Maksimal aerobik performansta önceki çalışmalardan farklı olarak kronotropik yetersizlik ve oksijen satürasyonu düşüklüğünün minimal, oksijen pulse'ın daha fazla etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (127). Gewillig ve arkadaşları Fontan ameliyatı olmuş hastalarda egzersiz sırasında CI, SV, ve sistolik kan basıncının kontrol grubuna göre sınırlı arttığını tespit etmişlerdir. Bu olayla ağır ventriküler kasılma bozukluğunun ilişkili olduğunu saptamışlardır (128). Hastalarımızda kronotropik indeks ve maksimum oksijen pulse kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu. Kronotropik indeks ile maksimum VO₂,

bazal oksijen satürasyonu, SV, CO arasında pozitif, pulse MPI, LV MPI, septum MPI, RV MPI, sistolik dissenkroni indeksi, diastolik dissenkroni indeksi, M Mod senkroni ölçümü ile (-) korelasyon saptandı. Sonuçlarımız Diller ve arkadaşları, Mahle ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir. Beklenildiği gibi kronotropik yetersizliğin SV ve CO ilişkisi egzersiz kapasitesinin düşüklüğüne neden olabilir. Kalpteki kasılma farklılıklarında kardiyak debinin düşük olmasına neden olabileceğinde egzersiz kapasitesinin düşüklüğüne katkıda bulunabilir. Kronotropik indeksin düşük olmasına yol açan mekanizmalar tam anlaşılamamıştır. Parasempatik modülasyonda bozukluk gibi birçok faktör bu durumdan sorumlu tutulmuştur. Beta reseptör desensitizasyonu, sınırlı beta adrenerjik rezerv bu olayın bir parçası olabilir (126,61).

FVC, FEV1, solunum rezervi ve MVV'yi Fontan grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Bunun nedeni hastaların geçirdiği ameliyatlar nedeniyle oluşan göğüs deformiteleri veya akciğer parankiminde oluşan zedelenmeyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (127,128).

Hastalarımızda maksimum ve anaerobik eşikteki VE/VCO₂'yi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. VE/VCO₂ değerinin artması hiperventilasyon ve/veya ölü boşluk ventilasyonunun arttığını düşündürür. Normalde egzersizle alveoloarteriyel oksijen farkı artar. Özellikle üst loblarda alveolar ölü boşluk azalır. Fontanda subpulmonik ventrikül olmadığı için pulsatil yerine nonpulsatil akım nedeniyle akciğerde gaz değişimi bozulmuştur(1). Bu yüzden hastaların dakika solunum sayısı normale göre yüksektir. Nonpulsatil akım endotelial fonksiyonunda zamanla bozulmasına yol açar. Pulmoner kan akımı üst lobdan alt loba doğru azalır. Normal bireylere göre üst lobda kan akımının arttığı gösterilmiştir. Bu dolaşım şekli ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğuna ve sonuçta satürasyon düşüklüğüne neden olabilir. Ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu fizyolojik ölü boşluğu artırır. Bu da VE/VCO₂'nin artmasına neden olmaktadır. Ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu ve fizyolojik ölü boşluğun artması zamanla intrapulmoner şantın artmasına katkıda bulunur. Bunun dışında satürasyon düşüklüğüne intrakardiyak şant, koroner sinüsün pulmoner venöz atriya dönüşümüne katkıda bulunur. Hastalarımızın istirahat ve egzersiz sırasında satürasyonu kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bir hastamızda satürasyon belirgin olarak düşüktü. Bu hastamızın fenestrasyonu mevcuttu. Fenestrasyonu kontrole düzenli gelmediği için kapatılmamıştı.

NT-PRO BNP SONUÇLARI

Fontan ameliyatı sonrası hastalarda uzun dönemde ilerleyici ventrikül fonksiyon bozukluğu olması sorunuyla karşılaşmıştır. Hastaların hayatta kalım oranı arttıkça ventrikül fonksiyon bozukluğunun erken tanısı ve tedavisi önem kazanmıştır. Rutin ekokardiografik yöntemler ile ventrikül fonksiyonunu değerlendirilmesi ameliyat sonrası sistemik ventrikül geometrisinde oluşan farklılıklar nedeniyle zorlaşmıştır. Bu nedenle erişkinde kalp yetersizliğinde tanı ve takip amaçlı sık kullanılan natriüretik peptidler Fontan hastalarında da ventrikül fonksiyonu ve kalp yetersizliğininin objektif göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Natriüretik peptidler ventrikül duvar gerimi ve dolu basıncına bağlı olarak ventrikül miyositlerinden salınır (129). Görevleri ekstrasellüler sıvı volümü ve kan basıncını düzenlemektir.

NT-proBNP, proBNP'den BNP ile aynı miktar salınan inaktif formdur. BNP aktif formdur. NT-proBNP BNP'ye göre serumda daha uzun süre kaldığı için düzey ölçümünde sık kullanılır. Kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarında NT-pro-BNP düzeyi arttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle edinsel ve doğumsal kalp hastalıklarında prognoz tayini ve tanısal amaçlı sık kullanılmaktadır (130-132).

ProBNP'nin aktif formu BNP'nin Fontan dolaşımında sistemik ventrikül yetersizliğinde yükseldiği, izole cavapulmoner yetersizlikte yükselmediği gösterilmiştir(132). Man ve arkadaşları Fontan ameliyatı yapılmış hastalarda, sistemik ventrikülün diastolik fonksiyon bozukluğunda BNP'nin yükseldiğini, BNP düzeyi ile E, A, anüler düzeydeki miyokardiyal hızlarla (-) korelasyon olduğu ve BNP düzeyinin sistemik ventrikülün diastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (133). Hastalarımızda NT-proBNP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması ve sistolik - diyastolik fonksiyonu gösteren MPI ile korelasyon göstermesi literatürü desteklemektedir.

Lechner ve arkadaşları Fontan ameliyatı sonrası NT-proBNP düzeyinin normal değerlerini saptamak için 59 hastanın NT-proBNP düzeyini yıllık ölçüp EKO ve muayene bulgularıyla karşılaştırmışlardır(13). Hastaların izlem süresi median 3.4 yıl (aralık 0.6-14.7 yıl), yaşı median 8.4 yıl (aralık 2.12-25 yıl), NT-proBNP düzeyini median 96 pg/ml (aralık 11-376) saptamışlardır. Hastalarında ölçtükleri NT-proBNP düzeyinin klinik olarak kalp

yetersizliği gelişmeden önce literatürdeki sağlam çocuklarla benzer olduğunu, kalp yetersizliğinde ise yetersizlik derecesiyle korele olarak yükseldiğini, ameliyattan 6 ay sonra izlem süresiyle NT-proBNP düzeyi arasında ilişki olmadığını, kalp yetersizliği olmayan grupta NT-proBNP üst sınırını 282.3 pg/ml (97.5 persentil) olduğunu saptamışlardır. NT-proBNP düzeyi sistemik ventrikülü sağ ventrikül olanda daha yüksek bulmalarına rağmen sağ ve sol ventrikül arasında istatistiksel fark elde edememişlerdir. Ameliyattan 6 ay sonra kalp yetersizliği olmamasına rağmen NT-pro-BNP düzeyini 282.3 pg/ml ve üstünde olan hastaların tüm tanısal metodlarla tekrar değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NT-pro-BNP düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. NT-pro-BNP düzeyi Fontan grubunda median 177 pg/ml (aralık 36.6 - 874), kontrol grubunda median 51.8 pg/ml (aralık 5-139.4) idi. NT-pro-BNP düzeyi ile solunum fonksiyon testleri, maksimum oksijen satürasyonu, maksimum kalp hızı, SV, CO arasında (-) korelasyon, doku Doppler MPI ve kitle/volüm arasında doğru ilişki bulunmuştur. Hastalarımızda intraatriyal tünel tıkanıklığı olan 1 hasta hariç klinik olarak kalp yetersizliği olmadığı için kalp yetersizliği olan ve olmayan arasında bir cutoff değeri bulunamadı. Hastalarımızla kontrol grubu arasında NT-pro-BNP'nin cutoff değeri değeri 90 pg/ml (sensitivite % 89.3,spesifite % 81.5) bulundu. NT-pro-BNP düzeyi $\geq$ 90 pg/ml olanlarda boy, kilo ve BMI z skoru, bazal ve maksimum O2 değeri, doku Doppler MPI değeri, doku hızları, kitle/volüm, sol atriyum volüm, E/A oran, dissenkroni ölçümleri, solunum fonksiyon testleri, kronotropik indeks arasında belirgin fark bulunmuştur. Bu sonuçlar klinik olarak belirgin olmasada Fontan grubunda subklinik kalp yetersizliği olduğunu ve $\geq$ 90 pg/ml üzerinde bunun daha belirgin olduğunu göstermiştir.

SONUÇLAR

KAYNAKLAR

1. Takken T, Tacken MH, Blank AC, Hulzebos EH, Strengers JL, Helders PJ. Exercise limitation in patients with Fontan circulation: a review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 8: 775-81, 2007
2. Lunze FI, Hui W, Abd El Rahman MY, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE, Berger F, Abdul-Khaliq H. Preserved regional atrial contractile function following extra-atrial rather than intra-atrial type Fontan operation: a tissue Doppler imaging study. *Clin Res Cardiol.* 5: 264-71, 2007.
3. Kaulitz R, Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child.* 90:757-62, 2005.
4. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 26: 240-8, 1971.
5. Gelatt M, Hamilton R, McCrindle W, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 24:1735–174, 1994
6. Durongpisitkul K, Porter C, Cetta F, Offord KP, Slezak JM, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK, Driscoll DJ. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after the Fontan operation. *Circulation* 15:1099–1107, 1998
7. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:672–680, 1996

8. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 85:469–496, 1992
9. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* 91:839-46,2005
10. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg* 31:344-52, 2007
11. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, D'Angeli I, D'Orazio S, Ventriglia F, Bosco G, Colloridi V. Quantitative assessment of systolic and diastolic ventricular function with tissue Doppler imaging after Fontan type of operation. *Int J Cardiol* 102:61-9, 2005
12. Durongpisitkul K, Driscoll DJ, Mahoney DW, Wollan PC, Mottram CD, Puga FJ, Danielson GK. Cardiorespiratory response to exercise after modified Fontan operation: determinants of performance. *J Am Coll Cardiol* 29: 785-90, 1997
13. Lechner E, Gitter R, Mair R, Pinter M, Schreier-Lechner E, Vondrys D, Tulzer G. Aminoterminal brain natriuretic peptide levels in children and adolescents after Fontan operation correlate with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 29: 901-5, 2008
14. Azakie A, Merklinger SL, Williams WG, Van Arsdell GS, Coles JG, Adatia I. Improving outcomes of the Fontan operation in children with atrial isomerism and heterotaxy syndromes. *Ann Thorac Surg* 72: 1636-40, 2001
15. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:682-95, 1988
16. Jonas RA, Castaneda AR. Modified Fontan procedure: atrial baffle and systemic venous to pulmonary artery anastomotic techniques. *J Card Surg* 3:91-6, 1988
17. Stamm C, Friehs I, Mayer JE Jr, Zurakowski D, Friedman JK, Moran AM, Walsh EP, Lock JE, Jonas RA, Del Nido PJ. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:28-41,2001
18. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 82:1681-9, 1990
19. Malec E, Dangel J, Mroczek T, Procelewska M, Januszewska K, Ko Cz J. Successful surgical treatment of a neonate with prenatal diagnosis of severe Ebstein's anomaly. *Pediatr Cardiol* 26: 869-71, 2005
20. Choussat A. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA (eds). *Paediatric Cardiology 1977*. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, pp 559-566, 1978
21. Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, Burnett J, Jonas RA, Castañeda AR, Wernovsky G. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 114:376-91, 1997
22. Mair DD, Hagler DJ, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Fontan operation in 176 patients with tricuspid atresia. Results and a proposed new index for patient selection. *Circulation* 82: 164-9, 1990

23. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 117:85-92, 2008
24. Nakano T, Kado H, Tachibana T, Hinokiyama K, Shiose A, Kajimoto M, Ando Y. Excellent midterm outcome of extracardiac conduit total cavopulmonary connection: results of 126 cases. *Ann Thorac Surg* 84:1619-25, 2007
25. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian S, Lee T, Ohye RG, Devaney EJ. Fontan operation in the current era: a 15-year single institution experience. *Ann Surg* 248:402-10, 2008
26. Cohen MI, Wernovsky G, Vetter VL, Wieand TS, Gaynor JW, Jacobs ML, Spray TL, Rhodes LA. Sinus node function after a systematically staged Fontan procedure. *Circulation* 98: 358-9, 1998
27. Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, Robbins RC, Dubin AM. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *Thorac Cardiovasc Surg* 115:499-505, 1998
28. Garson A Jr, Bink-Boelkens M, Hesslein PS, Hordof AJ, Keane JF, Neches WH, Porter CJ. Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases. *J Am Coll Cardiol* 6:871-8, 1985
29. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gauvreau K, Burnett J, Mayer JE Jr, Walsh EP. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:80-6, 1997
30. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in single-ventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg* 24:738-41, 2009
31. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N, Kurosawa H, Nakanishi T. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol* 53:410-6, 2009
32. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gamble WJ, Gauvreau K, Burnett J, Mayer JE, Walsh EP. Long-term outcome in patients with pacemakers following the Fontan operation. *Am J Cardiol* 77:887-9, 1996
33. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:1063-73, 1998
34. Lenz D, Hamsch J, Schneider P, Hausler HJ, Sauer U, Hess J, Tarnok A. Protein-losing enteropathy in patients with Fontan circulation: is it triggered by infection? *Crit Care* 7:185-190, 2003
35. Ostrow A, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operations: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg* 82:695-700, 2006
36. Silvilarat S, Cabalka AK, Cetta F, Grogan M, Hagler DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome. *Congenit Heart Dis* 3:262-8, 2008.
37. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, Armstrong A. Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation. *Am J Cardiol* 101:248-51, 2008.
38. Zellers TM, Brown K. Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: oral prednisone treatment with biopsy and laboratory proved improvement. *Pediatr Cardiol* 17:115-117, 1996

39. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of Oral Budesonide in the Management of Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation. *Ann Thorac Surg.* 89: 837-842, 2010
40. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg.* 82:e39-40,2006
41. Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, Cetta F, Hagler DJ. Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 69: 584-9, 2007
42. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after fontan procedures--the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115 :493-8, 1998
43. Kajimoto H, Nakazawa M, Murasaki K, Hagiwara N, Nakanishi T. Increased P-selectin expression on platelets and decreased plasma thrombomodulin in Fontan patients. *Circ J* 73:1705-10, 2009
44. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 119 :745-52, 2000
45. Procelewska M, Kolcz J, Januszewska K, Mroczek T, Malec E. Coagulation abnormalities and liver function after hemi-Fontan and Fontan procedures - the importance of hemodynamics in the early postoperative period. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:866-72, 2007
46. Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart* 78:154-9, 1997
47. Narkewicz MR, Sondheimer HM, Ziegler JW, Otanni Y, Lorts A, Shaffer EM, Horgan JG, Sokol RJ. Hepatic dysfunction following the Fontan procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36:352-7, 2003
48. Anne P, Du W, Mattoo TK, Zilberman MV. Nephropathy in patients after Fontan palliation. *Int J Cardiol* 132:244-7. 2008
49. Tzifa A, Robards M, Simpson JM. Plastic bronchitis; a serious complication of the Fontan operation. *Int J Cardiol* 101:513-4, 2005
50. Gatzoulis MA, Shinebourne EA, Redington AN, Rigby ML, Ho SY, Shore DF. Increasing cyanosis early after cavopulmonary connection caused by abnormal systemic venous channels. *Br Heart J* 73:182-6,1995
51. Stümper O, Wright JG, Sadiq M, De Giovanni JV. Late systemic desaturation after total cavopulmonary shunt operations. *Br Heart J.* 74:282-6, 1995
52. Kaulitz R, Ziemer G, Paul T, Peuster M, Bertram H, Hausdorf G. Fontan-type procedures: residual lesions and late interventions. *Ann Thorac Surg* 74:778-85, 2002
53. Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, Murphy JD, Jacobs ML. Pulmonary AV malformations after superior cavopulmonary connection: resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg.* 63:960-3,1997
54. Bozbaş ŞS. Pulmoner hipertansiyonu bulunan hastalarda angiotensin reseptör blokleri ve kalsiyum kanal blokleri kullanımının kardiyopulmoner egzersiz testi ekokardiyografi

parametreleri ve endotelin-1 düzeyi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara, 2005

55. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, Kimball TR, Knilans TK, Nixon PA, Rhodes J, Yetman AT. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation* 113:1905-20, 2006

56. Connuck DM. The role of exercise stress testing in pediatric patients with heart disease. *Progr Pediatr Cardiol* 20: 45-52, 2005.

57. Gürsel G. Egzersiz Testleri: Klinik tanıdaki yeri ve hasta takibindeki önemi. *Solunum*.2: 175-192, 2000

58. Umut S, Yıldırım N. Egzersiz fizyolojisi ve egzersiz testleri. *Akciğer fonksiyon testleri* 11: 105-126, 2004

59. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Baltimore, Lippincott, Williams&Wilkins. pp 117-127, 1999

60. Tomassoni TL. Role of exercise in the management of cardiovascular disease in children and youth. *Med Sci Sports Exerc* 28:406-13, 1996

61. Mahle WT, Wernovsky G, Bridges ND, Linton AB, Paridon SM. Impact of early ventricular unloading on exercise performance in preadolescents with single ventricle Fontan physiology. *J Am Coll Cardiol* 34:1637-43, 1999

62. Ohuchi H. Cardiopulmonary response to exercise in patients with the Fontan circulation. *Cardiol Young*. 15:39-44, 2005

63. Troutman WB, Barstow TJ, Galindo AJ, Cooper DM. Abnormal dynamic cardiorespiratory responses to exercise in pediatric patients after Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 31:668-7, 1998

64. Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, Tracz W, Malec E. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified fontan operation. *Scand Cardiovasc J* 36:80-5, 2002

65. Ohuchi H, Hamamichi Y, Hayashi T, Watanabe T, Yamada O, Yagihara T, Echigo S. Post-exercise heart rate, blood pressure and oxygen uptake dynamics in pediatric patients with Fontan circulation Comparison with patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Int J Cardiol* 101:129-36. 2005

66. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:198-207, 2006

67. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 29:707-69, 2004

68. Citarella MR, Choi MR, Gironacci MM, Medici C, Correa AH, Fernández BE. Urodilatin and dopamine: a new interaction in the kidney. *Regul Pept.* 153:19-24, 2008
69. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 12:131-42, 2007
70. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of Interventricular asynchrony. *Circulation* 79: 845-853, 1989
71. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 17: 1974-1979, 1994
72. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE- HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 352: 1539-1549, 2005
73. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 117: e 350-408, 2008
74. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, Rosenthal E, Villain E, Früh A, Paul T, Blom NA, Happonen JM, Bauersfeld U, Jacobsen JR, van den Heuvel F, Delhaas T, Papagiannis J, Trigo C. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 95:1165-71, 2009
75. Cazeau S, Jauvert G, Alonso C, Bordachar P, Lazarus A, Ritter P. Echocardiographic modelling of cardiac asynchronism: prospective evaluation before and after multisite stimulation] *Arch Mal Coeur Vaiss* 96:659-64, 2003
76. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MS, Yu CM. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 21:191-213. 2008
77. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 45:65-9, 2005
78. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 44: 1834-40, 2004
79. Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 93 :1178-81, 2004

80. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 91:684-8, 2003
81. Porciani MC, Lilli A, Macioce R, Cappelli F, Demarchi G, Pappone A, Ricciardi G, Padeletti L. Utility of a new left ventricular asynchrony index as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 27:1818-23, 2006
82. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 95:1635-41, 2006
82. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* Jul 93:62-6, 1978
83. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 95:194-8, 2006
84. Zoghbi WA, Quinones MA. Determination of cardiac output by Doppler echocardiography: a critical appraisal. *Herz* 11:258-68, 1986
85. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. Second edition. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1995
86. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB, Tsang TS. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol* 98:1185-8, 2006
87. Wu YT, Chang AC, Chin AJ. Semiquantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging in patients aged < 20 years. *Am J Cardiol*. 71:727-32, 1993
88. Parry AJ, Kovalchin JP, Suda K, McElhinney DB, Wudel J, Silverman NH, Reddy VM, Hanley FL. Resection of subaortic stenosis; can a more aggressive approach be justified? *Eur J Cardiothorac Surg*. 15:631-8, 1999
89. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications. *Indian Heart J* 54:368-78, 2002
90. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 49:1903-14, 2007
91. Galderisi M, Cattaneo F, Mondillo S. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovasc Ultrasound* 5:28, 2007
92. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 26 :135-6, 1995
93. Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol* 99:445-57, 2005
94. Cooper DM, Weiler-Ravell D. Gas exchange response to exercise in children. *Am Rev Respir Dis* 129:47-8, 1984
95. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 48:1250-6, 2006

96. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blafox A, Li JS, Margossian R, Mital S, Russell J, Rhodes J. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 52:99-107, 2008
97. Ohye RG, Devaney EJ, Hirsch JC, Bove EL. The modified Blalock-Taussig shunt versus the right ventricle-to-pulmonary artery conduit for the Norwood procedure. *Pediatr Cardiol* 28:122-5, 2007
98. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, Di Donato R, Sanders SP. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. *J Am Coll Cardiol* 47:2065-73, 2006
99. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation--effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 30:923-9, 2006
100. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Somatic development long after the Fontan operation: factors influencing catch-up growth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:1199-206, 2007
101. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. Arrhythmia management in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol* 28:448-56, 2007
102. Gewillig M, Wyse RK, de Leval MR, Deanfield JE. Early and late arrhythmias after the Fontan operation: predisposing factors and clinical consequences. *Br Heart J* ;67:72-9, 1992
103. Blafox AD, Sleeper LA, Bradley DJ, Breitbart RE, Hordof A, Kanter RJ, Stephenson EA, Stylianou M, Vetter VL, Saul JP. Functional status, heart rate, and rhythm abnormalities in 521 Fontan patients 6 to 18 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:100-7, 2008
104. Crupi G, Locatelli G, Tiraboschi R, Villani M, De Tommasi M, Parenzan L. Protein-losing enteropathy after Fontan operation for tricuspid atresia (imperforate tricuspid valve). *Thorac Cardiovasc Surg* 28:359-63, 1980
105. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:1063-1073, 1998
106. Malcic I, Sauer U, Stern H, Kellerer M, Kühle B, Locher D, Bühlmeier K, Sebening F. The influence of pulmonary artery banding on outcome after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:743-747, 1992
107. Pace Napoleone C, Oppido G, Angeli E, Giardini A, Resciniti E, Gargiulo G. Results of the modified Fontan procedure are not related to age at operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 645-50, 2009
108. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, Gerche AL, Gorenflo M. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10:428-33, 2009
109. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, Katogi T, Kyo S, Yokote Y. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol* 47:2528-35, 2006
110. Milanese O, Stellin G, Colan SD, Facchin P, Crepaz R, Biffanti R, Zacchello F. Systolic and diastolic performance late after the Fontan procedure for a single ventricle and comparison of those undergoing operation at <12 months of age and at >12 months of age. *Am J Cardiol* 89:276-80, 2002
111. Penny DJ, Rigby ML, Redington AN. Abnormal patterns of intraventricular flow and diastolic filling after the Fontan operation: evidence for incoordinate ventricular wall motion. *Br Heart J* 66:375-8, 1991
112. Penny DJ, Redington AN. Angiographic demonstration of incoordinate motion of the ventricular wall after the Fontan operation. *Br Heart J* ;66:456-9, 1991

113. Cheung YF, Penny DJ, Redington AN. Serial assessment of left ventricular diastolic function after Fontan procedure. *Heart* 83:420-4, 2000
114. Bacha EA, Zimmerman FJ, Mor-Avi V, Weinert L, Starr JP, Sugeng L, Lang RM. Ventricular resynchronization by multisite pacing improves myocardial performance in the postoperative single-ventricle patient. *Ann Thorac Surg* 78:1678-83, 2004
115. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, Gauvreau K, Walsh EP, Berul CI. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:58-65, 2009
116. Takken T, Hulzebos HJ, Blank AC, Tacke MH, Helders PJ, Strengers JL. Exercise prescription for patients with a Fontan circulation: current evidence and future directions. *Neth Heart J* 15:142-147, 2007
117. Miller TD. Exercise treadmill test: estimating cardiovascular prognosis. *Cleve Clin J Med* 75:424-30, 2008
118. Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Heise CT, Staats BA. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 1986 May;7(5):1087-94.
119. Nir A, Driscoll DJ, Mottram CD, Offord KP, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation: a serial study. *J Am Coll Cardiol* 22:216-20, 1993
120. Inai K, Saita Y, Takeda S, Nakazawa M, Kimura H. Skeletal muscle hemodynamics and endothelial function in patients after Fontan operation. *Am J Cardiol* 93:792-7, 2004
121. Mertens L, Reybrouck T, Eyskens B, Daenen W, Gewillig M. Slow kinetics of oxygen uptake in patients with a Fontan type circulation. *Pediatr Exerc Sci Heart J*. 2001 93:792-797, 2003
122. Ohuchi H, Hasegawa S, Yasuda K, Yamada O, Ono Y, Echigo S. Severely impaired cardiac autonomic nervous activity after the Fontan operation. *Circulation* 104:1513-8, 2001
123. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, Miyazaki A, Takamuro M, Yamada O, Ono Y, Uemura H, Yagihara T, Echigo S. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 37:1967-74, 2001
124. Ohuchi H. Cardiopulmonary response to exercise in patients with the Fontan circulation. *Cardiol Young* 15:39-44, 2005
125. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 48:1250-6, 2006
126. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 80:314-23, 1989
127. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, Margossian R, Mital S, Russell J, Rhodes J. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 52:99-107, 2008

128. Gewillig MH, Lundström UR, Bull C, Wyse RK, Deanfield JE. Exercise responses in patients with congenital heart disease after Fontan repair: patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol* 15:1424-32, 1990
129. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 132:1961–1970, 1993
130. Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, Pousset F, Carayon A, Montalescot G, Hulot JS, Thomas D, Piwowska W, Komajda M. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J* 25:1788–1796, 2004
131. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Okada Y, Yamada O, Ono Y, Yagihara T, Echigo S. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation* 108:2368–2376, 2003
132. Law YM, Ettegui J, Beerman L, Maisel A, Tofovic S. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure. *Am J Cardiol* 98:520-4, 2006
133. Man BL, Cheung YF. Plasma brain natriuretic peptide and systemic ventricular function in asymptomatic patients late after the Fontan procedure. *Heart Vessels* 22:398-403, 2007