

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP YETERSİZLİĞİ GELİŞEN VENTRİKÜLER SEPTAL
DEFEKTLİ HASTALARIN BEYİN KAN AKIMLARININ
TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASON YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM NT-proBNP DÜZEYİ
İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nurdan ÖZTÜRK TAŞAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2015

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP YETERSİZLİĞİ GELİŞEN VENTRİKÜLER SEPTAL
DEFEKLİ HASTALARIN BEYİN KAN AKIMLARININ
TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASON YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM NT-proBNP DÜZEYİ
İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nurdan ÖZTÜRK TAŞAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Birsen UÇAR

ESKİŞEHİR
2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurdan ÖZTÜRK TAŞAR'a ait "Kalp yetersizliği gelişen ventriküler septal defektli hastaların beyin kan akımlarının transkraniyal Doppler ultrason yöntemi ile değerlendirilmesi ve serum NT-proBNP düzeyi ile ilişkisi" adlı çalışma jürimiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 31/08/2015

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Özlem Mehtap BOSTAN Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.İrfan DEĞİRMENCI
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında büyük bir sabır ile bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof.Dr. Birsen UÇAR'a, değerli görüşlerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ'a, çalışmamı yaparken yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Duran KARABEL ve Pediatrik Kardiyoloji Bilimdalı çalışanlarına, beyin kan akım hızını ölçmemde yardımcı olan Prof.Dr. Nevzat UZUNER ve Çiğdem AKBAŞ ILGAZ'a sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Taşar, NÖ. Kalp yetersizliği gelişen ventriküler septal defektli hastaların beyin kan akımlarının transkraniyal Doppler ultrason yöntemi ile değerlendirilmesi ve NT-proBNP düzeyi ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2015. Ventriküler septal defekt (VSD)'de kalp yetersizliği (KY) oluştuğunda kompanzatuvar mekanizmalar devreye girerek, beyin ve kalp gibi vital organların perfüzyonunu sürdürmeye çalışırlar. Bu çalışmada, KY oluşan ve oluşmayan VSD'li hastalarda transkraniyal Doppler (TKD) ultrasonografi (USG) yöntemi ile defektin ve KY'nin beyin kan akımına (BKA) olan etkisi, yetersizlik tedavisinin BKA üzerine etkisi, serum NT-proBNP düzeyi ile olan ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya yaşları 0-36 ay arasında ($3,8 \pm 0,7$), 13 KY olan, 27 KY olmayan VSD'li olgu ve kontrol grubuna 25 sağlıklı çocuk alındı. Olguların ekokardiyografi (EKO) ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları; TKD USG yapılarak BKA hızları ölçüldü. Serum NT-proBNP düzeyi çalışıldı. KY olan olguların, antikonjestif tedavi başlandıktan bir ay sonra ölçümleri tekrarlandı. KY olan VSD'li grubun BKA hızı kontrol grubundan düşük olmasına rağmen, çalışma ve kontrol gruplarının BKA hızlarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak tedavi ile sağ ve sol maksimum BKA hızlarında anlamlı derecede artış saptandı (sırasıyla $p:0,004$; $p:0,004$). NT-proBNP düzeyi ile sağ ve sol maksimum BKA hızları arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r:-0,39$; $p:0,013$ ve $r:-0,32$; $p:0,043$). Ayrıca defekt çapı/vücut yüzey alanı oranı ve pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı (Q_p/Q_s) oranı ile bazı BKA hızı parametreleri arasında negatif korelasyon saptandı. Sonuç olarak; BKA hızları çalışma grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermese de, BKA hızının tedavi ile artması ve defekt çapı, Q_p/Q_s oranı ve NT-proBNP düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi, VSD ve KY'nin oluşturduğu hemodinamik durumun, beyin kan akımı üzerine etkisi olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Ventriküler septal defect, kalp yetersizliği, beyin kan akımı, NT-proBNP, Ross skoru.

ABSTRACT

Taşar, NÖ. Evaluating cerebral blood flow of progressed heart failure patients with ventricular septal defect by transcranial doppler and determining relation with NT-proBNP. Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Child Health and Illness Master Thesis in Medicine, Eskişehir 2015. Heart Failure (HF) is responsible for clinic of Ventricular Septal Defect (VSD). When HF occur compensator mechanism try to maintain perfusion of brain and heart which are vital organs. In this study, effects of defect and HF on cerebral blood flow (CBF), treatment of heart failure and CBF relation and association between NT-proBNP on child patients with VSD who have progressed HF and non-HF by transcranial doppler. In this study, 13 child with HF and 27 child have no HF with VSD aged 0-36 months ($3,8 \pm 0,7$) were included. Control group were consist of 25 healthy children for study. For all cases, left ventricle systolic function was assessed by ecocardiography (ECO) and cerebral blood flow was measured by TCD ultrasound. Also, NT-proBNP level was studied. All measurements of cases with HF were determined after one month later anticongestive treatment. Although no difference was found between the patient and control groups for CBF ($p>0,05$), right and left maximum CBF were significantly increased with treatment ($p:0,004$; $p:0,004$ respectively). NT- proBNP level was found negative correlated with right and left maximum CBF ($r:-0,39$; $p:0,013$ ve $r:-0,32$; $p:0,043$ respectively). In addition, negative correlation was found between defect diameter /body surface area, pulmonar blood flow/sistemic blood flow (Q_p/Q_s) and some CBF parameters. As a result, although no difference was found between study groups for CBF, increasing CBF with treatment and defect diameter were found negative correlated with Q_p/Q_s and NT-proBNP level, so VSD and hemodynamic status related with heart failure have effects on CBF.

Key words: Ventricular septal defect, cerebral blood flow, Heart failure, NTproBNP, Ross score.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. İnterventriküler Septumun Gelişimi ve Anatomisi	4
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4. Epidemiyoloji	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Sınıflandırma	7
2.1.7. Klinik Bulgular	9
2.1.8. Tanı	11
2.1.9. Doğal Seyit	14
2.1.10. Tedavi	14
2.2. Konjestif Kalp Yetmezliği	15
2.2.1. Tanımı	15
2.2.2. Kalp Yetmezliğinin Patofizyolojisi	16
2.2.3. Kalp Yetersizliği Etyolojisi	25
2.2.4. Kalp Yetersizliği Kliniği	28
2.2.5 Kalp Yetersizliğinde Laboratuvar Bulguları	29
2.2.6. Kalp Yetersizliği Tedavisi	33
2.3. Beyin Kan Akımı	34
2.3.1. Beyin Kan Akımı Ölçüm Yöntemleri	36

	Sayfa
2.3.2. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	68
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADH	Antidiüretik hormon
ANP	Atriyal natriüretik peptid
Ark	Arkadaşları
AOa	Aort anulus
BKA	Beyin kan akımı
BNP	Brain natriüretik peptit (BNP)
CNP	C Tipi natriüretik peptit
CBF	<i>Cerebral blood flow levels</i>
DÇ/VYA	Defekt çapı/vücut yüzey alanı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu,
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
HF	<i>Heart failure</i>
IL	İnterlökin
KF	Kısalma fraksiyonu
KY	Kalp yetersizliği
KTO	Kardiyotorasik oran
LA	Sol atriyum
LVIDd	Diyastol sonu sol ventrikül hacmi (<i>left ventricular internal diameter at end diastole</i>)
MMSE	<i>Mini Mental State Exam</i>
NPR-A	Natriüretik peptit reseptör-A
NPR-B	Natriüretik peptit reseptör-B
NPR-C	Natriüretik peptit reseptör-C
NT-proBNP	N terminal-probrain natriüretik peptit
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
Pan	Pulmoner anulus
P _a CO ₂	Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı

P_{aO_2}	Arteriyel parsiyel oksijen basınc
PET	<i>Positron emission tomography</i>
PI	Pulzatil indeksi (<i>Pulsatile index</i>)
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
PY	Pulmoner yetersizlik
Qp/Qs	Pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı
RV	Sağ ventrikül
RA	Sağ atriyum
SEM	Standart hata (<i>standard error of mean</i>)
SPECT	<i>Spect single positron emission tomography</i>
TEE	Transözefagial ekokardiyografi
TKD	Transkraniyal Doppler
TY	Triküspit yetersizliği
USG	Ultrasonografi
VSD	Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Sağ ventrikül yönünden bakıldığında interventriküler septumu bölümleri	5
2.2. Modifiye Soto sınıflamasında sağ ventrikül tarafından bakıldığında defektlerin ventriküler septumdaki konumları	8
2.3. Kardiyak debiyi etkileyen faktörler	16
2.4. Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler	18
2.5. TKD için kullanılan pencereler	38
4.1. Sağ ve sol maksimum beyin kan akım hızlarının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.	57
4.2. NT-proBNP düzeyi ile sağ maksimum beyin kan akım hızı ve sol maksimum beyin kan akım hızı arasındaki ilişki.	61
4.3. DÇ/VYA oranı ile sağ maksimum beyin kan akım hızı, sağ ortalama beyin kan akım hızı ve sol ortalama beyin kan akım hızı arasındaki ilişki	62
4.4. Q_p/Q_s ile sağ maksimum beyin kan akım hızı arasındaki ilişki	65
4.5. Sağ ventrikül çapı ile sağ pulzatil indeks ve sol minimum beyin kan akımı arasındaki ilişki.	65
4.6. Q_p/Q_s oranı ile NT-proBNP düzeyi ve Ross skoru arasındaki ilişki.	67
4.7. Ross skoru ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki.	67

TABLolar

	Sayfa
2.1. Modifiye Soto sınıflaması	8
2.2. Konjestif kalp yetersizliğinde oluşan nörohormonal aktivite	19
2.3. BNP'nin fizyolojik etkileri	23
2.4. Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri	26
2.5. Kalp debisini etkileyen faktörlere göre nedenler	28
2.6. Kalp yetersizliğinin muayene bulguları.	29
2.7. Ross Kalp Yetersizliği Sınıflaması	31
2.8. Yaşamın ilk yılı boyunca sağ orta serebral arter kan akım hızları ve referans aralığı	39
2.9. Yaşamın ilk yılı boyunca sol orta serebral arter kan akım hızları referans aralığı.	40
4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı	45
4.2. Olguların kardiyotorasik oranları	46
4.3. Defektin yerleşimine göre olguların dağılımı.	47
4.4. VSD'li olguların DÇ/VYA oranının karşılaştırılması.	47
4.5. VSD'li olguların Ross skoruna göre klinik sınıflandırılması.	48
4.6. VSD'li olguların Ross skorkolesterol değerleri	48
4.7. Olguların NT-proBNP düzeyleri.	50
4.8. Olguların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	51
4.9. VSD+KY (TÖ), VSD+KY (TS) ve kontrol gruplarının EKO bulguları.	53
4.10. Olguların beyin kan akım hızı değerleri.	54
4.11. VSD+KY grubunun tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunun beyin kan akım hızı değerleri	56

	Sayfa
4.12. PHT olan ve olmayan VSD+KY olgularının beyin kan akım hızları.	58
4.13. Beyin kan akım hızları ile ross skoru, NT-proBNP ve DÇ/VYA arasındaki ilişki	60
4.14. Beyin kan akım hızları ile EKO bulguları arasındaki ilişki	64
4.15. EKO bulguları ile Ross skoru ve NT-proBNP arasındaki ilişki	66

1. GİRİŞ

Ventriküler septal defekt (VSD), iki ventrikül arasındaki septumda olmaması gereken açıklıktır. Konjenital kalp hastalıkları canlı doğumların %0,5-0,8'inde görülmekte olup; VSD en sık görülen formudur (%25) (1). Defektlerin boyutu hemodinamik önemi olmayan ve spontan kapanan ufak bir defektten, kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon oluşturan büyük defektlere kadar değişir. Hastalardaki klinik tablo defektin boyutuna ve dolayısıyla soldan-sağa şantın miktarına göre değişkenlik gösterir. Küçük defekli hastalar genellikle asemptomatik olup fizik muayenedeki üfürüm nedeniyle saptanırken, orta-geniş VSD'li hastalarda doğumdan birkaç hafta sonra başlayan konjestif kalp yetersizliği bulguları gelişir (1-4). Ekokardiyografi (EKO) ile noninvazif bir şekilde tanı konulabilir (1-4). Geniş defektlerin tedavisi defektin cerrahi olarak kapatılması olup kalp yetersizliği ve büyüme geriliği oluşan geniş VSD'li çocuklarda medikal ajanlarla kalp yetersizliği tedavisi yapılır. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi geciktirilmeyerek defekt kapatılır (1, 2). Tıbbi tedaviye yanıt verenlerde ise cerrahi tedavi hastanın büyüme ve gelişmesi sağlanana kadar geciktirilebilir (1-3). Defekt tedavisindeki asıl amaç kalp yetersizliği oluşumunu engellemek, dolayısı ile dokuların, özellikle de beyin ve kalp gibi vital organların yeterli düzeyde kanlanmasını sağlamaktır (1, 2, 5).

Kalp yetersizliği; kalbin, vücuda yeterli kanı pompalayamamasıdır. Vücuda yeterli oksijen sunumu, kardiyak debi (atım hacmi x dakika atım sayısı) ve kanın oksijen içeriğine bağlıdır. Bu faktörleri etkileyen bir nedenle karşılaşıldığında kalp debisinin normal sınırlarda tutulması için kompanzatuvar mekanizmalar devreye girer ve bu mekanizmalar sayesinde kan akımı cilt, böbrek ve diğer visseral organlardan, daha hayati öneme sahip kalp ve beyine yönlendirilir (6). Kompanzasyon mekanizmalarının esas amacı kalp yetersizliği geliştiğinde beyin ve kalp gibi vital organların kan akımını normal düzeyde tutmaya çalışmaktır. Beyin, kardiyak *outputun* %15'ini kullanması nedeniyle vücudun en çok kanlanan organlarından. Çeşitli tekniklerle beyin kan akımı ölçülebilir. Transkraniyal Doppler (TKD)

ultrasonografi (USG) ile beyin kan akımı yerine beyin kan akım hızı gösterilebilir, fakat akım hızında meydana gelen değişiklikler beyin kan akımındaki değişikliklerle güçlü şekilde korelasyon gösterir (7, 8). Diğer yöntemlerle kıyaslandığında noninvazif, ucuz, kolay uygulanabilir olması ve radyasyon riski taşımadığından dolayı daha yaygın kullanılan bir yöntemdir ve işlemin bilinen bir kontrendikasyonu yoktur (9).

Brain natriüretik peptit (BNP), kalp yetersizliğinde artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak kardiyak miyozitler ve fibroblastlardan salınmaktadır. (10-12). BNP'nin birçok fizyolojik etkisi olmasına rağmen kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olan N terminal-*probrain* natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyi kullanılır. Çalışmalarda klinik olarak konjestif kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13-16) .

Kalp yetersizliği gelişen hastalarda kompanzasyon mekanizmaları ile normal beyin kan akımı sağlanır. Ancak bazı çalışmalarda kompanzatuvar değişikliklere rağmen kronik düşük kardiyak *outputa* bağlı olarak beyin kan akımının %25 oranında düştüğü gözlenmiştir (17). Bu konuda yapılmış çalışmaların büyük bir çoğunluğu yetişkin çalışması olup, yapılan bir erişkin çalışmasında kalp yetersizliği olan olguların beyin kan akımının kontrol grubuna göre düşük olduğu, kalp yetersizliği tedavisi ile beyin kan akımının kontrol grubuyla aynı düzeye çıkabildiği gösterilmiştir (18). Yine birçok yetişkin çalışmasında kalp yetersizliği olan hastaların çeşitli nöropsikolojik problemlerinin beyin kan akımının azalmasıyla ilgili olduğu, kalp yetersizliği tedavisi ile bu bozukluklarının gerilediği gösterilmiştir (19-22). Yaptığımız literatür taramamızda ulaşabildiğimiz, konuyla ilgili yapılmış VSD'li tek olgu sunumunda, kalp yetersizliği olan 3 aylık bir VSD olgusunda beyin kan akımının, 5 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Ancak tedavi ile ne düzeyde arttığından bahsedilmemiştir (23). Ayrıca erişkin çalışmalarında kalp yetersizliği olan hastaların beyin kan akımında azalma olduğu ve bunun yüksek serum NT-

proBNP ile negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir (24). Literatür tarandığında, kalp yetersizliğinde beyin kan akımı ile NT-proBNP ilişkisiyle ilgili çocuklarda yapılmış çalışmalara rastlanmamıştır.

Bu çalışmada; bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğunun erişkin çalışması olması, erişkinlerdeki kalp yetersizliğinin etyoloji, semptom ve fizik muayene bulgularının çocuklardan farklı olması nedeniyle, elde edilen sonuçların özellikle küçük çocuklar için farklılık gösterebileceği düşünülerek; kalp yetersizliği oluşan ve oluşmayan VSD'li hastalarda TKD ultrasonografi ile beyin kan akım hızı ölçülerek, defektin ve kalp yetersizliğinin beyin kan akımına olan etkisini, kalp yetersizliğinin tedavisi ile beyin kan akımındaki değişkenliğin ne düzeyde olduğunu, kalp yetersizliği tanısında ve tedavinin izleminde belirteç olarak kullanılan serum NT-proBNP düzeyi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

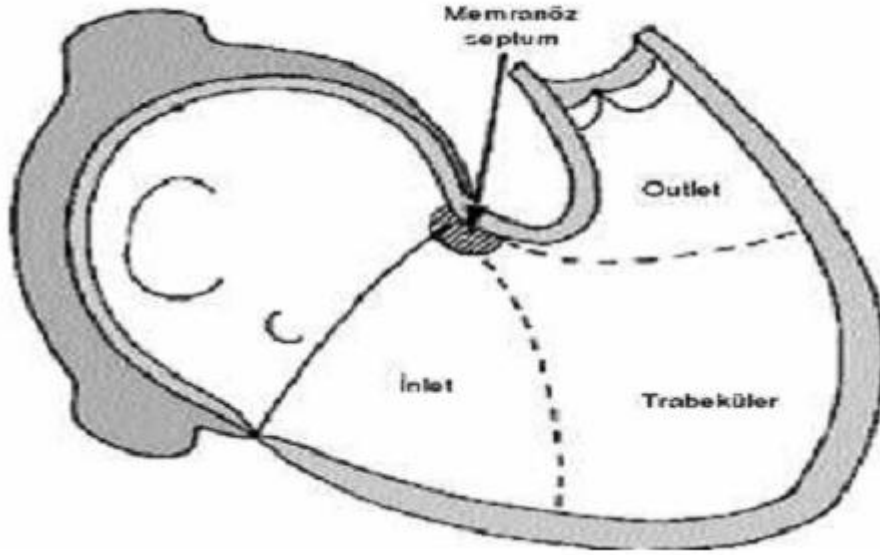
2.1. Ventriküler Septal Defekt

2.1.1.Tanım

Ventriküler septal defekt (VSD), sağ ve sol ventrikülü birbirinden ayıran septumda yerleşmiş olan, bazen bir, bazen de birden fazla sayıda olabilen normalde olmaması gereken açıklıktır. Konjenital kalp hastalıkları canlı doğumların %0,5-0,8'inde görülmekte olup; VSD en sık görülen formudur ve tüm defektlerin %25'ini oluşturur (1). Bu defektler tek başına bulunabildikleri gibi, başka konjenital kalp anomalilerine de eşlik edebilirler.

2.1.2. İnterventriküler Septumun Gelişimi ve Anatomisi

Normal kardiyak septumun oluşumu ile ilgili bilgilerimiz sınırlı olduğundan septumda oluşan defektin mekanizması hakkındaki bilgilerimiz de kısıtlıdır; ancak kas ve mezenkimal dokunun ikisine birden sahip olduğu bilinmektedir (25). Ventriküler septum gebeliğin 4-8. haftaları arasında gelişir. İntrauterin hayatın 3. haftasının sonunda primitif sağ ve sol ventrikül gelişir ve aralarında primer interventriküler foramen bulunur (26). Apekten yukarıya doğru büyüyen kısım ile endokardiyal yastıklardan aşağıya doğru büyüyen kısmın birleşmesi ile septum oluşur ve intrauterin yaşamın 7-8. haftasında tamamlanır. İnterventriküler septum 100-120 derecelik bir yay şeklindedir. Bu anatomik yapı septumu güçlendirir. Ventriküler septum, küçük membranöz kısım ve geniş musküler kısımdan oluşur. Aort kapağı ile mitral ve triküspit kapaklar arasında fibröz devamlılık vardır ve bu bölge "santral fibröz cisim" olarak adlandırılır. Santral fibröz cismin ventriküler septumdaki uzantısı membranöz septumu oluşturur. Membranöz septum mitral kapağın ön yaprakçığı ve triküspit kapağın septal yaprakçığı ile bağlantılıdır. Musküler septum ise tepesi membranöz septum tarafından oluşturulan üçgen şeklinde *inlet* septum, trabeküler septum (aynı zamanda basitçe musküler septum olarak adlandırılır) ve *outlet* septum (infundibuler veya konal) olmak üzere üç bölüme ayrılır (27) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sağ ventrikül yönünden bakıldığında interventriküler septumun bölümleri.

2.1.3. Etyoloji

Ventriküler septal defekt oluşumunun kesin nedeni tam bilinmemekle birlikte çevresel etkenlerin ve ailesel yatkınlığın etyolojide birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Bilinen nedenler arasında; annenin sigara, alkol ve amfetamin kullanımı, annede diyabet varlığı, annenin boya sanayiinde çalışması sayılabilir (26).

2.1.4. Epidemiyoloji

Küçük ve izole VSD'lerin semptom vermemesi nedeniyle ekokardiyografinin (EKO) klinik kullanımının yaygınlaşmasından önceki veriler tam bilinmemekteydi. Günümüzde EKO ile yapılan prevalans çalışmalarında, geçmişteki muayene ve postmortem incelemelere dayalı yapılan prevalans çalışmalarına göre her 1000 çocukta 3.94'lük artış saptanmıştır (28, 29). Bu artmış sıklığın nedeni genelde yaşamın ilk aylarında kapanan küçük musküler VSD'lerin de EKO ile saptanabilmesidir (30, 31). Defektlerin çoğu spontan olarak kapandığı için erişkin dönemde prevalans en düşüktür (1-5). Günümüzde çocuk kardiyojisi kliniklerinde

doğumsal kalp hastalığı tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %25'ini VSD oluşturur ve bu hastaların %56'sı kız, %44'ü erkektir (4). Genetik faktörler insidansta belirleyici olmamakla beraber VSD'nin spesifik tiplerinde genetik kalıtım önemlidir. Asya popülasyonunda subarteriyel defektler sık görülürken; batı popülasyonunda cerrahi gerektiren VSD'lerin sadece %5'ni oluşturur (32).

2.1.5. Patogenez

Ventriküler septal defektte soldan sağa oluşan şant akımı tüm klinikten sorumludur. Defektin büyüklüğü ve pulmoner vasküler direnç patofizyolojiyi belirleyen temel faktörlerdir. Belirli bir boyutun altındaki defektler akıma karşı direnç oluşturarak soldan sağa geçen akımı sınırlandırır. Bu kritik defekt boyutu hakkında çeşitli görüşler vardır. Bir kesim aortik orifisten küçük olan defektlerin restriktif olduğunu belirtirken, diğer bir kesim bu boyutu vücut yüzey alanına göre belirlemek gerektiğini (defekt çapı baz alındığında 1 cm^2 [vücut yüzey alanı] ya da VSD alanını $0.8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [vücut yüzey alanı]) kabul etmektedirler (33).

Patofizyolojide önemli bir diğer faktör ise pulmoner vasküler dirençtir. Büyüklük arttıkça akıma karşı direnç ortadan kalkar; bu durumda akımı sınırlandıran tek faktör pulmoner vasküler direnç olur. Pulmoner vasküler direnç ne kadar düşükse pulmoner kan akımı da o kadar fazla olur. Doğumda pulmoner vasküler direnç yüksektir ve doğumdan sonraki iki hafta içerisinde normal sınırlara gelir. Bu yüzden doğumdan hemen sonra defektten çok akım olmaz ve semptomlar görülmez. İkinci haftadan sonra pulmoner vasküler direncin düşmesiyle birlikte defektten geçen akım artar. Zamanla bu artış, yeniden pulmoner direncin artmasına, sekonder değişikliklerin oluşmasına ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalığa yol açmaktadır (34). Pulmoner vasküler direncin artması sağ ventrikül basınçlarında artışa, pulmoner arterde genişlemeye ve pulmoner yetersizliğe yol açabilir. Pulmoner vasküler direnç arttıkça defekten geçen akım azalır. Pulmoner vasküler direnç sistemik dirence ulaştığında ise akım tersine döner, sağdan-sola şant meydana gelir ve bu durum Eisenmenger Sendromu olarak adlandırılır.

2.1.6.Sınıflandırma

Ventriküler septal defektlerin değişik özellikleri dikkate alınarak birçok sınıflandırma yapılmıştır. Soto ve ark. (35) ile Anderson'un sınıflandırmaları günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmadır (27). Defektin septumdaki yerini ve sınırlarını oluşturan dokuları belirleyen ve defektin ileti sistemi ile ilişkisini tanımlayan, dolayısıyla cerrahi planlamaya uygun bir sınıflandırma olması nedeniyle Anderson ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırma, 2000 yılından beri Avrupa Pediatrik Kardiyoloji Derneği tarafından da kabul edilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre defektler perimembranöz, musküler, subarteriyel defektler olarak üç ana gruba ayrılmıştır. VSD'ler septumdaki konum ve komşuluklarına göre sınıflandırılırlar. Sağ ventrikülde birden fazla bölgeye açılan defektler birleşik (*confluent*) defektler olarak tarif edilir. Membranöz septum aort kapağının hemen altında küçük bir bölgedir. Membranöz defekt membranöz septumun komşuluğunda değişik miktarlarda musküler dokuda içeriyor ise perimembranöz VSD olarak adlandırılır. Defektin komşu musküler septuma yayılımına göre *inlet*, *outlet* ve trabeküler olarak alt gruplara ayrılırlar ve en sık görülen defektlerdir (%70) (2, 4).

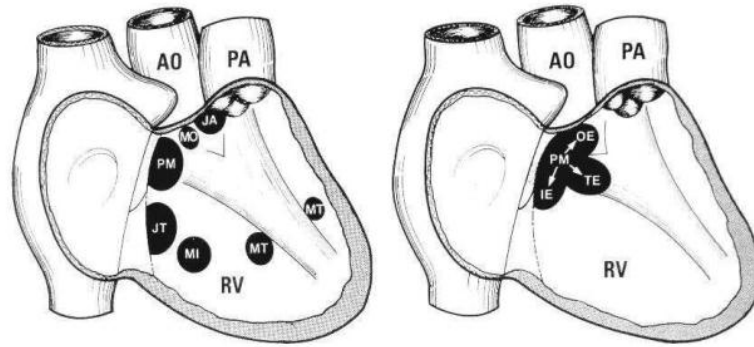
Musküler defektler tüm VSD'lerin %5-20'sini oluştururlar (2, 4). Yine *outlet*, *inlet* ve trabeküler tipleri olup ayrıca anterior, posterior, orta ve apikal kısımlara ayrılır. Sağ taraftan görüntülediklerinde sıklıkla birden fazla olduğu gözükür (2).

Subarteriyel defektler, *outlet* septumun önemli ölçüde olmadığı ve defektin üst kenarını pulmoner ve aortik kapak dokusunun oluşturduğu defektlerdir. Aort kapak prolapsusuna neden olabildikleri için önemlidirler (36).

Modifiye Soto sınıflamasında ise *inlet* musküler septumdan triküspit anulusuna doğru uzanan ve membranöz septumla direkt olarak bağlantısı olmayan defektler jukstatriküspit nonmembranöz olarak ifade edilmiş ve 4. grup olarak eklenmiştir (Tablo 2.1) (Şekil 2.2) (37).

Tablo 2. 1. Modifiye Soto sınıflaması.

a) Perimembranöz Defektler
1- Perimembranöz <i>inlet</i> defekt
2- Perimembranöz trabeküler defekt
3- Perimembranöz <i>outlet</i> defekt
4- Birleşik (<i>confluent</i>) defektler
b) Musküler Defektler
1- Musküler <i>inlet</i> defekt
2- Musküler trabeküler defekt
3- Multipl musküler defekt
4- Musküler <i>outlet</i> defekt
c) Subarteriyel Defektler
d) JukstatriküsPit Nonmembranöz Defektler



Şekil 2.2. Modifiye Soto sınıflamasında sağ ventrikül tarafından bakıldığında defektlerin ventriküler septumdaki konumları RV (*Right ventricle*); sağ ventrikül, PM; perimembranöz, MO; musküler *outlet*, JA; jukstaarteriyel, JT; jukstatriküsPit, MI; musküler *inlet*, MT; musküler trabeküler, OE (*outlet extention*); *outlet* Uzanım, IE (*inlet extention*); *Inlet* Uzanım, TE (*Trabecular extention*); trabeküler Uzanım.

Ayrıca VSD'lerin boyutlarına göre sınıflandırıldığı ayrı bir sınıflandırma da sık kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre defekt çapı 0,5 cm'den küçükse küçük; 0,5-1 cm arasında ise orta; 1 cm'den büyük ise büyük VSD olarak adlandırılır (4). VSD'ler ebatlarına göre sınıflandırılırken VSD büyüklükleri; aort orifis çapına göre değerlendirilebilirler. Büyük VSD'lerde VSD çapı aort çapından büyüktür veya eşittir, akıma direnç azdır; sağ ventrikül basıncı, sol ventrikül basıncına eşittir. Pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı (Q_p/Q_s) oranı ise pulmoner vasküler rezistans (PVR) derecesine bağlıdır. Orta büyüklüklerdeki VSD'lerde defekt çapı aort çapından küçüktür; sağ ventrikül basıncı sol ventrikül basıncının yaklaşık yarısı kadardır ve $Q_p/Q_s \geq 2$ 'dir. Küçük defeklerde defekt boyutu sağ ventrikül sistolik basıncını yükseltecek genişliğe sahip değildir; ve $Q_p/Q_s < 2$ 'dir (1-3).

2.1.7. Klinik Bulgular

VSD'de defektin boyutu değişkendir. Bundan dolayı VSD'de görülen klinik tablo da değişkenlik gösterebilir. Doğumda normalden daha yüksek olan pulmoner vasküler direnç ilk birkaç haftada düşmeye başladığında şant oluşarak semptomlar görünür hale gelir. Hemodinamik olarak küçük defektlerde pulmoner basınç ve akciğer damar yatağı normaldir. Q_p/Q_s oranı 2'den küçüktür. Böylece soldan sağa şant miktarı minimaldir. Orta büyüklükteki defektlerde pulmoner kan akımı artmış ve Q_p/Q_s oranı 2'den büyük olup soldan sağa şant artmıştır. Geniş defektlerde pulmoner kan akımı ve pulmoner basınç belirgin artmış, ancak pulmoner damar direnci normal ya da hafif arttığından yine büyük bir soldan-sağ şant mevcuttur. Küçük ve orta büyüklükteki VSD'lerde defekt, soldan sağa olan şanti sınırlar. Ancak geniş defektlerde ventriküler seviyede akıma karşı herhangi bir direnç yoktur. Böyle defektlerde akımın belirleyicisi sistemik ve pulmoner damar direncidir.

Küçük defektli hastalar genellikle asemptomatik olup fizik muayenedeki pansistolik üfürüm nedeniyle saptanırken, orta-geniş VSD'li hastalarda doğumdan birkaç hafta sonra başlayan ve süt çocukluğu döneminde devam eden emerken yorulma, beslenme intoleransı, büyüme-gelişme geriliği, terleme, takipne gibi konjestif kalp yetersizliği bulguları gelişir (1-5).

Küçük VSD'li hastalarda üfürüm sıklıkla ilk 1-6. haftada, nadiren de pulmoner damar direncindeki hızlı düşüş nedeniyle yaşamın ilk günlerinde duyulabilir. Ancak bu durum beslenme, büyüme ve gelişmeye olumsuz yansımaz.

Orta büyüklükte defekti olan bebeklerde soldan sağa şantın miktarının artmasına bağlı ciddi kalp yetersizliği gelişebilir (38). Başlangıç belirtileri; taşikardi, takipne ve artmış sempatik aktivite sonucu oluşan aşırı terlemedir. Şant miktarı arttıkça klinik daha da ağırlaşır. Beslenme esnasında solunum yükü arttığından takipne daha da belirginleşerek beslenmeyi bozar ve hastanın kilo alımını yavaşlatır. Yine bu hastalarda akciğer enfeksiyonları sık görülerek, solunum problemlerini artırır. Fizik muayene bulguları da konjestif kalp yetersizliğinin derecesine ve soldan-sağ şantın büyüklüğüne göre değişir. Bu hastaların süt çocukluğu dönemi boyunca büyüme ve gelişmeleri yaşlıtlarına göre geridir (1-4). Takipnenin yanında nadiren suprasternal ve interkostal çekilmeler olup bazen de ral duyulabilir. Holosistolik üfürüm genelde tril ile birlikte ve üfleyici niteliktedir. Pulmoner kan akımı sistemik kan akımının iki katına ulaştığında apekte erken middiyastolik rulman ile birlikte üçüncü kalp sesi işitilebilir (1-4).

Büyük defektlerin neden olacağı takipne, taşikardi, hepatomegali ve boyun venlerinde dolgunlukla karakterize konjestif kalp yetersizliği ağır seyirli olabilir. Dört-altı ay veya daha uzun süre büyük soldan-sağ şantı olan hastalarda sol ön toraks dışı doğru çıkıntı oluşturur ve fizik muayenede bu saptanabilir. Büyük defekti olan hastalarda pulmoner damar direncindeki artışla birlikte kalp yetersizliği bulguları gerileyebilir ve genelde çocukluk döneminde klinik olarak iyi durumdadırlar. Bu hastaların egzersiz dışında fazla bir yakınmaları yoktur, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kilo alamama yakınmaları vardır. Üfürümün şiddeti azalmış, ikinci kalp sesinin şiddeti artmıştır. Bu hastalarda fizik incelemede palpasyonla belirgin sağ ventrikül aktivitesi hissedilir, kısa bir sistolik üfürüm işitilebilir. Erken diyastolik dekresendo tarzında bir üfürüm aort veya pulmoner yetersizliği düşündürür. İkinci kalp sesi sert ve sıklıkla tek olarak işitilir, apekte diyastolik rulman yoktur fakat sağ ventrikül orjinli bir S3 sol sternum kenarı boyunca işitilebilir.

Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık (Eisenmenger sendromu) gelişen hastalarda siyanoz ve çomaklaşma olabilir (2, 4). Pulmoner damar direnci düşük, pulmoner kan akımı fazla olan hastaların oskültasyon bulguları orta büyüklükte defekti olan hastalara benzerdir.

2.1.8. Tanı

Elektrokardiyogram

Ventriküler septal defektin elektrokardiyografi (EKG) bulguları özgül değildir ve hastanın hemodinamik durumu ile değişkenlik gösterir. Küçük VSD'lerde EKG genelde normaldir, bazen V1 derivasyonlarında rsR' paterni görülebilir (39). Orta büyüklükteki defektlerde sağ prekordiyal derivasyonlarda derin S dalgası ya da V5- V6 derivasyonlarında hafif yüksek R dalgaları ile karakterize sol ventrikül hipertrofisi ve bazen sol atriyum hipertrofi bulguları görülebilir (1-4). Büyük soldan-sağ şant varsa sol ventrikül volüm yükü artar ve II, III ve aVF derivasyonlarında derin Q, yüksek R, ST değişiklikleri ve V6 derivasyonunda derin Q dalgası görülebilir (40). Geniş defekti olan bebeklerde yaşa göre aks normal olup sinüs taşikardisiyle beraber biventriküler hipertrofi bulguları olabilir. Tek başına sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ aks sapması bulgularının olması sağ ventrikül çıkış yolu darlığı ya da pulmoner vasküler hastalığı düşündürmelidir (2).

Telekardiyografi

Küçük VSD'lerde kalp boyutu normaldir ve pulmoner damar izlerinde hafif bir belirginleşme dışında telekardiyografide başka bir bulgu olmayabilir. Daha büyük defektlerde sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş, apeks sola ve aşağıya yer değiştirmiştir. Pulmoner kan akımındaki artış pulmoner konusta ve periferik pulmoner damarlarda belirginleşmeye neden olur. Yüksek akımlı geniş defektlerde kardiomegali görülür. Konjestif kalp yetersizliğinde akciğer ödemi ve buna bağlı olarak da diyaframın düzleşmesi görülebilir. Pulmoner vasküler hastalık gelişmiş olan geniş defektli büyük çocuklarda kalp gölgesi normal ya da hafif büyümüş, ana pulmoner arter genişlemiş ve periferik pulmoner damarlanma azalmıştır (2, 3). Eğer sağ ventrikül çıkış yolunda bir daralma varsa, hem santral hem de periferik pulmoner damar gölgeleri azalmıştır (27).

Ekokardiyografi

İki boyutlu EKO, VSD tanısında klinikte en sık kullanılan inceleme yöntemidir; EKO ile defektin büyüklüğü, yeri, triküspit, aort ve pulmoner kapaklarla ilişkisi, sağ ve sol ventrikül çıkış yolu darlığı varlığı, eşlik eden anomaliler incelenir (41, 42).

M-mod inceleme kalbin anatomik yapısı, kapak yapısı ve hareketleri, kalp boşluklarının ve damarların çapları, septum ve duvar kalınlıkları, perikardiyal sıvı ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilir (43).

EKO ile değerlendirilebilen sol ventrikül sistolik fonksiyonları şöyledir:

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Tam dolu olan bir ventrikülde kalpten sisteme pompalanan kan yüzdesidir. Kalbin kasılması ve sol ventrikül hacminde oluşan değişikliklerle ilişkilidir. Normal EF %56-78 arasındadır (44).

Kısalma fraksiyonu (KF): Sol ventrikülün diastol sonu çapı ile sistol sonu çapı arasındaki farkın, diastol sonu çapına yüzde olarak oranıdır. Normal aralığı %28-44' tür ve VSD gibi volüm yükünü arttıran durumlarda artar (44).

Sistolik zaman aralıkları: Bir ventrikülün preejeksiyon (EKG'de Q dalgasının başlangıcından semilunar kapağın açılmasına kadar geçen süre ölçülür) ve ejeksiyon zamanı ölçülebilir (44).

Yine iki boyutlu EKO'nun renkli Doppler ultrasonografi ile kullanımı sayesinde VSD'nin yeri, sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçlarının ölçümü, sol ventrikül ve sağ ventrikül basınç farkı ölçümü güvenli bir şekilde yapılabilmektedir (45). Ancak bu EKO yöntemiyle kalbin yapısı ile birlikte, kan akım profilinde değerlendirilerek VSD gibi şant oluşturan patolojilerde şantların yönü ve varlığı tespit edilebilir (2). Yine bu yöntem ile darlık, yetmezlik yada şant lezyonlarında basınç farkı bir takım hesaplamalarla ölçülebilir. Pulmoner arter basıncının ölçülmesi özellikle çocuk hastalarda çok önemlidir. EKO'da pulmoner hipertansiyon saptamak için şu ölçümler kullanılabilir (44):

- Pulmoner arter sistolik basıncı yada sağ ventrikül basıncı, triküspit yetersizliği varsa jet velositesinden (V); $4(V)^2 +$ sağ atrium basıncı ;

- Pulmoner arter sistolik basıncı yada sağ ventrikül basıncı, VSD jetinin veolsitesiyle (V); sistemik sistolik basıncı- $4(V)^2$.

Transözefagial ekokardiyografi (TEE) ile yapılan incelemeler özellikle intraoperatif olarak yapılan işlemin denetlenmesi ve varsa rezidüel defektlerin erken olarak saptanmasında çok önemlidir (46). Üç boyutlu EKO son yıllarda kullanımı giderek artan bir araçtır ve özellikle kompleks kardiyak anomalilere eşlik eden atipik yerleşimli VSD'lerin saptanmasında kullanılmaktadır (47). Özet olarak EKO, VSD'lerin hemodinamik özelliklerinin değerlendirilmesi ve izleminde güvenilir bir tanı yöntemidir ve kalp kateterizasyonu gereksinimini azaltmıştır (48).

Kalp Kateterizasyonu

Kalp kateterizasyonu; tanı amacıyla defektlerin sayısını, yerini, şantın boyutunu, pulmoner ve sistemik kan akımlarını, pulmoner damar direncini, her iki ventrikülün iş yükünü değerlendirmek, eşlik eden başka defektleri belirlemek, cerraha anatomik yapı ve defektin lokalizasyonu hakkında bilgi vermek ve transkateter kapatma ile tedavi için yapılır. EKO tekniklerindeki gelişmeler, izole defekti olan pek çok hastada tanı amaçlı kalp kateterizasyonu ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Kalp kateterizasyonu; büyük soldan sağa şantın belirtilerini veya kalp yetersizliği bulgularını gösteren VSD şüphesi yüksek olan hastalarda, küçük ya da orta büyüklükte şantı olup artmış pulmoner damar direnci bulgusu olan hastaların tanısında yararlı olmaktadır (49). Pulmoner hipertansiyonun, mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisinden dolayı erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Erken tanı amacıyla yapılan sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi aynı zamanda tedaviyi yönlendiricidir. Vazoreaktivite testi pulmoner vasküler yatağın vazodilatör ilaçlara verdiği yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Vazoreaktivite testinde en sık kullanılan ajanlar oksijen, inhale nitrik oksit, epoprostenol, inhale ilioprost ve adenoindir. Teste cevap negatif ise cerrahi tedavi hasta fayda görmeyeceğinden tercih edilmez (50)

2.1.9. Doğal Seyir

VSD hastalarında yönetimin planlanmasında doğal seyrin anlaşılması çok önemlidir ve defektin büyüklüğüne bağlıdır. Küçük defekterin belirgin bir kısmı (%30-%50) en sık yaşamın ilk iki yılında kendiliğinden kapanır. Küçük musküler VSD' ler (%80), membranöz VSD'lerden (%35) daha fazla kapanma eğilimindedirler (1).

Kapanmayan fakat asemptomatik olarak erişkinlik dönemine ulaşan VSD'lerde artmış infektif endokardit riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Orta ve geniş defektlerde kendiliğinden kapanma nadirdir. Geniş defektli süt çocuklarında 6-8 haftadan sonra kalp yetersizliği gelişip, pulmoner vasküler obstrüktif hastalık 6-12 ay kadar erken dönemde başlayabilir (2). Geniş defekti olan bazı çocuklarda infundibuler darlık gelişerek soldan-sağa şant miktarında azalmaya yol açabilir ve bazen beraberinde sağdan-sola şant görülebilir.

2.1.10. Tedavi

Kabaca VSD interventriküler septumdaki açıklık ise kesin tedavisi de defektin kapatılmasıdır. Küçük defekti olan çocuklar asemptomatik olup bunlar medikal ya da cerrahi tedaviye gerek duymazlar ya da kendiliğinden kapanabilirler. Kalp yetersizliği ve büyüme geriliği olan geniş VSD'li süt çocuklarında ilk olarak medikal tedavi verilerek 2-4 ay süre ile çocuğun büyüme ve gelişmesi takip edilir. Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan çocuklarda kapatma işlemi planlanır. Medikal tedavi kalp yetersizliğine yönelik digitalizasyon, kalbin ön ve ard yükünü azaltan diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi tedavileri içerir. Ayrıca beslenme desteği, gerekirse infektif endokardit profilaksisi yapılarak defektin kendiliğinden kapanması ve küçülmesi için zaman kazanılmaya çalışılır. Ancak pulmoner arter basıncı sistemik basıncın %50'sinden fazla ise ilk yaşın sonuna kadar cerrahi kapatma yapılmalıdır (2). Bir yaşından sonra pulmoner arter basıncına bakılmaksızın, Q_p/Q_s oranı en az 2 olan önemli soldan-sağ şant varlığında cerrahi kapatma gereklidir. Q_p/Q_s oranı 1,5:1'den az olan küçük VSD'lerde kapatma gerekmez. Bazı merkezlerde aort prolapsusu, endokardit öyküsü veya sol ventrikül dilatasyonu bulgusu varsa,

Q_p/Q_s oranı 2 den az olsa bile VSD kapatılmaktadır (2). Tüm hasta grublarında cerrahi için direkt kontrendikasyon oluşturan tek durum ciddi pulmoner vasküler hastalığın varlığıdır. VSD kapatılması konjenital kalp cerrahisinin en sık uygulanan işlemlerindendir. VSD'nin kapatılmasında amaç, yalnız iki ventrikülü ayırmak değil, aynı zamanda kalbin geometrisini bozmamak, miyokardiyal hasarlanmayı en aza indirmek ve defekten dolayı oluşmuş kalp yetersizliği tablosunu düzeltmektir. Günümüzde seçilmiş vakalarda kateter yolu ile defekt kapatılması giderek yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla kullanılan cihaz, ventriküler septal okluder ya da coil cihazlarıdır. Transkateter kapatma yöntemi, apikal ve ön musküler ventriküler septuma yerleşen defektlerin ve cerrahi kapatma yapıldığı takdirde muhtemelen ventrikülotomi insizyonu gerektirecek defektlerin kapatılmasında en iyi seçenek olarak görülmektedir. Cerrahi sonrası hemodinamik olarak anlamlı rezidüel VSD'lerin onarımında da transkateter kapatma tercih edilen bir yöntemdir. Perimembranöz defektlerin transkateter kapatılması zordur ve daha yüksek oranda rezidüel VSD ve kapak yetmezlikleri gelişmektedir (51-53).

2.2. Konjestif Kalp Yetersizliği

2.2.1. Tanımı

Kalp yetersizliği, kalbin vücuda metabolik ihtiyacı karşılayacak yeterli kanı pompalayamaması ve oksijenizasyonunu sağlayamaması durumu olarak tanımlanır (54). Atriyumların ve/veya ventriküllerin boşalmasını veya dolmasını etkileyen, yapısal veya fonksiyonel hastalıklar sonucu ortaya çıkabilen karmaşık bir klinik tablodur.

Kalp yetersizliği semptomların başlangıcına göre akut-kronik, kalp debisinin miktarına göre yüksek debili-düşük debili, önce bozulan ventriküler fonksiyona göre sistolik-diyastolik, tutulan ventriküle göre sol kalp yetersizliği-sağ kalp yetersizliği şeklinde sınıflandırılabilir (55). Çocukluk çağı kalp yetersizliklerinde genellikle hem sol hem de sağ ventrikül etkilenmesi birlikte görülür ve bu durum "konjestif kalp yetersizliği" olarak adlandırılır. Sistolik fonksiyon bozukluğu ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi (genellikle <40) ve

ventrikül boşalımının bozulması, diyastolik fonksiyon bozukluğu ise ventrikül dolumunun yetersiz olmasıdır (6, 56).

Kalbin bir dakikada pompaladığı kan miktarına "kardiyak debi" denir ve kalp yetersizliğinin nedeni ne olursa olsun temelde etkilenen kardiyak debidir. Kardiyak debiyi ön yük, ard yük, miyokard kontraktilitesi ve kalp atım hızı belirler. Etyolojik ajan bunlardan bir ya da birkaçında bozukluk yaparak kalp yetersizliğinin meydana gelmesine neden olur (6, 65) (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3. Kardiyak debiyi etkileyen faktörler.

2.2.2. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Geçmişte kalp yetersizliği patogenezinden anatomik ve fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler sorumlu tutulmuş, meydana gelen yetersizlik kardiyorenal ve kardiyosirkülatuar mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bu mekanizmalara yönelik yapılan kalp yetersizliği tedavisinde başarısız olunması, patogenezde başka mekanizmaların da etkili olduğunu düşündürmüştür. Yapılan geniş çaplı çalışmalar sonucu nörohormonal ve inflamatuvar sitokinlerin de kalp yetersizliğinin patogenezinde etkili olduğunu, etyoloji ne olursa olsun ortak patofizyolojik cevaba ve klinik tabloya yol açarak, birbirini tetikler şekilde artarak devam eden, birden fazla yanıtı yol açtığını ortaya koymuştur (57, 58).

Kalp debisi azaldığı andan itibaren beyin ve kalp gibi hayati organların kanlanması sağlamak amacıyla kompanzatuvar mekanizmalar

devreye girer ve kalp debisini normal sınırlarda tutmaya çalışırlar. Bu amaçla diğer organlara, özellikle de deri, böbrek ve iskelet kası gibi organlara giden kan miktarında azalma meydana getirirler (54, 59). Ancak kompanzatuvar mekanizmaların başlangıçta sağladığı yararlar, yetersizlik ilerledikçe kalbin ön yükünde ve ard yükünde artma, miyokard hipertrofisi ve dilatasyonu, taşikardi, sıvı ve tuz birikimi, miyokard enerji tüketiminde artma ve aritmiler gibi istenmeyen etkiler meydana getirir.

Bu kompanzatuvar mekanizmalar şunlardır:

Frank-Starling Mekanizması

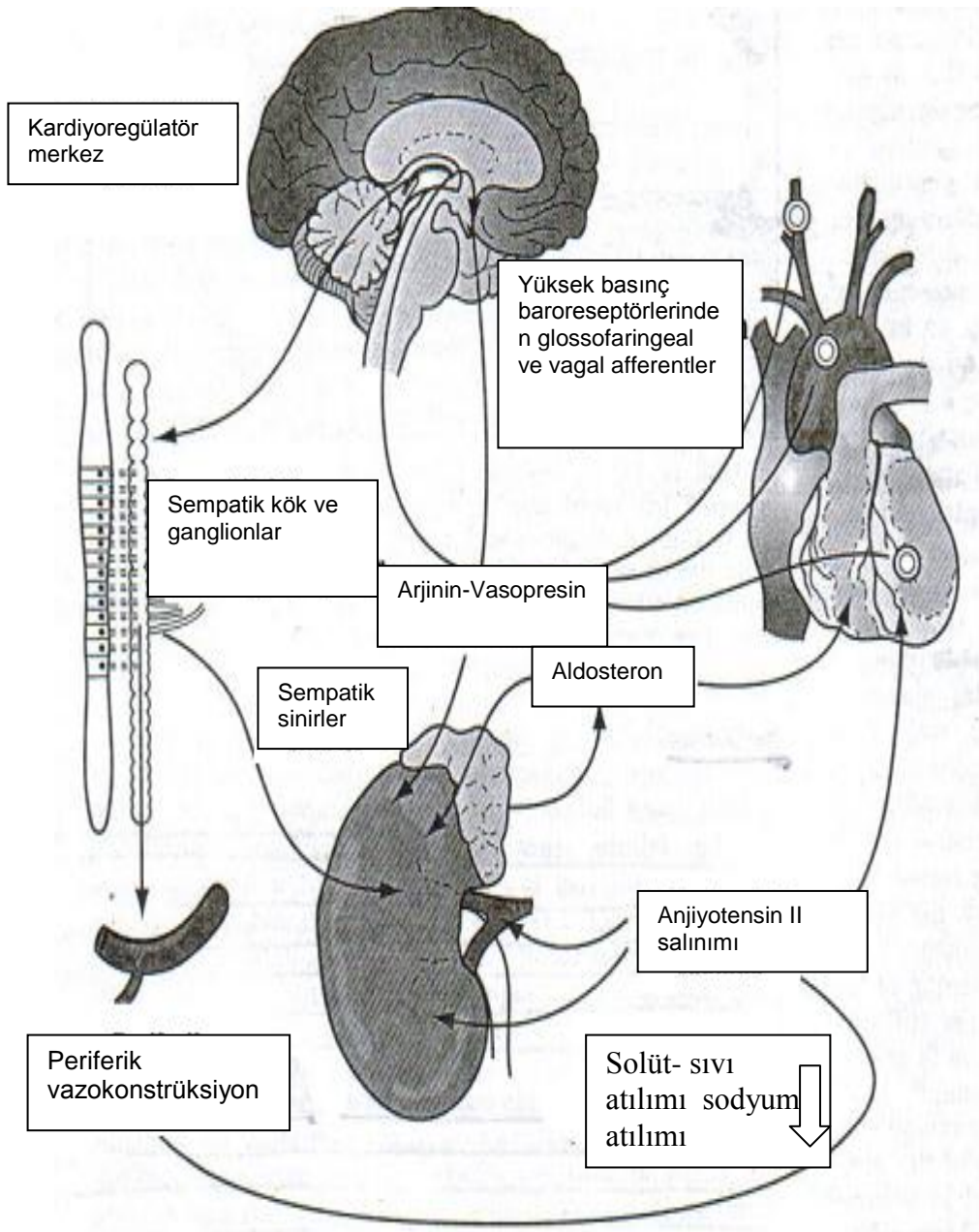
Bu mekanizma kontraktilitenin kas lifi uzunluğu ile bağlantısını açıklamaktadır. Venöz dönüşteki artış ile ventrikül dolumu, yani ön yük artar. Sağlıklı bir kalp, ön yük arttıkça sarkomerin de gerginliğini arttırarak kontraktileti arttırır. Sonuç olarak, debiyi maksimum noktaya kadar arttırır. Ancak bu noktadan itibaren hacim ne kadar artarsa artsın debi sabit kalır (60). Diyastol sonu volüm artışı devam ederse aktin ve miyozin miyofilamentleri birbirinden uzaklaşır ve kasılma gücünü azaltarak kalp yetersizliği tablosunun ağırlaşmasına neden olur (5, 60, 61).

Ventrikül Hipertrofisi ve Dilatasyonu

Ventriküller, hacim ve basınç artışına dilatasyon geliştirerek cevap verirler. Süreç devam ettikçe ventriküler hipertrofi gelişir ve bu durum başlangıçta atım volümünü arttırarak yararlı olurken, diğer taraftan da miyokardın oksijen gereksinimini arttırır. Zamanla ventrikül kontraktilesini bozarak kliniğin ağırlaşmasına neden olur (5, 60, 61).

Nörohormonal mekanizmalar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, nörohormonal aktivite artışının, kalp yetersizliğinin kliniğine ve progresyonuna büyük ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir (58). Başlangıçta büyümeyi destekleyen ve vazokonstriksiyon yapan hormonlar ile büyümeyi yavaşlatan ve vazodilatasyon yapan hormonlar dengededir. Hastalığın ilerlemesiyle bu denge vazokonstriksiyon ve büyümeyi destekleyen hormonlar lehine kayar. Ayrıca bu nöroendokrin mekanizmalar yetersizlik tedavisinde bazı ajanların hedefi olup prognozu belirlemede de yardımcı olur (Tablo 2. 2) (Şekil 2.5) (62).



Şekil 2. 4. Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler.

Tablo 2. 2. Konjestif kalp yetersizliğinde oluşan nörohormonal aktivite.

I. Kalpte meydana gelen değişiklikler:
a. Beta adrenerjik reseptör sayısında azalma b. Norepinefrin depolarında azalma c. Katekolaminlere duyarlılıkta azalma
II. Plazmada meydana gelen değişiklikler:
a. Noradrenalin düzeylerinde artma b. Renin, anjiyotensin II, aldosteron düzeylerinde artma c. Endotelin-1, TNF- alfa, interlökin-1 beta düzeylerinde artma d. Atriyal natriüretik peptit (ANP) ve BNP düzeylerinde artma

Özetle; farklı etyolojik faktörler nedeniyle kalp debisi azalır. Beyin ve kalp gibi hayati organların kanlanmasının korunması için deri, böbrek ve iskelet kası gibi organlara giden kan miktarında azalma olur. Glomerüler kan akımı ve basıncında azalma ile renin salınımı uyarılır, aferent arteriyollerde vazokonstriksiyon olur. Renal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması antidiüretik hormon (ADH) ve aldosteron salınımını uyarır. Su ve tuz tutulumu ile kardiyak debi arttırılır (60). Diğer yandan debinin azalması ile sempatik sistem uyarılır ve artmış adrenerjik aktivite ile vazokonstriksiyon meydana gelir. Kalp hızı ve kalp kasının kontraktilesi artar. Bu tetiklenen mekanizma sonucu kanda natriüretik peptitler, prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2), nitrik oksit, anjiyotensin II, endotelin ve aldosteron gibi biyoaktif ajanlar, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin -6 (İL-6) gibi sitokinler artarak ventriküllerin yeniden şekillenmesini (*remodeling*) sağlarlar. Bu yeni yapılanma ile ventriküllerde duvar gerilimi artarak dilatasyon olur, sonrasında hipertrofi gelişerek oksijen ihtiyacı artar ve perfüzyon bozulur (58). Bu süreç yetersizlik semptomları ortaya çıkmadan aylar, hatta yıllar önce başlar ve semptomlar ortaya çıktıktan sonra da devam eder (55, 63).

Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler; kan basıncının, elektrolit dengesinin ve sıvı volümünün regülasyonunda rol oynayan hormonlardır. 1981 yılında De Bold ve ark. (64) tarafından sıçanların atriyal ekstrelerinin intravenöz uygulanması sonrası natriüreze yol açmasının gösterilmesiyle ilk kez kalbin endokrin bir organ olduğu, böbrekler ile bağlantısının "atriyal natriüretik peptid (ANP)" adı verilen bu peptitle sağlandığı somut bir delille gösterilmiştir. 1988'de yapılan başka bir çalışmada beyin parçalarında ANP'ye benzer bir peptit gösterilmiştir ve bu peptide "*brain* natriüretik peptit (BNP)" adı verilmiştir (65). İlerleyen dönemlerde BNP'nin kardiyak myozitler tarafından üretildiği, ANP ile aynı reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir ve her biri disülfid bağı içeren 17 aminoasitli ortak yüzük yapısına sahip beş tipi (atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP), beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP), dendroaspis/ D tipi natriüretik peptit (DNP) ve ürodilantin) tanımlanmıştır (65, 66).

Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP); esas olarak atriyal dokuda sentezlenir ve atriyumlardaki kardiyomyozitler içindeki granüllerde depo halinde bulunur (66). Az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz ön lobu, akciğer ve böbreklerden de salınmaktadır. Atriyum duvar geriliminin artmasıyla sentezi artar; ancak arjinin-vazopressin, katekolaminler gibi hormonlar da ANP sentezini direkt olarak uyarabilirler (67, 68).

Beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP); 32 amino asit içeren bir polipeptittir. En fazla kalp dokusunda olmakla beraber hemen hemen tüm dokularda gösterilmiştir. Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup ventrikül duvar gerilimine yanıt olarak salınmaktadır (69, 70). Depo halinde bulunmaz, uyarıyla hızlı bir şekilde sentezlenir (71, 72).

C Tipi natriüretik peptit (CNP); santral sinir sistemi, hipofiz ön lobu, böbrekler ve vasküler endotelial hücreler başlıca salınım merkezleridir. CNP, damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir natriüretik peptittir (73). CNP'nin kardiyak fonksiyonlara etkisinin az

olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki ettiği düşünölmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır (74).

Dendroaspis/D tipi natriüretik peptit; 38 amino asitten oluşan natriüretik peptit olup dendroaspis angusticeps adlı yeşil mamba olarak ta bilinen bir yılan venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptiti ile yapısal benzerlikler göstermektedir (75).

Ürodilatin; renal hücreler tarafından üretilir. İdrarda tespit edilir ama plazmada bulunmaz.

Natriüretik peptitler, fizyolojik etkilerini hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler olan natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B) üzerinden gösterirler. A ve B tipi reseptörler transmembranöz proteinlerdir. Guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini arttırlar. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanarak etkisini göstermektedir. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. Natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C)'nin natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinde görev almadığı, natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde "natriüretik klirens reseptörü" olarak lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptit yıkımında rol aldığı bilinmektedir ve ANP'nin NPR-C'ye afinitesi BNP'den daha yüksektir (11, 76, 77)

Natriüretik peptitler; glomerül filtrasyon hızını (GFR) artırır, natriürez ve diürez sağlar, periferik vazodilatasyon yaparak hem ard yükü hem de ön yükü azaltır, sempatik sinir sistemini, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS)'ni, entotelin ve antidiüretik hormon (ADH) salınımını inhibe ya da antagonize eder, kalp ve damar hücreleri için antiproliferatif ve antifibrotiktir (78).

Beyin/B TiPİ Natriüretik Peptit (BNP)

İlk kez bir domuzun beyin dokusundan izole edildiği için bu isim verilmiştir. İlerleyen yıllarda yapılan araştırmalarda BNP'nin aslında kardiyak kökenli olduğu ve miyokard dokusunda da yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (79). BNP'nin en büyük kaynağı kardiyak miyozitler

olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne kadar katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Ayrıca atriyumlarda da ventrikül miyozitlerinden daha yüksek miktarda BNP, sentezlenmekte ancak ventrikül kitlesi daha fazla olduğundan kan düzeyine etkisi daha az olmaktadır (12).

BNP volüm yüklenmesi ve duvar gerilimine yanıt olarak artar (11, 42). Ventrikül duvar geriliminin artması ile miyozitler içindeki 134 amino asitli öncü protein pre-proBNP'in N-terminal kısmından 26 aminoasit ayrılarak proBNP oluşur. Salgılanan proBNP membran bağımlı serin proteaz ile aktif hormon olan BNP (32 aminoasitli) ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye (76 aminoasitli) parçalanır (80). BNP, proBNP ve NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve *immünoassay* yöntemiyle ölçülebilirler. İnaktif form olan NT-proBNP ölçümü, yarı ömrünün daha uzun olması, kararlı bir serum düzeyine sahip olması, gece ve gündüz değerleri arasında değişkenlik göstermemesi, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi nedeniyle BNP ölçümünden daha kolaydır (80-82). Ancak NT-proBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsızdır.

Yenidoğan döneminde BNP düzeyi en yüksek seviyede olup birinci haftadan sonra düşer (83). Sağlıklı çocuklarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin çocukluk çağı boyunca yaşa bağlı anlamlı değişiklik göstermediği ve sabit kaldığı, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı, yaşamın ikinci on yılında ise kızlarda BNP düzeyinin daha yüksek olduğu, yaştaki her 10 yıl artışın BNP konsantrasyonunda 1,4 kat artışla ilişkili olduğu bilinmektedir (15, 82, 83). Yine erişkinlerde yapılan çalışmalar plazma NT-proBNP düzeyinin, sol ventrikülün kompliyansının azalmasına ve yaşla birlikte azalan renal klirensle ilişkili olarak arttığını göstermiştir (73, 84, 85).

BNP'nin Fizyolojik Etkileri

Tablo 2.4'de BNP'nin fizyolojik etkileri özetlenmiştir (86-88). Bu etkilerini 17 aminoasit içeren ortak peptid halka (ring) yapısı ile gösterir.

Tablo 2. 3. BNP'nin fizyolojik etkileri.

BNP'nin fizyolojik etkileri
1- Glomerüler filtrasyon hızını artırır 2- Natriüretik diürez (Diüretiklerden farklı olarak GFR'yi azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz) 3- Hipotansiyon 4- Düz kas relaksasyonu 5- RAAS inhibisyonu (medüller toplayıcı tübül üzerinden) 6- Otonomik sinir sistemi regülasyonu 7- Düz kas proliferasyonunu ve miyokarda fibrozisi engeller 8- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu engeller, trombozu azaltır 9- "Kor pulmonale" vakalarında pulmoner vazodilatasyon sağlar

BNP'nin Klinikte Kullanımı

BNP düzeyleri kardiyak nedenli hastalıklarda arttığı gibi kardiyak fonksiyonları etkileyen kalp dışı nedenlere bağlı olarak da artar (16, 89, 90).

BNP düzeylerini arttıran kardiyak hastalıklar:

*Konjestif kalp yetersizliği

*Akut koroner sendrom

*Sol ventrikül hipertrofisi

*Restriktif kardiyomiyopati

*Konstriktif perikardit

*Kapak hastalıkları

*Atriyal fibrilasyon

*Kardiyak amiloidozdur (16, 89, 90).

BNP düzeylerini arttıran nonkardiyak hastalıklar:

*Pulmoner hastalıklar (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner emboli)

*Endokrin ve metabolik nedenler (Hipertroidi, Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm)

- *Böbrek yetmezliği
- *Asitle birlikte karaciğer sirozu
- *Subaraknoid kanama
- *Sepsis
- *Hipertansiyon
- *Paraneoplastik sendromlardır (16, 89, 90).

BNP'nin ventriküler septal defekt de (VSD) Kullanımı

Soldan sağa şantı olan hastalarda BNP değerinin, şant miktarı, sistolik sağ ventrikül sistolik basıncı, pulmoner arter ortalama basıncı ve pulmoner direnç ile orantılı olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (91). Suda ve ark. (92) VSD tanısı ile izlenen çocuklarda BNP ile pulmoner/sistemik kan akımı oranı ve ortalama pulmoner arter basıncı arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, VSD'li hastaların BNP düzeyleri ile izlenerek artmış pulmoner akım ve pulmoner hipertansiyon (PHT) hakkında bilgi edinilebileceği ve kateter yapılmadan cerrahiye verilebileceği önerilmektedir (15).

BNP'nin Kalp Yetersizliğinde Kullanımı

Çocuklarda konjestif kalp yetersizliği etyolojisi ve patofizyolojisi erişkinlerden çok farklıdır. Erişkinlerde iskemik kalp hastalığına bağlı sistolik disfonksiyon büyük gruba oluştururken, çocuklarda en sık neden soldan sağa şanta bağlı volüm yüküdür. Sistolik disfonksiyon küçük bir gruba oluşturur (71, 93). Çalışmalarda klinik olarak konjestif kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13-16). NT-proBNP ve BNP değerlerini karşılaştıran erişkin çalışmalarında da; sağlıklı erişkinlerde BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu, kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda ise NT-proBNP'nin BNP'den daha yüksek olduğu; kalp yetersizliğinde NT-proBNP'nin BNP'den daha fazla yükselmesi nedeniyle NT-proBNP'nin kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi ve tanımlanmasında BNP'den daha seçici olduğu belirtilmektedir (94, 95). Sezgin Evim ve ark.'nın (16) dispne ile başvuran çocuklarda yaptığı çalışmada, kalp hastalığı

zemininde gelişen kalp yetersizliği olan hastaların ortanca ve ortalama NT-proBNP değerlerinin, hem kalp yetersizliği olmadan akciğer kaynaklı dispnesi olan hastalardan, hemde akciğer hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bir NT-proBNP analogu olan Nesiritidin venöz, arteriyel ve koroner vazodilatasyon yaparak, preload ve afterload'un azalmasına yol açıp inotropik etkileri olmaksızın kardiyak outputu arttırdığı bilimekte olup ANP ve BNP'nin kalp yetersizliğinde dışarıdan verilmesi ile hemodinamik bozuklukların düzeldiğini ve kalp yetersizliği bulgularının hafiflediğini gösteren klinik çalışmalar, bu görüşü desteklemektedir (96-98). Nesiritid, BNP'nin rekombinant formudur. İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanan nesiritidin yarılanma ömrü 18-20 dakikadır. Erişkin yükleme dozu 2 µg/kg, idame infüzyon dozu ise 0,01-0,03 µg/kg/dk'dır. Çocuklardaki dozu ve farmakokinetiği tam bilinmemektedir; ancak çocuklarda yükleme yapılmadan erişkin dozunda verildiğinde hipotansif ve proaritmojenik etkinin gözlenmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (99).

2.2.3. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Çocuklarda kalp yetersizliği etiolojisinin; kardiyak debiyi değiştiren etmenlere, altta yatan kalp hastalığının konjenital ya da edinsel olmasına ve değişik yaş gruplarına göre yapılan sınıflandırmaları mevcuttur (Tablo2.3) (2). Ancak çocukluk çağı kalp yetersizliği etiolojisinde en sık kullanılan sınıflandırma yaş grupları dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır (Tablo2.4) (100, 101).

Tablo 2. 4. Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri.

<p>Fetal Dönem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kalp hızı anormallikleri: Supraventriküler takikardi (SVT), atriyoventriküler (AV) blok 2. Yapısal anomaliler: AV kanal defekti, foramen ovalenin erken kapanması, sağ atriyal rabdomiyom 3. Miyokard hastalıkları: Endokardiyal fibroelastozis, viral myokardit, glikojen depo hastalığı 4. Yüksek <i>outputlu</i>: Talasemi, ikizden ikize transfüzyon, Rh hemolitik hastalık, sistemik arteriyovenöz malformasyon
<p>İlk 24 saat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kalp kası disfonksiyonu: Perinatal asfiksi, geçici miyokardiyal iskemi, sepsis, hipoglisemi, hipokalsemi 2. Hematolojik nedenler: Rh uygunsuzluğu, diğer hemolitik hastalıklar, hiperviskozite sendromu 3. Yapısal anomaliler: Triküspit yetersizliği, pulmoner yetersizliği, sistemik arteriyovenöz fistül 4. Kalp hızı anormallikleri: SVT, AV tam blok 5. Neonatal miyokardit
<p>İlk hafta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yapısal anomaliler: Kritik aort stenozu, aort koarktasyonu, kesintili aortik ark, hipoplastik sol kalp, total pulmoner venöz dönüş anomalisi (obstrüksiyonlu), kritik pulmoner stenoz, patent duktus arteriyozus (PDA) (pretermelerde) 2. Kalp kası disfonksiyonu ya da kalp hızı anormallikleri 3. Renal nedenler: Böbrek yetmezliği, sistemik hipertansiyon 4. Endokrin nedenler: Neonatal hipertiroidi, adrenal yetmezlik

Tablo 2.4. «Devamı» Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri.

<p>İlk iki ay</p> <p>1. Yapısal anomaliler: Aort düzeyinde sant (PDA, trunkus arteriyozus, aortpulmoner pencere), ventriküler düzeyde sant (VSD, tek ventrikül, AV kanal), atriyal düzeyde sant (ASD), obstrüksiyonsuz total pulmoner venöz dönüş anomalisi), sol koroner arterin pulmoner arterden çıkması, sol taraf obstrüktif lezyonu</p> <p>2. Pulmoner anomali/kronik hipoksi: Santral kaynaklı hipoventilasyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, bronkopulmoner displazi</p> <p>3. Kalp kası anomalisi: Kardiyomyopati/endokardiyal fibroelastozis, miyokardit, Pompe hastalığı</p> <p>4. Renal ve endokrin nedenler</p>
<p>Geç infant dönemi</p> <p>İlk iki ayda görülen nedenlere ek olarak, Kawasaki hastalığı ve bakteriyel sepsis</p>
<p>Çocukluk ve adölesan dönemi</p> <p>Ameliyat edilmemiş doğumsal kalp hastalıkları</p> <p>Sol ventriküler yetersizlik: Aort yetersizliği, AV kapak yetmezliği, tasiaritmi</p> <p>Sağ ventriküler yetersizlik: Eisenmenger sendromu, pulmoner stenoz, Ebstein anomalisi</p> <p>Ameliyat edilmiş doğumsal kalp hastalıkları</p> <p>Sol ventriküler yetersizlik: Geniş sistemik-pulmoner arter santı, aort yetersizliği, yapay kapak fonksiyon bozukluğu, kardiyopulmoner bypass sırasında ya da operasyonda arrest nedeniyle olan miyokard iskemisine bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, Fallot tetralojisinde VSD'nin tekrar açılması, geniş bronşiyal kollateral veya VSD ile birlikte pulmoner atrezi...</p> <p>Sağ ventriküler yetersizlik: Rezidüel sağ ventrikül hipertansiyonu, Fontan ameliyatı sonrası</p> <p>geç pulmoner yetersizlik</p> <p>Kazanılmış kalp hastalıkları: İnfektif endokardit, romatizmal ateş, kollajen doku hastalıkları</p> <p>Diğer sistemik hastalıklar: Sepsis, Kawasaki hastalığı, tiroid hastalıkları, akut ya da kronik</p> <p>böbrek yetmezliği, şiddetli hipertansiyon, nöromusküler hastalıklar..</p> <p>Konjenital sendromlar: Marfan, Noonan, Hurler sendromları</p> <p>Pulmoner hipertansiyon: Kronik akciğer hastalığı ile birlikte ya da primer</p>

Tablo 2.5. Kalp debisini etkileyen faktörlere göre nedenler (4).

A. Kardiyak debinin azaldığı durumlar	B. Kardiyak debi azalmasının olmadığı durumlar
<p>1. Kalp kasının kasılmasındaki bozukluklar: İskemik kalp hastalığı Miyokard hastalıkları</p> <p>2. Ön yükün artması: Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıkları (VSD, PDA, ASD...) Kapak yetersizlikleri Plasenta transfüzyonu Aşırı sıvı yüklenmesi Böbrek yetersizliği</p> <p>3. Ard yükün artması: Dış akım yolunda obstrüksiyon (aort ve pulmoner stenoz, aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp) İç akım yolunda obstrüksiyon (mitral stenoz, triküsPit atrezisi, kor triatriatum, pulmoner venöz obstrüksiyon) Sistemik hipertansiyon</p> <p>4. Kalp atım hızında değişiklikler: Taşiaritmi Bradiaritmi</p>	<p>Anemi Hipoksi Hipertiroidi</p>

Tüm yaş grupları dikkate alındığında kalp yetersizliğinin en sık sebebi erişkinlerde koroner arter hastalıkları iken çocuklarda konjenital kalp hastalıklarıdır (2).

2.2.4. Kalp Yetersizliği Kliniği

Klinik bulgular, kompanzatuvar hemodinamik ve nörohormonal mekanizmaların yetersiz kaldığı ya da aşırı kullanıldığı durumlarda ortaya çıkar. Çocuğun yaşına, etyolojiye ve yetersizliğin ciddiyetine göre değişiklik gösterir (102). Süt çocukluğu döneminde takipne, beslenme güçlüğü, kilo alamama, tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonları, huzursuzluk, aşırı terleme, zorlu solunum, öksürük gibi şikayetler varken; çocukluk ve ergenlik

döneminde yorgunluk, egzersiz intoleransı, iştahsızlık, dispne ve öksürük gibi daha çok erişkinlere benzer şikayetler bulunur (5, 100, 101). Fizik muayene bulguları da etkilenen mekanizmaya göre gruplandırılabilir (Tablo 2. 6).

Tablo 2.6. Kalp yetersizliğinin muayene bulguları.

<p>Myokard performansında bozulmaya bağlı bulgular: Kardiyomegali, sinüzal taşikardi, üçüncü ve/veya dördüncü kal sesinin duyulması, periferik arter nabızlarının zayıf alınması, kapiller doluş zamanının uzaması, soğuk ve soluk ekstremiteler, pulsus paradoksus, pulsus alternans, büyüme geriliği, terleme</p>
<p>Akciger konjesyonuna bağlı bulgular: Takipne, hışıltı, raller, öksürük, siyanoz, efor dispnesi, paroksizmal noktürnal dispne</p>
<p>Sistemik venöz konjesyona bağlı bulgular: Hepatomegali, boyun venlerinde dolgunluk, periferik ödem, sarılık, asit</p>

2.2.5. Kalp Yetersizliğinde Laboratuvar Bulguları

Telekardiyografi Bulguları

Kalp yetersizliğinde, telekardiyogramda kardiyotorasik oranın (KTO) yenidoğan döneminde 0,60'dan, süt çocukluğu döneminde 0,55'den, süt çocukluğu döneminden sonra 0,50'den büyük olması kardiyomegali olarak değerlendirilmektedir ve ventriküler dilatasyon ve hipertrofi veya her ikisine bağlı olarak gelişir (103). Ayrıca telekardiogram ile pulmoner konjesyon, plevral ve perikardiyal efüzyon hakkında da bilgi edinilebilir.

Elektrokardiyografi (EKG) Bulguları

Kalp yetersizliğinde ventriküler hipertrofi, atriyal dilatasyon bulguları ve ST-T değişiklikleri görülebilir ancak özgül değildir (101).

Ekokardiyografi (EKO) Bulguları

Kalbin anatomisi, fizyolojisi ve ventrikül fonksiyonları hakkında çok değerli bilgiler verdiği için, kalp yetersizliğinin en sık sebebinin konjenital kalp hastalıkları olduğu da düşünüldüğünde; hem kalp yetersizliğinin hem de etyolojisinin değerlendirilebildiği çok değerli bir tanı aracıdır. EKO ile sağ ve sol ventrikül çapları, KF, EF, sistolik zaman intervalleri, pulmoner/sistemik kan akımı oranı gibi fizyolojik bilgiler, intrakardiyak şantlar, kapak

yetersizlikleri ve darlıkları gibi anatomik bilgiler noninvazif bir şekilde elde edilebilir (2).

Kalp yetersizliği klinik bulguların derecesine göre evrelendirilebilir. New York Kalp Derneği'nin (*New York Heart Association*; NYHA) tanımladığı kalp yetersizliği sınıflaması erişkinlerde yaygın olarak kullanılmakla birlikte çocuklarda kardiyak fizyoloji ve kompanzatuvar mekanizmaların farklı olması, fonksiyonel kapasiteleri ile kalp yetersizliğine yanıtlarındaki farklılıklar nedeniyle çocuklarda kullanılmamaktadır. Bu yüzden NYHA sınıflandırması yerine çocuklarda alternatif sınıflamalar geliştirilmiştir. İlk kez 1987 yılında oluşturulan ve kullanılmaya başlanan Ross kalp yetersizliği sınıflaması 1992 ve 2001 yıllarında bir takım özellikler eklenerek modifiye edilip uzun yıllar kliniklerde kullanılmıştır (104-106). Bu sınıflamaların hepsinde semptom ve bulgular puanlanarak hafif, orta ve ağır kalp yetersizliği olarak evrelendirme yapılyordu. Ancak yapılan birçok çalışma sonucunda kalp yetersizliğinin sonuçlarını belirlemede, sistolik fonksiyonların EKO bulguları, NT-proBNP düzeyindeki artış, atriyoventriküler kapak yetersizlikleri ve efor kapasitesindeki değişikliğin de etkili olduğu gösterildi (16, 107-110). Ayrıca kalp yetersizliği süt çocukluğu, çocukluk ve adolosan dönemi için farklı semptom ve bulgulara sahip olduğundan, Ross kalp yetersizliği sınıflaması bu özellikler de eklenerek yaşa özel bir sınıflama olarak yeniden düzenlendi (Tablo 2.7) (111).

Tablo 2.7. Ross Kalp Yetersizliği Sınıflaması (2012).

3month	0	1	2
Beslenme (oz)	> 3.5	2.5–3	<2.5
Beslenme süresi(dk)	< 20	20–40	>40
Solunum	NI	Takipne	Retraksiyonlar
Solunum hızı/dk	<50	50-60	>60
Kalp hızı/dk	< 60	160-170	>170
Doku perfüzyonu	NI	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2–3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450–1,700	>1,700
EF%	>50	30–50	<30
AV kapak yetersizliği	Yok	Hafif	Orta/Ağır
4–12 Months	0	1	2
Beslenme	Normal	Azalmış	Gavaj
Ağırlık persentilinde düşme*	Normal	Bir eğri	İki eğri
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dk	<40	40–50	>50
Kalp hızı/dk	<120	120–130	>130
Doku perfüzyonu	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450–1,700	>1,700
EF%	<50	30–50	<30
AV kapak yetersizliği	Yok	Hafif	Orta/ağır
1-3 years	0	1	2
Beslenme	Normal	Azalmış	Gavaj
Büyüme	Normal	Kilo kaybı	Kaşeksi
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dk	<30	30-40	>40
Kalp hızı/dk	<110	110-120	>120
Doku perfüzyonu	N	Azalmış	şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450–1,700	>1,700
EF%	<50	30–50	<30
AV kapak yetersizliği	Yok	Hafif	Orta/ağır

Tablo 2.7. «Devamı» Ross Kalp Yetersizliği Sınıflaması (2012).

4-8 years	0	1	2
Bulantı/kusma	Yok	Bazen	Sıklıkla
Büyüme	Normal	Kilo kaybı	Kaşeksi
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dk	<25	25-35	>35
Kalp hızı/dk	<100	90-100	>100
Doku perfüzyonu	N	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300–1,500	>1,500
EF%	<50	30–50	<30
AV kapak yetersizliği	Yok	Hafif	Orta/ağır
9-18 years	0	1	2
Beslenme	Yok	Bazen	Sıklıkla
Büyüme	Normal	Kilo kaybı	Kaşeksi
Solunum	Normal	Takipne	Retraksiyon
Solunum hızı/dk	<20	20-30	>30
Kalp hızı/dk	<90	90-100	>100
Doku perfüzyonu	Normal	Azalmış	Şok
Hepatomegali (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300–1,500	>1,500
EF%	<50	30–50	<30
AV kapak yetersizliği	Yok	Hafif	Orta/ağır
Max %VO ₂	>80	60–80	<60

*Tek persentil düşüş 1 puan; 2 veya daha fazla düşüş 2 puan, EF: ejeksiyon fraksiyonu, AV: Atriyoventriküler kapak, Max % VO₂: yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş maksimal oksijen alım yüzdesi.

Bu yeni sınıflamaya göre hastalar mevcut bulgu ve semptomlarına göre 0 ile 20 puan arasında puanlandıktan sonra 0-5 arası "yetersizlik yok" (sınıf 1), 6-10 arası "hafif" (sınıf 2), 11-15 arası "orta" (sınıf 3), 16 ve üzeri "ağır" (sınıf 4) yetersizlik olarak sınıflandırılırlar (111).

2.2.6. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliği, kalbin vücuda ihtiyacı olan kanı pompalayamamasıdır. Bu yüzden tedavide amaç dokuların, özellikle de beyin, kalp gibi hayati organların yeterli düzeyde perfüzyonunun sağlanmasıdır. Bu amaçla tedavi, altta yatan nedenlere yönelik (primer tedavi) ve semptomlara yönelik destekleyici tedavi olmak üzere iki ayrı koldan yapılır (101).

Primer tedavi; altta yatan ve durumu kolaylaştıran faktörlerin tedavisinden oluşur. Bu tedavi kapsamında doğumsal ve romatizmal kapak hastalıkları gibi yapısal anomalisi olan olgular cerrahi girişimlere gereksinim gösterebilirler.

Semptomatik (destekleyici) tedavi; ilaç ve ilaç dışı tedavi olmak üzere iki şekilde yapılır:

İlaç dışı tedavi, kalp yükünün azaltılmasını amaçlayan istirahat, baş ve göğsün yükseltilerek akciğer konjesyonunun azaltılması, oksijen verilmesi, su ve tuz kısıtlanarak diyet düzenlenmesini içerir.

İlaç tedavisi çeşitli ajanlar ile yapılır:

1- İnototropik ajanlar: Ventrikülün kasılma gücünü artırır.

a) Digoksin

b) α ve β adrenerjik etkili ilaçlar: Dopamin, dobutamin

c) Fosfodiesteraz inhibitörleri

2- Diüretikler: Su ve sodyumun böbreklerden emilimini engelleyerek kan volümünü ve pulmoner sıvı yükünü azaltırlar. Pulmoner ve periferik konjesyonu azaltırlar.

a) Loop diüretikler (Furosemid)

b) Tiazid grubu diüretikler (Hidroklorotiyazid ve klorotiyazid).

c) Potasyum tutucu diüretikler (Spironolakton)

3- Vazodilatatörler: Venodilatatörler, arteriyel ve mikst vazodilatatörler olarak üçe ayrılır. Venodilatatörler; venöz kapasitansı artırarak ön yükü azaltır, ventrikül doluş basıncını düşürürler. Arteriyel vazodilatatörler ise ard yükü azaltarak kardiyak performansı artırır.

a) Nitrogliserin (Arteriyeler dilatasyon ve venodilatasyon)

b) Sodyum nitroprussid, prazosin (Arteriyoler dilatasyon ve venodilatasyon)

c) Hidralazin (periferik venodilatör).

d) ACE inhibitörleri: Çocuklarda en sık kullanılan vazodilatatör ilaçlardır. Hem arteriyel, hem de venöz vazodilatatör etkisi, aldosteron salınımını azaltarak gerçekleştirdiği diüretik etkisi, antiproliferatif etkisi vardır (100).

4-Beta blokör tedavi: Beta blokörler miyokardın oksijen tüketimini azaltmaları, antiaritmik etkilerinin olması, kalpteki noradrenalini azaltması, bunlar neticesinde ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunu düzeltmesi nedeniyle kalp yetersizliği tedavisinde kullanılır (112, 113).

Kalp Yetersizliğinde Yeni Tedaviler

1- Nötral endopeptidaz inhibitörleri (Kandoksatril ve ekadotril)

2- Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar (Levosimendan)

3- Endotelin reseptör antagonistleri

4- Tümör nekrozis faktör inhibitörleri

5- Arginin-vazopressin antagonistleri

6- Büyüme hormonu tedavisi

7- Kök hücre tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisinin amacı dokuların özellikle beyin, kalp gibi hayati organların yeterli düzeyde perfüzyonunun sağlanmasıdır .

2.3. Beyin Kan Akımı

Sinir hücreleri devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan yapıları yenilemek zorunluluğundadırlar. Serebral dokudaki bütün bu karmaşık aktiviteler enerji gerektirmektedir. Bu nedenle serebral hücreler vücuttaki diğer organlara göre yüksek miktarda enerji ihtiyacı duymaktadır ve beyin tüm vücut ağırlığının %2' sini oluşturmasına rağmen kardiyak *outputun* %15'ini kullanması nedeniyle en çok kanlanan organıdır (114). Santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte baş, boyun ve üst ekstremitelerin kan ihtiyacı arkus aortadan çıkan üç büyük damar tarafından karşılanmaktadır. Beyin iki adet

internal karotid arter (*Internal carotid artery; ICA*) ve iki adet vertebral arter (VA) olmak üzere toplam dört damar tarafından beslenir. ICA, durayı geçtikten sonra ön serebral arter (*Anterior cerebral artery; ACA*) ve orta serebral arter (*Middle cerebral artery; MCA*) olmak üzere uç dallarına ayrılır. Beynin arka sirkülasyonu subklavian arterlerin en kalın dalı olan vertebral arterler tarafından sağlanır. Beyin kan akımı, serebral perfüzyon basıncının (*Cerebral perfusion pressure; CPP*), serebral vasküler rezistansa (*Cerebral vascular resistance; CVR*) oranıyla belirlenir (114). Nöronal doku ve hücrelerin beslenmesi için gerekli olan serebral perfüzyon basıncını, kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriyel basınç ile venöz dönüş basıncı arasındaki fark belirler. Normal koşullarda CPP sabittir. Fakat arteriyel kan basıncını veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arteriyel kan basıncı belirli bir değerin altına düştüğünde veya intrakraniyal basınç arttığında, beyinde global olarak CPP azalır (115). CPP'nin normal olduğu durumlarda, beyin kan akımındaki değişiklikler CVR'deki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerde normal beyin kan akımı yaklaşık 50 ml/ 100 gr/dakika'dır ve gri cevherde beyaz cevhere göre daha yüksektir (116).

Serebral sirkülasyonun düzenlenmesinde; beyin metabolizması, arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (P_aCO_2), arteriyel parsiyel oksijen basıncı (P_aO_2), kan viskozitesi ve beyin oteregülasyonu (sistemik kan basıncında geniş aralıktaki değişikliklere karşı beyin kan akımını sabit tutuma yeteneği) rol oynar. Sağlıklı yetişkinlerde ortalama arteriyel basıncın (*Mean arterial pressure; MAP*) 60-160 mmHg ve serebral perfüzyon basıncın (CPP) 50-150 mmHg arasındaki değişikliklerinde beyin kan akımında değişiklik olmamakta ya da minimal değişiklikler olmaktadır (117, 118). Bu homeostatik mekanizma ile MAP/ CPP oranı arttığı zaman küçük beyin damarlarında direnç artarak, MAP/ CPP oranı azaldığı zaman dilatasyon yaparak uygun kanlanma sağlanır. Beyin kan akımı azalıp iskemi oluştuğunda iyon homeostazı kaybolur, ani ve komplet olarak nöronal depolarizasyon görülür. Nöronlardan hücre dışı aralığına masif potasyum (K^+) iyonu geçişi olur. Bununla beraber nöronların içine sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) geçişi

olur. Bunu da ozmotik olarak su tutulumu ve hücre şişmesi takip eder (119). Çocuklarda yeterli veri olmadığından beyin kan akımı, beyin perfüzyon basıncı ve otopregülasyonu için yetişkin değerleri referans alınmaktadır, fakat beyin kan akımının yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmesi nedeniyle çocuklarda bu verilerin kullanılması çok da uygun değildir (120-124).

2.3.1.Beyin Kan Akımı Ölçüm Yöntemleri

Çeşitli tekniklerle beyin kan akımı ölçülebilir (125):

- SPECT: Bölgesel beyin perfüzyonunu yansıtan, radyoaktif bir bileşiğin beyinde 3-boyutlu dağılımının tomografik görüntülerini elde etmek için kullanılan bir tekniktir. Bir çok klinik durumda işlevsel bozuklukların yapısal değişikliklerden önce ortaya çıkması nedeniyle, beyin perfüzyon SPECT tetkiki hastaların tanısında, tedavinin yönlendirilmesinde ve hasta izleminde kendi başına da değerli bir tetkik yöntemidir

- PET: Pozitron yayan radyoaktif maddelerin vücuda verildikten sonra uğradıkları dağılımı görüntülemek yoluyla dokuların ve organların metabolizma ile kan akımı gibi fizyolojik özelliklerini ve bunların çeşitli patofizyolojik koşullarda uğradığı değişimleri değerlendiren bir nükleer tıp yöntemidir.

- Beyin perfüzyon sintigrafisi: Tc-99m işaretli DTPA kullanılır. Kan beyin bariyerini geçemez. Kan beyin bariyerinin bozulduğu iskemi, enfarkt, abse, enfeksiyon, tümör, travma gibi durumlarda radyoaktif madde geçişi izlenir. Günümüzde kullanılmamaktadır.

- MR spektroskopisi: Hidrojen çekirdekleri (proton) kullanılır. Bunun nedeni diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlılıkları ve organik yapılarda bol miktarda bulunmalarıdır. MRS değişik metabolitlerin doku düzeylerini ölçebilmektedir. Bu yüzden metabolik ve biyokimyasal bilgi veren tek noninvaziv yöntemdir.

- Transkraniyal ultrasonografi.

SPECT yönteminde, intravenöz veya inhalasyon yoluyla hastaya verilen radyoaktif maddenin beyin dokuları tarafından tutulması ve bir çeşit tomografi yöntemi kullanılarak görüntü elde edilmesiyle beyin kan akımındaki özellikle lokal değişiklikler saptanabilir. PET, SPECT'e göre daha doğru

sonuçlar verebilen, rezolüsyonu daha iyi olan, ancak daha pahalı bir nükleer tıp yöntemidir. Transkraniyal ultrasonografi ile beyin kan akımı yerine beyin kan akım hızı gösterilebilir, fakat meydana gelen değişiklikler beyin kan akımındaki değişikliklerle güçlü şekilde korelasyon gösterir (7, 8). Diğer yöntemlerle kıyaslandığında noninvazif, ucuz, kolay uygulanabilir olması ve radyasyon riski taşımadığından dolayı daha yaygın kullanılan bir yöntemdir ve işlemin bilinen bir kontrendikasyonu yoktur (9).

2.3. 2. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

Transkraniyal Doppler (TKD) ultrasonografi; intrakraniyal damarlardaki kan akımını dolaylı olarak incelemeyi sağlayan bir tanı yöntemidir. Noninvazif, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ucuz ve yatak başı kullanılabilir bir teknik oluşu kullanımını yaygınlaştırmıştır. İntrakraniyal arterlerin, özellikle de serebral dolaşımda hayati önem taşıyan orta serebral arterlerin kan akım hızlarındaki değişimin incelenerek serebral hemodinamiklerin monitörizasyonu açısından önemli bilgiler verme özelliği taşır. İstenilen serebral arterin kan akımı, hastaya herhangi bir rahatsızlık vermeksizin istenilen süre boyunca incelenebilir. Sonuçları güvenilirdir, deneyimli kişilerce yapıldığı sürece hata payı düşüktür (9).

Doppler etkisi 1842'de Avusturyalı bir fizikçi olan Johan Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır ve hareketli bir kaynaktan çıkan sesin farklı frekanslarda algılanmasıdır. Doppler ultrasonografi tekniği ilk kez Miyazaki ve Kato tarafından 1965 yılında serebral damarların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. 1982 yılından sonra Aashlid TKD ile beyin kan akım hızlarını ölçerek klinikte kullanımına hız katmıştır (126). Klasik Doppler ultrasonografi cihazı ile 5-10 MHz dalga aralığında ölçüm yapılabildiğinden intrakraniyal damarların kan akım hızı ölçümü yapılamamaktadır. Ancak TKD ile 1-2 MHz gibi daha düşük frekanslarda kemik ve yumuşak dokunun uygun olduğu bölgelerden ölçüm yapılabilmektedir (127).

İntrakraniyal yapıların görüntülenmesinde 2 MHz'lik prob ile gönderilen dalgalar damarda akış halinde olan kan şekilli elemanlarından yansıyarak dalga ve spektral forma dönüştürülür. Böylelikle kan akım hızı (V) cm/sn cinsinden ölçülmüş olunur. Ölçülen kan akım hızı damarın o kesitinden

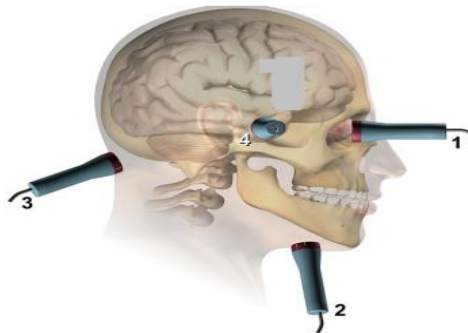
dakikada geçen kan hacmine karşılık gelmektedir (ml/dk). Maksimum hız ($V_{max}=P\dot{I}$ sistolik), minimum hız (V_{min} =diyastolik sonu) ve ortalama kan akım hızı (V_{ort}) ölçülür. $V_{ort} = (V_{max} + 2 V_{min}) / 3$ olarak hesaplanır. Ancak laminer kan akımı dolayısıyla V_{max} ile V_{ort} arasındaki ilişki sabit olduğundan ölçüm parametresi olarak her ikisi de kullanılabilir (7-9).

Pulzatilete, ölçüm yapılan arterin beslediği dokunun direncini gösterir. Pulzatil indeksi ($P\dot{I}$); sistolik ve diastolik akım hızlarının farkının, ortalama kan akım hızına bölünmesi ile bulunur.

$P\dot{I} = \text{Sistolik akım hızı } (V_s) - \text{Diyastolik akım hızı } (V_d) / \text{ortalama akım hız } (V_{ort})$

$P\dot{I}$; yetişkinlerde 0,8-1,2 arasında normal kabul edilir (9). 1,2'nin üzeri değerler intrakraniyal basınç artışı gibi periferik direncin artışı gösterir. $P\dot{I}$ azalmış ise periferik direnç azalmış olarak kabul edilir. Yine de damarların dinamiğindeki değişiklikler, kalp atım hızı, kan hacmi, kanın yoğunluğu, damarların kasılıp genişleyebilirlikleri kan akımını etkilediklerinden $P\dot{I}$, damar direncini göstermekte tek başına yetersiz kalmaktadır.

Transkranyial Doppler ultrasonografide ölçümler için dört pencere kullanılabilir. Orta serebral arter akımı temporal pencereden en iyi şekilde ölçülür (Şekil 2.5) (128).



Şekil 2.5. TKD için kullanılan pencereler (1: Transorbital pencere M1; 2: Submandibuler pencere M2; 3:Suboksipital pencere M3; 4:Transtemporal pencere M4).

Beyin kan akım hızı; yaş, hematokrit, kardiyak *output*, beyin dokusunun çalışma derecesi, parsiyel karbondioksit basıncı, sistemik arteriyel

tansiyon, kafa içi basınç, kan viskozitesi, serebral perfüzyonu değiştirecek ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir (126,129-132).

Önceki yıllarda çocuklarda yapılan araştırma sayılarının yetersizliği nedeniyle erişkin verileri baz alınmaktaydı. TKD kullanımının yaygınlaşması ile çocuk yaş grubunda da yapılan çalışmalar artmış, veriler elde edilmeye başlanmıştır (Tablo 2. 8, Tablo 2.9) (133).

Tablo 2.8. Yaşamın ilk yılı boyunca sağ orta serebral arter kan akım hızları ve referans aralığı.

	1. Ay	1. Ay	3. Ay	3. Ay	6. Ay	6. Ay	12. Ay	12. Ay
Pencere*	M1	M3	M1	M3	M1	M3	M1	M3
Vmax (cm/sn)	75-86	65-80	80-90	70-79	91-100	83-92	104-115	95-106
Vmin (cm/sn)	20-30	19-28	24-35	22-32	32-40	28-36	41-49	36-45
Vort (cm/sn)	39-51	35-49	46-60	41-55	56-68	51-65	64-68	61-74
Pi	0,65-0,74	0,63-0,73	0,61-0,70	0,60-0,70	0,60-0,65	0,59-0,66	0,55-0,61	0,56-0,62

* M1: Transorbital pencere; M3: Suboksipital pencere.

Tablo 2.9. Yaşamın ilk yılı boyunca sol orta serebral arter kan akım hızları referans aralığı.

	1. Ay	1. Ay	3. Ay	3. Ay	6. Ay	6. Ay	12. Ay	12. Ay
Pencere*	M1	M3	M1	M3	M1	M3	M1	M3
Vmax (cm/sn)	75-85	64-79	80-90	70-82	91-99	81-90	103-112	96-106
Vmin (cm/sn)	20-29	19-28	23-34	22-30	32-40	29-37	41-48	38-45
Vort (cm/sn)	39-51	35-49	48-62	40-56	57-68	50-66	64-80	57-72
Pi	0,65-0,73	0,62-0,71	0,63-0,68	0,60-0,68	0,59-0,65	0,56-0,68	0,56-0,61	0,57-0,64

* M1: Transorbital pencere; M3: Suboksipital pencere

TKD ultrasonografinin klinikte kullanım alanları şunlardır:

- a) %65'ten fazla damar darlıklarının teşhisi
- b) Önemli darlığı veya trombozu olan damarların bulunduğu bölgelerdeki kollateral damarların incelemesi,
- c) Çeşitli nedenlerle ortaya çıkmış vazospazmın teşhis ve takibi,
- d) Arteriyovenöz malformasyonların teşhis ve incelenmesi,
- e) Beyin ölümü ön tanısı konmuş olgularının intrakraniyal kan akımlarının tetkiki,
- f) Boyundaki arterlerde saptanan stenozların intrakraniyal hemodinami üzerindeki etkilerinin saptanması (9, 125-128).

Ayrıca klinikte yaygın olmayan, araştırma amaçlı kullanımları mevcuttur:

- a) Migrenli hastalarda,
- b) Karotis endarterektomileri, kardiyopulmoner *by-pass* ve diğer serebrovasküler, kardiyovasküler ameliyatlarda,
- c) Fuziform anevrizmalar gibi damarların genişlediği vaskülopatilerde,
- d) Serebral damarların otoregülasyonlarının ve fizyolojik, farmakolojik cevaplarının incelenmesinde,

- e) Orak hücreli anemi, Moya-Moya, nörofibromatozis gibi vaskülopatileri olan çocukların değerlendirilmelerinde,
- f) Akut iskemik inmeyi takip eden saatlerde intrakraniyal arterlerin permeabilitesinin araştırılmasında,
- g) Senkopta serebral otonom disregülasyonunun gösterilmesinde,
- h) Vasküler rezerv kapasitesinin gösterilmesinde,
- ı) Patent foramen ovalenin gösterilmesinde (9, 125-128).

TKD, diğer yöntemlerle kıyaslandığında noninvazif, ucuz, kolay uygulanabilir, güvenli bir yöntemdir ve işlemin bilinen bir kontrendikasyonu yoktur (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Polikliniğine Ocak 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularıyla VSD tanısı konulmuş, yaşları 1-36 ay arasında ($3,8\pm 0,7$) olan 40 olgu alındı. Bu olguların 13'ünde kalp yetersizliği bulguları vardı, 27 olguda ise kalp yetersizliği yoktu. Kontrol grubu, yaşı 1-36 ay arasında ($5,9\pm 1,4$) olan, cinsiyet olarak çalışma grubuna benzer, üfürüm nedeniyle çocuk kardiyolojisi polikliniğine yönlendirilmiş, ancak fizik muayene ve EKO bulguları normal olan 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 02.01.2014 tarih ve 80558721/09 sayılı etik kurul onayı alındı.

Ventriküler septal defekt dışında, hastanın hemodinamik durumunu etkileyecek başka kardiyak ve kalp dışı patolojisi olan olgular, daha önce tanı konularak antikonjestif tedavi başlanmış olgular, kullanılan medikal ajanların beyin kan akımını etkileme olasılığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların aynı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları araştırma görevlisi tarafından ayrıntılı anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapılarak özellikle Ross skorlaması yapılmak üzere kaydedildi. Tüm olguların telekardiyogramları çekilerek, kardiyotorasik oranları (KTO) hesaplandı. Aynı çocuk kardiyoloğu tarafından Hewlett Packard Sonos 5500 marka ekokardiyografi cihazı ile 3-8 MHz *broad band* prob kullanılarak iki boyutlu, Doppler ve M-mod ekokardiyografi görüntülemeleri yapıp defektin yerleşimi, boyutu, sol atriyum ve aort anulus çapı, sol ventrikül sistolik fonksiyonları [ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), sol ventrikül diyastol sonu iç çapı (*left ventricular internal diameter at end diastole*; LVIDd)] atriyoventriküler kapaklar, pulmoner anulusu, pulmoner hipertansiyon bulguları [sağ ventrikül ve atriyum çapı, triküspit yetersizliği (TY), TY velositesi ve gradiyenti, TY jet uzunluğu, pulmoner yetersizlik (PY), PY velositesi ve gradiyenti, PY jet uzunluğu] açısından incelendi. Eş zamanlı olarak venöz kan örneği alınarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda NT-proBNP düzeyi çalışıldı. Yine tüm

olguların sağ ve sol orta serebral arter maksimum, minimum ve ortalama kan akım hızları ve pulzatil indeksleri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda aynı teknisyen tarafından transkraniyal Doppler (TKD) ultrasonografi (DWL marka Multi Dop X4 model Singen/Almanya) ile DWL marka *linear* 2 MHz prob kullanılarak temporal pencereden ölçüldü. Bu veriler doğrultusunda tüm olgular, 2012 yılında yaş aralıklarına göre yeniden düzenlenen Ross skorlama sistemine göre puanlanarak gruplandırıldı. Hastalar Ross skorlaması puanlarına göre 0-5, kalp yetersizliği yok; 6-10, hafif kalp yetersizliği; 11-15, orta şiddette kalp yetersizliği; 16 ve üzeri ağır kalp yetersizliği olmak üzere 13 olgu kalp yetersizliği olan ve 27 olgu kalp yetersizliği olmayan şeklinde gruplandırıldı.

Grup 1: Ross skoru 6 ve üzerindeki kalp yetersizliği olan 13 olgu bu gruba dahil edildi. Bu gruptaki tüm olgulara, klinik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıp, TKD ultrasonografi ile beyin kan akım hızı ölçümleri yapıldıktan ve NT-proBNP düzeyi için kan örneği alındıktan sonra; digoksin, diüretik ve ACE inhibitöründen oluşan antikonjestif tedavi başlandı. Beyin kan akımının tedavi ile değişkenliğinin araştırılması amacıyla kalp yetersizliği bulgularının gerilediği, yaklaşık bir aylık süre sonrasında tüm analizler tekrarlandı. On üç olgudan biri eksitus olurken, 10 olguda medikal tedavi ile kalp yetersizliği düzeldi. Bu hastaların analizleri bir ay sonra tekrarlandı. İki olgu da ise medikal tedavi ile düzelme olmaması üzerine cerrahi olarak VSD'leri kapatıldı. Bu olguların ise tüm ölçümleri cerrahi operasyondan 1 ay sonra tekrarlandı.

Grup 2: Ross skoru 5 ve altında olan VSD'li 27 olgu bu gruba dahil edildi.

Grup 3: Yaş ve cinsiyet açısından VSD'li olgulara benzer özellikler taşıyan üfürüm nedeni çocuk kardiyolojisi polikliniğine başvuran fizik muayene ve ekokardiyografileri normal, hemodinamik durumunu bozacak patolojisi olmayan sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu bu grubu oluşturdu.

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 21 yazılımı kullanıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart hata (*standard error of mean*; SEM) olarak; nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımlı ölçümlerden oluşan ikili grupların

karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren veriler, eşleştirilmiş örnekler (*Paired Sample*) t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerden oluşan veriler ise *Wilcoxon signed rank* testi ile analiz edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ikili grupların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren veriler bağımsız örnekler t testi, normal dağılım göstermeyen veriler ise *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenlerden oluşan ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için ANOVA testinden, normal dağılım göstermeyenler için ise Kruskal-Wallis testinden yararlanıldı. ANOVA testinde farklılık bulunduğu durumlarda farkın değerlendirilmesinde posthoc testler (Tukey ya da Tamhan testi) kullanıldı. Çapraz tabloların analizi ise Khi-kare (X^2) testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman korelasyon testlerinden yararlanıldı. Olasılık değerleri $p < 0,05$ olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Polikliniğine Ocak 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularıyla VSD tanısı konulmuş, kalp yetersizliği olan (VSD+KY) 13 olgu ve kalp yetersizliği olmayan VSD'li 27 olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). VSD+KY grubunun yaş ortalaması $2,1 \pm 0,24$ ay, VSD grubunun $4,6 \pm 1,3$ ay, kontrol grubunun $5,9 \pm 1,4$ ay olup, üç grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak fark saptandı ($p:0,007$). VSD+KY grubunun yaş ortalaması, VSD ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olup (sırasıyla $p:0,045$ ve $p:0,01$), VSD ve kontrol grubu arasında ise yaş yönünden fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

	VSD+KY (n=13)	VSD (n=27)	Kontrol (n=25)
Kız [n(%)]*	8 (%62)	13 (%48)	11 (%44)
Erkek [n(%)]*	5 (%38)	14 (%52)	14 (%56)
Yaş (ay) ^{#∞}	$2,1 \pm 0,24$	$4,6 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,4$

* Grupların cinsiyet açısından karşılaştırılmasında Khi-kare testi uygulandı, tüm gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir

∞ Tüm gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile $p:0,007$

VSD+KY ile VSD grubu karşılaştırıldığında $p:0,045$

VSD+KY ile kontrol grubu karşılaştırıldığında $p:0,01$

VSD ile kontrol grubu karşılaştırıldığında $p>0,05$

Olguların telekardiyogramında KTO değerleri VSD+KY grubu için $0,59 \pm 0,019$, VSD grubu için $0,49 \pm 0,007$, kontrol grubu için $0,49 \pm 0,006$ olarak hesaplandı. Değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık olup ($p<0,001$), gruplar birbirleriyle ikili olarak karşılaştırıldığında VSD+KY

grubunun KTO değeri, VSD ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p:0,001 ve p:0,001). VSD grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.2). Kalp yetersizliği olmayan (n=27) ve hafif kalp yetersizliği olan (n=5) olguların telekardiyogramlarında akciğer sahaları normal olup, VSD+KY grubundaki orta ve ağır kalp yetersizliği olan olgularda (n=8) kardiyomegalinin yanısıra, pulmoner konusta belirginleşme ve akciğer vaskülaritesinde artma gözlemlendi. Kalp yetersizliği olmayan VSD, hafif kalp yetersizliği olan VSD ve kontrol grubundaki olguların EKG'leri normal olup, ağır ve orta kalp yetersizliği olan 8 olgunun EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisi bulguları, 4 olguda sol aks sapması görüldü.

Tablo 4.2. Olguların kardiyotorasik oranları.

	KTO **
VSD	0,49 ± 0,007
VSD+KY*	0,59 ± 0,019
Kontrol	0,49 ± 0,006
p ***	p<0,001 p1:0,001; p2:0,001 p3>0,05

* Kalp yetersizliği olan olguların tedavi öncesi değerleridir.

** Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*** p: Üç grup Anova testi ile karşılaştırıldığında p<0,001'dir.

Grupların ikili karşılaştırmalarında;

p1: VSD+KY ile VSD grubu karşılaştırıldığında

p2: VSD+KY ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

p3: VSD ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

VSD'li 40 olgunun ekokardiyografik incelemesinde, %62,5'inde perimembranöz, %37,5'inde musküler yerleşimli defekt saptandı (Tablo 4.3). Grupların defekt yerleşimi açısından karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Defektin yerleşimine göre olguların dağılımı*.

Yerleşim	VSD+KY (n=13)	VSD (n=27)	Toplam (n=40)
Perimembranöz	10 (%76)	15 (%55)	25 (%62,5)
Musküler	3 (%24)	12 (%45)	15 (%37,5)
Toplam	13	27	40 (%100)

* Grupların defekt yerleşimi açısından karşılaştırılmasında Khi-kare testi uygulandı, gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm VSD'li olguların defekt çapı/vücut yüzey alanı (DÇ/VYA) oranı hesaplandı; VSD+KY grubunun değeri $25,17 \pm 2,62$, VSD grubunun değeri $12,1 \pm 0,96$ olup, kalp yetersizliği olan grubun DÇ/VYA oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4. 4).

Tablo 4.4. VSD'li olguların DÇ/VYA oranının karşılaştırılması.

	VSD+KY	VSD	P
DÇ/VYA (mm/m²)*	$25,17 \pm 2,62$	$12,16 \pm 0,96$	<0,001

İki grubun değeri bağımsız örnekler t testi ile karşılaştırılmıştır.

* Değerler ortalama \pm SEM şeklinde verilmiştir.

VSD'li olgular, 2012 yılında yaş aralıklarına göre yenilenen Ross skorlama sistemine göre puanlanarak 13 olgu kalp yetersizliği olan (VSD+KY) ve 27 olgu kalp yetersizliği olmayan VSD'li olgu şeklinde gruplandırıldı. On üç kalp yetersizliği olan olgudan 5 olgu hafif (Ross skoru: 6-10 arasında), 6 olgu orta (Ross skoru: 11-15 arasında), 2 olgu ağır (Ross skoru: 16 ve üzerinde) yetersizlik olarak puanlandırıldı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. VSD'li olguların Ross skoruna göre klinik sınıflandırılması.

Kalp yetersizliği derecesi	n (%)
Yetersizlik yok (0-5 puan)	27 (%67,5)
Hafif (6-10 puan)	5 (%12,5)
Orta (11-15 puan)	6 (%15)
Ağır (16 puan ve üzeri)	2 (%5)

Kalp yetersizliği olan VSD'li olguların tedavi öncesi Ross skorları $11,6 \pm 0,84$, tedavi sonrası $2,6 \pm 0,56$ ve kalp yetersizliği olmayan VSD'li olguların $2,1 \pm 0,23$ olup, Ross skorları karşılaştırıldığında, VSD+KY grubunun skoru VSD'li olguların skorundan önemli düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4.6). Kalp yetersizliği olan VSD'li olguların tedavi öncesi ve sonrası skorları karşılaştırıldığında da tedavi sonrası değerler, tedavi öncesi değerlere göre önemli düzeyde düşük saptandı ($p < 0,001$); kalp yetersizliği olan olguların tedavi sonrası skoru ile kalp yetersizliği olmayan VSD'li olguların skorları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.6) .

Tablo 4.6. VSD'li olguların Ross skorları.

	VSD	VSD+KY (TÖ)**	VSD+KY (TS)***	p^{∞}
Ross skoru*	$2,1 \pm 0,23$	$11,6 \pm 0,84$	$2,6 \pm 0,56$	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 > 0,05$

* Değerler ortalama \pm SEM şeklinde verilmiştir.

** VSD+KY (TÖ): Kalp yetersizliği olan olguların tedavi öncesi değerleri

*** VSD+KY (TS): Kalp yetersizliği olan olguların tedavi sonrası değerleri

∞ p1: VSD+KY(TÖ) ile VSD gruplarının bağımsız örnekler t testi ile karşılaştırılması

p2: VSD+KY (TÖ) ile VSD+KY (TS) değerlerinin gruplarının eşleştirilmiş örnekler t testi ile karşılaştırılması

p3: VSD+KY (TS) ile VSD gruplarının bağımsız örnekler t testi ile karşılaştırılması

Tüm olguların başvuru sırasında venöz kan örneği alınarak NT-proBNP düzeyi çalışıldı. VSD+KY (TÖ) grubunun NT-proBNP ortanca düzeyi 6623 pg/ml (3222-10024), VSD grubunun 480 pg/ml (312-648), kontrol

grubunun 166 pg/ml (134-202) olup, ayrıca kalp yetersizliği olan grubun tedavi sonrası düzeyi 989 pg/ml (402-1576) olarak ölçüldü. VSD+KY (TÖ), VSD ve kontrol grubunun NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), VSD+KY (TÖ), VSD ve kontrol grupları ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında; VSD+KY (TÖ) grubunun NT-proBNP düzeyi, VSD ve kontrol gruplarından (sırasıyla $p:0,04$ ve $p<0,001$), VSD grubunun NT-proBNP düzeyi de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p:0,016$). Ayrıca VSD+KY grubunun tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Tedavi sonrası NT-proBNP düzeyinde, tedavi öncesi düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme saptandı ($p:0,003$). VSD+KY grubunun tedavi sonrası NT-proBNP düzeyi kontrol grubu ile Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında ise, tedavi sonrası düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Olguların NT-proBNP düzeyleri.

Olgu grupları	NT-proBNP (pg/ml)*
VSD	480 (312-648)
VSD+KY (TÖ)	6623 (3222-10024)
VSD+KY (TS)	989 (402-1576)
Kontrol	166 (134-202)
p**	p, p2,p5 <0,001 p1:0,04; p3:0,016; p4:0,003

* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

** p: Üç grup [VSD+KY(TÖ), VSD ve kontrol] Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında
p<0,001

p1: VSD+KY (TÖ) ile VSD grubu karşılaştırılması

p2: VSD+KY (TÖ) ile kontrol grubu karşılaştırılması

p3: VSD ile kontrol grubu karşılaştırılması

p4: VSD+KY (TÖ) ile VSD+KY (TS) değerlerinin Wilcoxon testi ile karşılaştırılması

p5: VSD+KY (TS) ile kontrol gruplarının Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Tüm olgulara 2 boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografi yapılarak, defekt yerleşimi, çapı, interventriküler gradienti, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF, KF, LVIDd), atriyoventriküler kapaklar, aort kapak anulusu, pulmoner kapak anulusu, pulmoner hipertansiyon bulguları (sağ ventrikül ve atriyum çapı, TY, TY velositesi ve gradiyenti, TY jet uzunluğu, PY, PY velositesi ve gradiyenti, PY jet uzunluğu), açısından incelenerek değerlendirildi. VSD+KY (TÖ), VSD ve kontrol gruplarının EKO bulguları açısından çoklu karşılaştırılmasında; LVIDd, EF, KF, aort anulus çapı, sol atriyum çapı, sağ atriyum ve ventrikül çapı, pulmoner anulus çapı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05). Q_p/Q_s median değerleri VSD+KY (TÖ) grubu için 3,36 (2,1-4,6), VSD grubu için 1,7 (1,4-2,1), kontrol grubu için 1,1 (1-1,1) ölçülüp, tüm gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Gruplar ikili şekilde karşılaştırıldığında; VSD+KY (TÖ) grubunun Q_p/Q_s değeri, VSD ve kontrol gruplarından (sırasıyla $p_1:0,033$ ve $p_2 < 0,001$); VSD grubunun Q_p/Q_s değeri ise, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p_3 < 0,001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olguların ekokardiyografi bulguları.

	VSD+KY (TÖ)	VSD	Kontrol	p ^{***}
LVIDd (mm)**	19 ± 0,86	22 ± 0,92	21 ± 0,63	0,051
EF (%)**	71 ± 2,8	69 ± 1,3	73 ± 1,5	0,38
KF (%)**	36 ± 1,2	37 ± 1,9	39 ± 1,3	0,31
Aort anulus çapı (mm)*	10 (9,4-11,4)	11 (9,8-12)	10 (9,7-12)	0,69
Sol atriyum çapı (mm)**	15 ± 4,8	15 ± 3,4	14 ± 0,53	0,18
Q_p/Q_s *	3,36 (2,1-4,6)	1,7 (1,4-2,1)	1,1 (1-1,1)	p < 0,001 p1:0,033 p2, p3 < 0,001
Pulmoner anulus çapı (mm)**	10 ± 0,62	10 ± 0,33	10 ± 0,43	0,09
Sağ atriyum çapı (mm)**	16 ± 1,1	15 ± 0,88	15 ± 0,64	0,92
Sağ ventrikül çapı (mm)*	18 (14-21)	17 (15-19)	18 (17-19)	0,15

*Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

**Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*** p: ANOVA ya da Kruskal-Wallis testi ile üç grup karşılaştırıldığında.

p1: VSD+KY (TÖ) ile VSD grubu karşılaştırıldığında

p2: VSD+KY (TÖ) ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

p3: VSD ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

VSD+KY grubunun ekokardiyografileri tedaviden 1 ay sonra tekrarlanarak tedavi sonrası verileri, tedavi öncesi verileri ile karşılaştırıldı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerden normal dağılıma uyanlar eşleştirilmiş örnekler t testi ile, normal dağılıma uymayanlar Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. LVIDd, EF, aort anulus çapı, sol atriyum çapı, sağ atriyum ve ventrikül çapı, pulmoner anulus çapı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$); KF değeri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken ($p:0,037$), Q_p/Q_s değerinde anlamlı şekilde azalma saptandı ($p:0,043$) (Tablo 4.9). Ayrıca VSD+KY grubunun tedavi sonrası ekokardiyografi verileri kontrol grubu ile, normal dağılıma uyanlar bağımsız örnekler t testi, normal dağılıma uymayanlar Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. LVIDd, EF, KF, aort anulus çapı, sol atriyum çapı, sağ atriyum ve ventrikül çapı, pulmoner anulus çapı için fark saptanmazken ($p>0,05$), Q_p/Q_s değerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p:0,001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. VSD+KY (TÖ), VSD+KY (TS) ve kontrol gruplarının EKO bulguları.

	VSD+KY (TÖ)	VSD+KY (TS)	Kontrol	p***
LVIDd (mm)*	19 ± 0,86	21 ± 4,7	21±0,63	p1, p2>0,05
EF (%)*	71 ± 2,8	74 ± 1,3	73 ± 1,5	p1, p2>0,05
KF (%)*	36 ± 1,2	41± 2,7	39 ± 1,3	p1:0,037 p2>0,05
Aort anulus çapı (mm)	10 (9,4-11,4)**	10 ± 3,7*	10 (9,7-12)**	p1, p2>0,05
Sol atriyum çapı (mm)*	15 ± 4,8	15 ± 1,1	14 ± 0,53	p1, p2>0,05
Q _p /Q _s	3,36 (2,1-4,6)**	1,6 ± 0,17*	1,1 (1-1,1)**	p1:0,043 p2:0,001
Pulmoner anulus çapı (mm)	10 ± 0,62*	13 (11-15)**	10 ± 0,43*	p1, p2>0,05
Sağ atriyum çapı (mm)*	16 ± 1,1	15 ± 0,8	15 ± 0,64	p1, p2>0,05
Sağ ventrikül çapı (mm)	18 (14-21)**	19 ± 1,2*	18 (17-19)**	p1, p2>0,05

* Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir

** Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

*** p1: VSD+KY (TÖ) ve VSD+KY (TS) değerlerinin eşleştirilmiş örnekler t testi ya da

Wilcoxon testi ile karşılaştırılması

p2: VSD+KY (TS) ve kontrol grubunun bağımsız örnekler t testi ya da Mann-Whitney U

testi ile karşılaştırılması

Tüm olguların eş zamanlı olarak beyin kan akım hızları (sağ ve sol maksimum, ortalama, minimum kan akım hızı) ve pulzatil indeksleri (sağ Pİ, sol Pİ) TKD ultrasonografi yapılarak ölçüldü. VSD+KY (TÖ), VSD ve kontrol grubu arasında normal dağılım gösteren ölçümler ANOVA testi ile, normal dağılım göstermeyen ölçümler Kruskal-Wallis testi ile çoklu karşılaştırıldı. VSD+KY grubunun beyin kan akım hızları kontrol grubuna göre azalmış

olsada, gruplar arasında tüm ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Olguların beyin kan akım hızı değerleri.

	VSD+KY (TÖ)	VSD	Kontrol	p***
Sağ maksimum akım hızı (cm/sn)*	94 ± 4,6	99 ± 2,5	100 ± 3,2	>0,05
Sağ ortalama akım hızı (cm/sn)*	56 ± 3,2	62 ± 2,5	62 ± 2,5	>0,05
Sağ minimum akım hızı (cm/sn)*	29 ± 2,4	32 ± 2,1	33 ± 1,9	>0,05
Sağ pulzatil indeks	1,08 ± 0,09*	1,2 ± 0,04*	1,14 (0,93-1,21)**	>0,05
Sol maksimum akım hızı (cm/sn)	92 (76-103)**	102 ± 3,8*	102 ± 3,2*	>0,05
Sol ortalama akım hızı (cm/sn)	56 ± 3,2*	59 (54-65)**	62 ± 2,5*	>0,05
Sol minimum akım hızı (cm/sn)	29 ± 2,4*	29 (18-57)**	35 (22-55)**	>0,05
Sol pulzatil indeks*	1,13 ± 0,9	1,22 ± 0,4	1 ± 0,3	>0,05

* Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

** Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

*** Üç grubun ANOVA ya da Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırılması

VSD+KY grubunun, tedavi öncesi beyin kan akımı hızı değerleri, tedavi sonrası değerleri ile normal dağılım gösteren parametreler eşleştirilmiş örnekler t testi, normal dağılım göstermeyenler ise Wilcoxon testi uygulanarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi sağ maksimum kan akım hızı 94 ± 4,6 cm/sn, tedavi sonrası 108 ± 5,4 cm/sn olup tedavi ile istatistiksel olarak

anlamli düzeyde artiş saptandı (p:0,004). Yine tedavi öncesi sol maksimum kan akım hızı $92 \pm 4,5$ cm/sn, tedavi sonrası 106 ± 5 cm/sn olup istatistiksel olarak anlamli düzeyde artiş saptandı (p:0,01). Tedavi ile diğer beyin kan akımı hızı parametreleri için fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.11) (Şekil 4.1). Ayrıca VSD+KY grubunun tedavi sonrası beyin kan akım hızları, kontrol grubunun beyin kan akım hızları ile karşılaştırıldı, tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. VSD+KY grubunun tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunun beyin kan akım hızı değerleri.

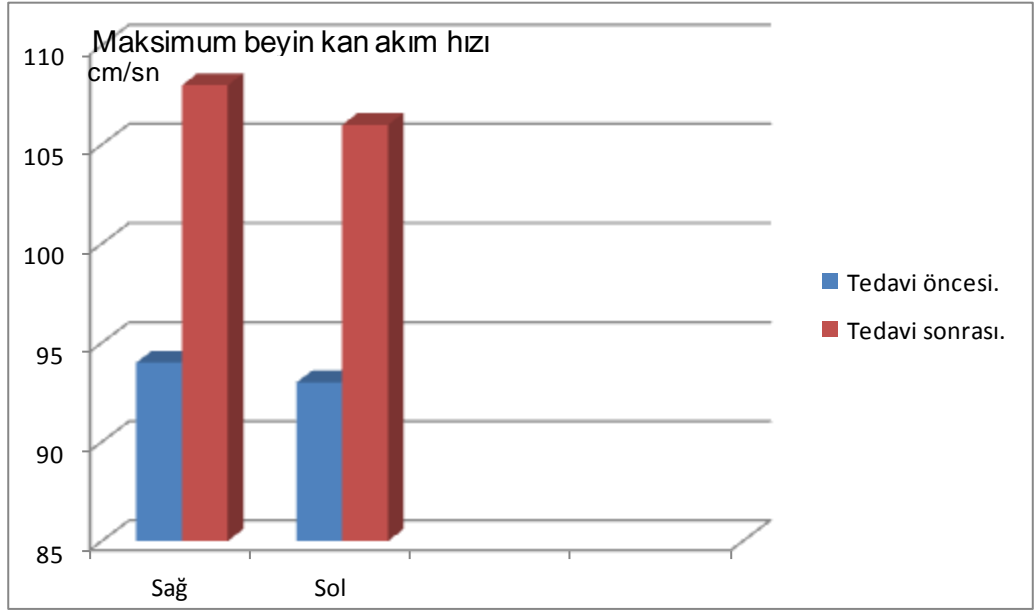
	VSD+KY (TÖ)	VSD+KY (TS)	Kontrol	p***
Sağ maksimum akım hızı (cm/sn)*	94 ± 4,6	108 ± 5,4	100 ± 3,2	p1:0,004 p2>0,05
Sağ ortalama akım hızı (cm/sn)*	56 ± 3,2	64 ± 4	62 ± 2,5	p1, p2>0,05
Sağ minimum akım hızı (cm/sn)*	29 ± 2,4	35 ± 3,4	33 ± 1,9	p1, p2>0,05
Sağ pulzatil indeks	1,08 ± 0,09*	1,1 (0,93-1,3)**	1,14 (0,93-1,21)**	p1, p2>0,05
Sol maksimum akım hızı (cm/sn)	92 (76-103)**	106 ± 5 *	102 ± 3,2*	p1:0,01 p2>0,05
Sol ortalama akım hızı (cm/sn)*	56 ± 3,2	65 ± 3,6	62 ± 2,5	p1, p2>0,05
Sol minimum akım hızı (cm/sn)	29 ± 2,4*	36 ± 2,7*	35 (22-55)**	p1, p2>0,05
Sol pulzatil indeks*	1,13 ± 0,9	1 ± 0,06	1 ± 0,3	p1, p2>0,05

* Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

** Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

*** p1: VSD+KY (TÖ) ve VSD+KY (TS) değerlerinin eşleştirilmiş örnekler t testi ya da Wilcoxon testi ile karşılaştırılması

p2: VSD+KY (TS) ile kontrol grubunun bağımsız örnekler t testi ya da Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması



Şekil 4. 1. Sağ ve sol maksimum beyin kan akım hızlarının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.

Kalp yetersizliği olan 13 olgudan 8 olguda, ekokardiyografik bulgular ile pulmoner hipertansiyon (PHT) tanısı konuldu. Bu olgularda PY ve TY bulguları da mevcuttu. PHT'nin sistemik hemodinamiğe olan etkisi göz önüne alınarak, PHT'si olan ve olmayan olguların beyin kan akım hızları bağımsız örnekler t testi ya da Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. PHT olan ve olmayan VSD+KY olgularının beyin kan akım hızları.

	VSD+KY (PHT+) (n=8)	VSD+KY (PHT-) (n=5)	p
Sağ maksimum akım hızı (cm/sn)*	90 ± 3,8	97 ± 10	>0,05
Sağ ortalama akım hızı (cm/sn)*	53 ± 3,3	60 ± 6,5	>0,05
Sağ minimum akım hızı (cm/sn)*	29 ± 3,3	31 ± 3,6	>0,05
Sağ pulzatil indeks*	1,1± 0,11	1,1 ± 0,06	>0,05
Sol maksimum akım hızı (cm/sn)**	89 (71-112)	96 (65-110)	>0,05
Sol ortalama akım hızı (cm/sn)*	55 ± 5,3	56± 5,3	>0,05
Sol minimum akım hızı (cm/sn)*	31 ± 5,4	29 ± 3	>0,05
Sol pulzatil indeks*	1,1 ± 0,14	1,1 ± 0,16	>0,05

* Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

** Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

VSD+KY (PHT+): Pulmoner hipertansiyonu olan VSD+KY olguları

VSD+KY (PHT -): Pulmoner hipertansiyonu olmayan VSD+KY olguları

Korelasyon Analizleri

Çalışmamızda, beyin kan akım hızı parametreleri ile Ross skoru, NT-proBNP, DÇ/VYA oranı ve ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki, VSD+KY ve VSD gruplarının tümünde (n=40) korelasyon testleri kullanılarak araştırıldı.

Ross skoru ile beyin kan akım hızları arasındaki ilişki korelasyon testleri ile araştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Beyin kan akımı hızları ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon testleri ile araştırıldı. NT-proBNP ile sağ ve sol maksimum kan akım hızları arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $r:-0,39$, $p:0,013$ ve $r:-0,32$, $p:0,043$); diğer beyin kan akım hızı parametreleri ile korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.2) .

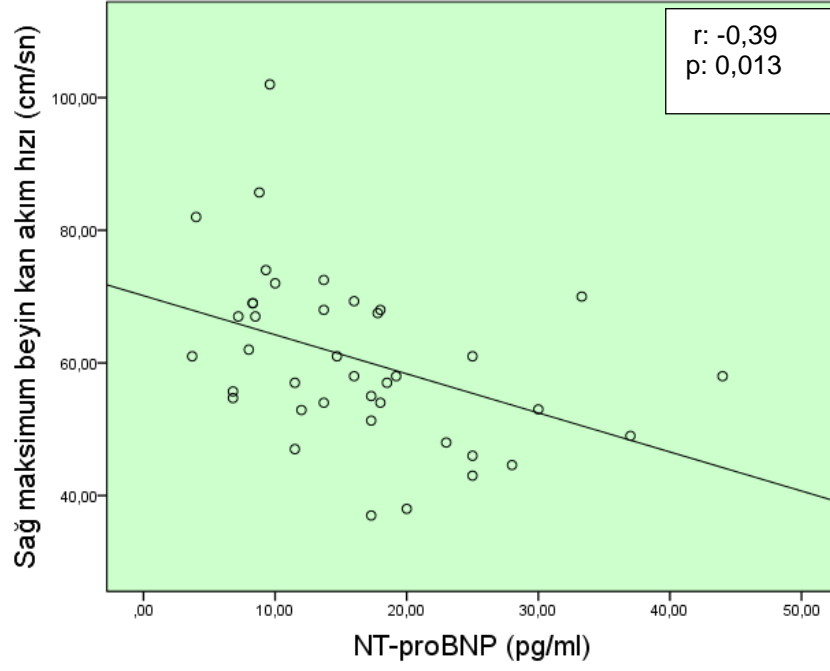
Beyin kan akım hızı ve DÇ/VYA oranı arasındaki ilişki korelasyon testleri ile analiz edildi. DÇ/VYA oranı ile sağ maksimum beyin kan akım hızı ($r:-0,35$, $p:0,023$), sağ ortalama beyin kan akım hızı ($r:-0,46$, $p:0,002$) ve sol ortalama beyin kan akım hızı ($r:-0,33$, $p:0,037$) arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon saptandı; diğer beyin kan akım hızı parametreleri ile korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.3).

Tablo 4.13. Beyin kan akım hızları ile ross skoru, NT-proBNP ve DÇ/VYA arasındaki ilişki*.

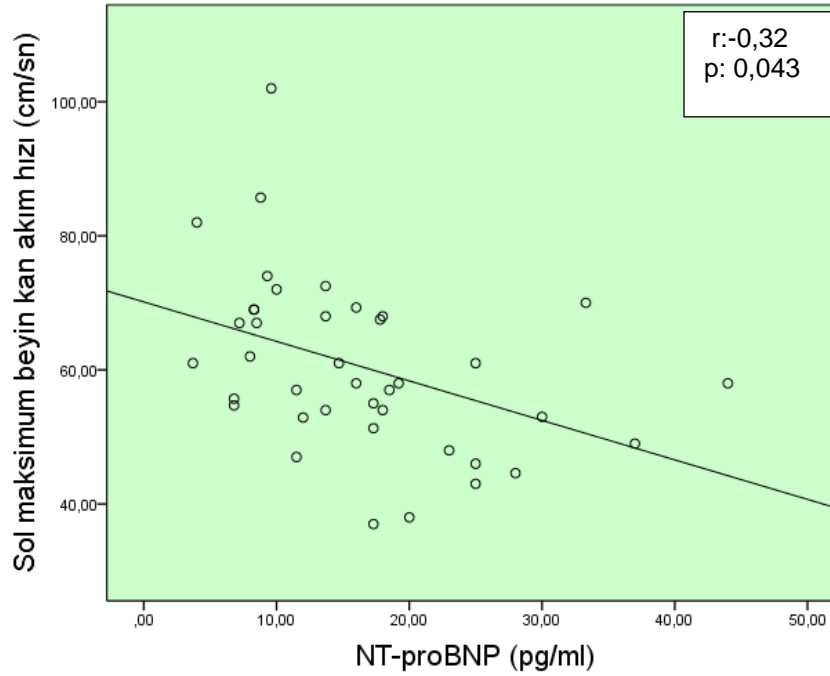
	Ross Skoru	NT-ProBNP (pg/ml)	DÇ/VYA (mm/m ²)
Sağ maksimum akım hızı (cm/sn)	r: -0,088 p: 0,58	r: -0,39 p: 0,013	r: -0,35 p: 0,023
Sağ ortalama akım hızı (cm/sn)	r: -0,08 p: 0,58	r: -0,15 p: 0,32	r: -0,46 p: 0,002
Sağ minimum akım hızı (cm/sn)	r: -0,027 p: 0,87	r: 0,024 p: 0,88	r: -0,30 p: 0,053
Sağ pulzatil indeks	r: -0,13 p: 0,35	r: -0,15 p: 0,40	r: 0,20 p: 0,19
Sol maksimum akım hızı (cm/sn)	r: -0,11 p: 0,47	r: -0,32 p: 0,043	r: -0,27 p: 0,08
Sol ortalama akım hızı (cm/sn)	r: -0,005 p: 0,97	r: -0,17 p: 0,27	r: -0,33 p: 0,037
Sol minimum akım hızı (cm/sn)	r: 0,11 p: 0,50	r: 0,029 p: 0,85	r: -0,19 p: 0,22
Sol pulzatil indeks	r: -0,23 p: 0,14	r: -0,23 p: 0,15	r: 0,15 p: 0,33

*Değerler Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

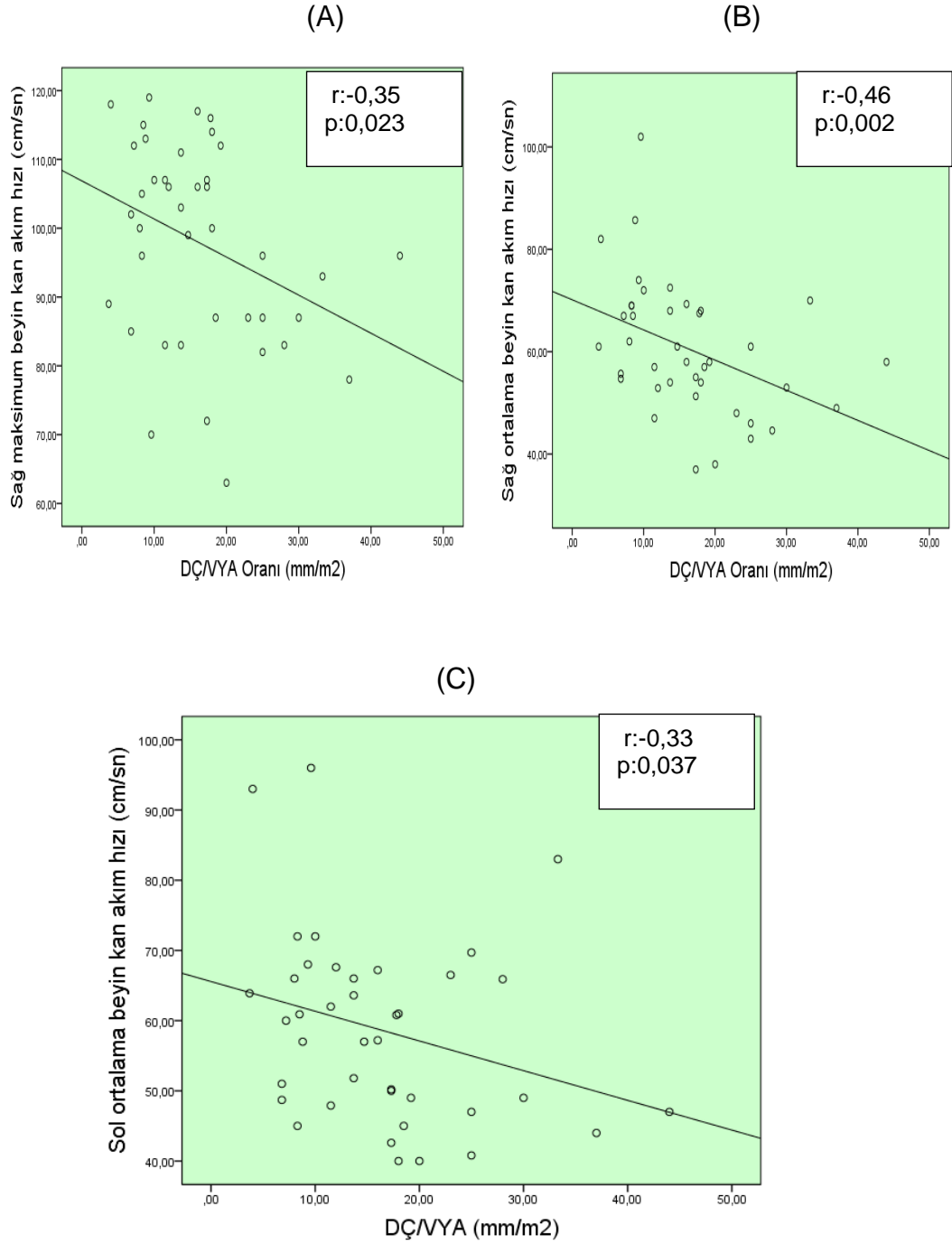
(A)



(B)



Şekil 4.2. NT-proBNP düzeyi ile sağ maksimum beyin kan akım hızı (A) ve sol maksimum beyin kan akım hızı (B) arasındaki ilişki.



Şekil 4.3. DÇ/VYA oranı ile sağ maksimum beyin kan akım hızı (a), sağ ortalama beyin kan akım hızı (b) ve sol ortalama beyin kan akım hızı (c) arasındaki ilişki. DÇ/VYA: Defekt çapı/vücut yüzey alanı.

Beyin kan akım hızları ile ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki korelasyon testleri ile araştırıldı. Q_p/Q_s oranı ile sol maksimum kan akım hızı arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($r:-0,31$; $p:0,046$) (Tablo 4.14)

(Şekil 4.4). Sağ ventrikül çapı ile sağ pulzatil indeks arasında negatif yönde ($r:-0,33$, $p:0,03$) anlamlı korelasyon saptanırken, sağ ventrikül çapı ile sol minimum beyin kan akım hızı arasında pozitif yönde ($r:0,33$, $p:0,037$) korelasyon saptandı; diğer beyin kan akım hızı parametreleri ile EKO bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14) (Şekil 4.5).

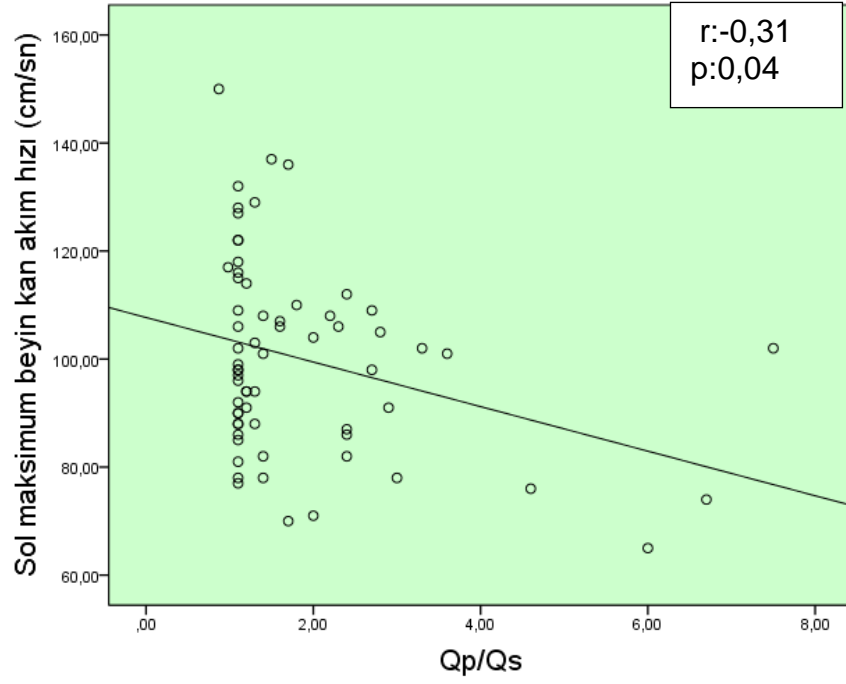
Tablo 4.14. Beyin kan akım hızları ile EKO bulguları arasındaki ilişki

	EF (%)	KF (%)	LVIDd (mm)	Q _p /Q _s **	Pan çapı (mm)	RV çapı (mm)**	RA çapı (mm)	LA çapı (mm)	AOa çapı (mm)**
Sağ maksimum akım hızı (cm/sn)	r: 0,22* p>0,05	r: 0,1* p>0,05	r: 0,09* p>0,05	r:- 0,10 p>0,05	r: 0,02* p>0,05	r: -0,15 p>0,05	r: 0,12* p>0,05	r: 0,01* p>0,05	r:0,20 p>0,05
Sağ ortalama akım hızı (cm/sn)	r: 0,14* p>0,05	r: 0,10* p>0,05	r: 0,09* p>0,05	r:-0,15 p>0,05	r: 0,02* p>0,05	r: 0,13 p>0,05	r: 0,09* p>0,05	r: 0,04* p>0,05	r: 0,03 p>0,05
Sağ minimum akım hızı (cm/sn)	r: 0,07* p>0,05	r: 0,05* p>0,05	r: 0,20* p>0,05	r:-0,02 p>0,05	r: 0,18* p>0,05	r: 0,25 p>0,05	r: 0,22* p>0,05	r:0,01* p>0,05	r: 0,05 p>0,05
Sağ pulzatil indeks	r:-0,03* p>0,05	r:-0,02* p>0,05	r:-0,26* p>0,05	r:-0,13 p:0,41	r:-0,20* p>0,05	r:-0,33 p:0,03	r:-0,19* p>0,05	r:-0,03* p>0,05	r:-0,09 p>0,05
Sol maksimum akım hızı (cm/sn)	r: 0,23* p>0,05	r:-0,20* p>0,05	r: 0,14* p>0,05	r:-0,31 p:0,04	r:-0,07* p>0,05	r:0,23 p>0,05	r: 0,04* p>0,05	r: 0,01* p>0,05	r:-0,01 p>0,05
Sol ortalama akım hızı (cm/sn)**	r: 0,24 p>0,05	r: 0,22 p>0,05	r: 0,18 p>0,05	r: -0,24 p>0,05	r: 0,12 p>0,05	r:0,30 p>0,05	r: -0,11 p>0,05	r: 0,08 p>0,05	r: -0,02 p>0,05
Sol minimum akım hızı (cm/sn)**	r: 0,14 p>0,05	r: 0,21 p>0,05	r: 0,22 p>0,05	r: -0,13 p>0,05	r: 0,22 p>0,05	r: 0,33 p:0,037	r: 0,4 p>0,05	r:-0,04 p>0,05	r:-0,03 p>0,05
Sol pulzatil indeks	r:-0,04* p>0,05	r:0,11* p>0,05	r:-0,17* p>0,05	r: -0,11 p>0,05	r:-0,18* p: 0,13	r: -0,26 p>0,05	r:-0,16* p>0,05	r: 0,09* p>0,05	r:-0,05 p>0,05

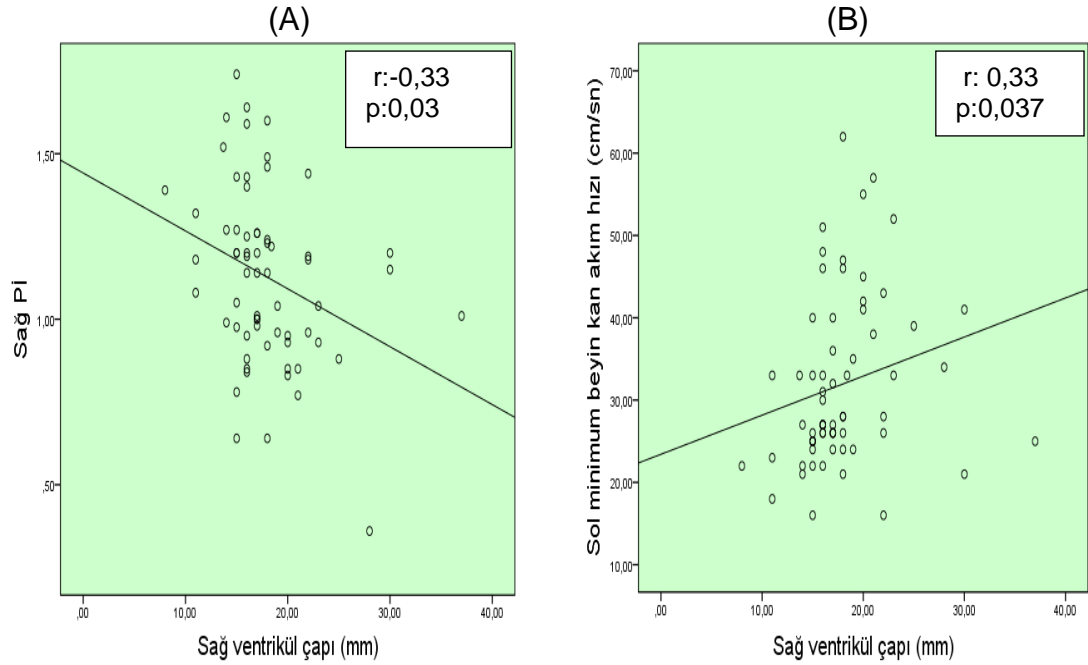
* Pearson korelasyon testleri ile analiz edilmiştir

** Spearman korelasyon testleri ile analiz edilmiştir

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kısalma fraksiyonu, LVIDd: Diyastol sonu sol ventrikül hacmi, AOa: Aort anulus, RV: Sağ ventrikül çapı, RA: Sağ atriyum, Pan: Pulmoner anulus, LA: Sol atriyum.



Şekil 4. 4. Q_p/Q_s ile sağ maksimum beyin kan akım hızı arasındaki ilişki.



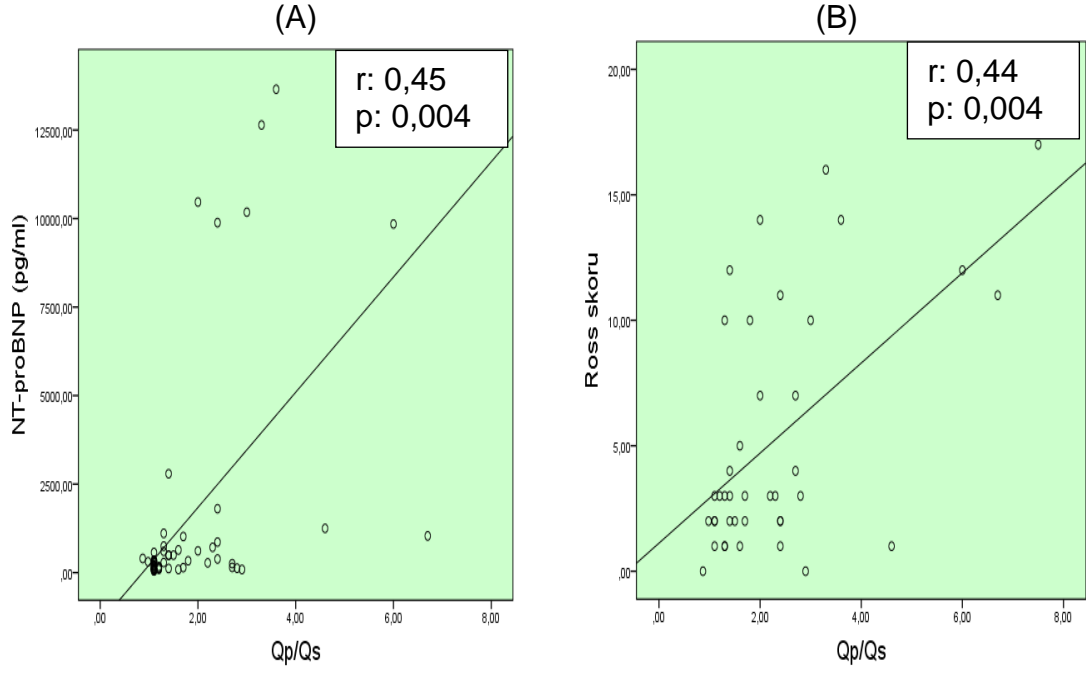
Şekil 4.5. Sağ ventrikül çapı ile sağ pulzatil indeks (A) ve sol minimum beyin kan akım hızı (B) arasındaki ilişki.

EKO bulguları ile Ross skoru ve NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki korelasyon testleri ile araştırıldı. Qp/Qs değeri ile Ross skoru ($r:0,45$; $p<0,004$) ve NT-proBNP düzeyi ($r: 0,44$; $p<0,004$,) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4.15) (Şekil 4.6). Ross skoru ile NT-proBNP düzeyi arasında belirgin pozitif korelasyon saptandı ($r:0,58$; $p<0,001$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.7).

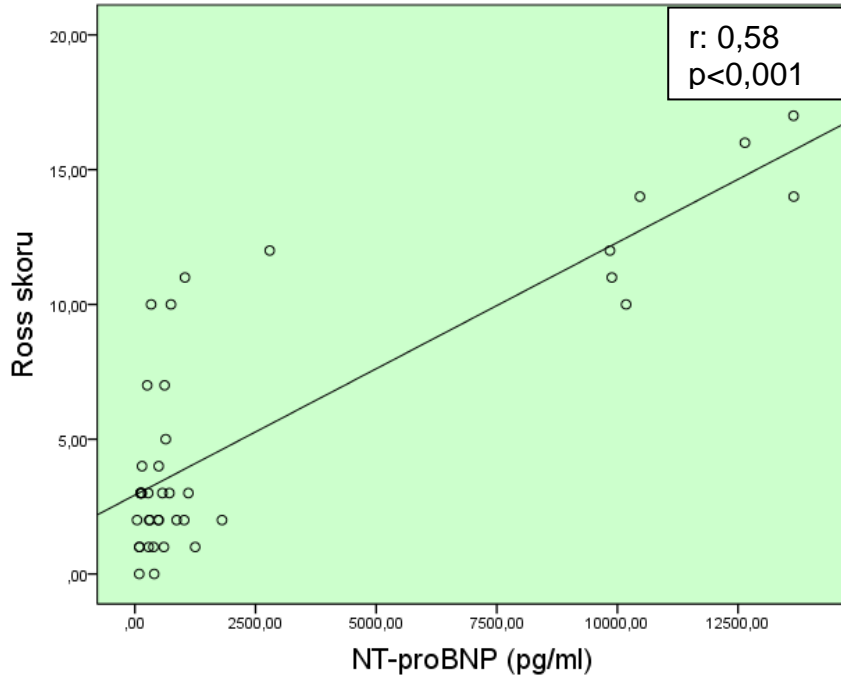
Tablo 4. 15. EKO bulguları ile Ross skoru ve NT-proBNP arasındaki ilişki*.

	Ross Skoru	NT-proBNP (pg/ml)
EF (%)	$r: 0,01$; $p>0,05$	$r: -0,11$; $p>0,05$
KF (%)	$r:-0,04$; $p>0,05$	$r:- 0,05$; $p>0,05$
LVIDd (mm)	$r:- 0,25$; $p>0,05$	$r:- 0,21$; $p>0,05$
Q_p/Q_s	$r: 0,45$; $p:0,004$	$r: 0,44$; $p:0,004$
RA çapı (mm)	$r: 0,23$; $p>0,05$	$r: 0,02$; $p>0,05$
RV çapı (mm)	$r: 0,23$; $p>0,05$	$r: 0,038$; $p>0,05$
PA çapı (mm)	$r: 0,20$; $p>0,05$	$r: 0,037$; $p>0,05$
LA çapı (mm)	$r: -0,05$; $p>0,05$	$r: 0,079$; $p>0,05$
AO çapı (mm)	$r:-0,04$; $p>0,05$	$r: -0,29$; $p>0,05$
NT-proBNP (pg/ml)	$r: 0,58$; $p<0,001$	-

*Değerler Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.



Şekil 4.6. Q_p/Q_s oranı ile NT-proBNP düzeyi (A) ve Ross skoru (B) arasındaki ilişki.



Şekil 4.7. Ross skoru ile NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Ventriküler septal defekt ; en sık görülen konjenital kalp hastalığı olup tek başına bulunduğu gibi, başka kardiyak patolojilere de eşlik edebilir (1). Defektin septumdaki yerleşimine göre tiplendirilir ve en sık görülen tipi perimembranöz defektir (%70) (2). Bizim çalışmamızda; VSD'li olgunun %62,5'i (n:25) perimembranöz, %37,5'i (n:15) musküler defekt olarak saptandı. Görülme sıklığı üzerine yaş ve cinsiyetin belirgin etkisi olmamakla birlikte olgularımızın %55' i kız (n:21), %45' i erkek (n:19) olup, cinsiyet açısından çalışma ve kontrol gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yaş yönünden incelendiğinde VSD+KY grubunun yaş ortalaması $2,1\pm 0,24$ ay, VSD grubunun $4,6\pm 1,3$ ay, kontrol grubunun $5,9\pm 1,4$ ay olup gruplar arasında farklılık saptandı ($p:0,007$). Bu farklılık, VSD+KY grubunun yaş ortalamasının, diğer grupların yaş ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Küçük defektli hastalar genellikle asemptomatik olup, başka nedenler ile yapılan fizik muayenede üfürüm nedeniyle saptanırken, orta-geniş VSD'li hastalarda doğumdan birkaç hafta sonra pulmoner vasküler direncin düşmesiyle başlayan konjestif kalp yetersizliği bulguları gelişir (1-3). Küçük defektli olguların asemptomatik olması nedeniyle daha geç başvurması; kalp yetersizliği gelişmiş olgulara ise başka sağlık kuruluşlarınca kalp yetersizliği tedavisinin erken dönemde başlanması ve çalışmamıza antikonjestif tedavi almakta olan hastaların dahil edilmemesi nedeniyle kalp yetersizliği olan VSD grubundaki hastaların yaş ortalamasının, kalp yetersizliği olmayan VSD ve kontrol gruplarından daha küçük olmasına yol açtığı düşünüldü.

Kalp yetersizliği; kalbin, vücuda yeterli kanı pompalama gücünü kaybettiği, dolayısıyla sistemik ve pulmoner venöz dönüş kanının yeterli bir biçimde kalp tarafından dağıtılıp vücudun gereksinimlerini karşılayamadığı klinik bir sendromdur (5). Kalp yetersizliğine neden olacak bir etken ile karşılaşıldığında ilk önce kompanzatuvar mekanizmalar devreye girip, beyin ve kalp gibi vital organların perfüzyonunun devamını sağlayarak yetersizlik tablosunu geciktirir. Yapılan birçok çalışmada kalp yetersizliğinde, çoğunlukla düşük kardiyak *outputa* bağlı olarak beyin kan akımında azalma olduğu,

tedavi ile bu azalmanın geri dönüşümlü olduğu, hatta bu hastalarda gelişen bazı nörolojik ve psikolojik bozuklukların kan akımında ki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18-24). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu erişkin olgularda yapıldığından çocuk yaş grubundaki veriler oldukça kısıtlıdır. Öte yandan Wanless ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada; kompanzatuvar değişikliklere rağmen kardiyomiyopatik tavşanlarda kronik düşük kardiyak *outputa* bağlı olarak beyin kan akımının %25 oranında düştüğü gözlenmiştir.

Çalışmamızda; bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğunun erişkin yaş grubunda olması, erişkinlerdeki kalp yetersizliğinin etyolojilerinin, belirtilerinin, fizik muayene bulgularının çocuk yaş grubundan farklı olması nedeniyle, elde edilen sonuçların özellikle küçük çocuklar için farklı olabileceği düşünülerek, defektin ve VSD'ye bağlı gelişen kalp yetersizliğinin beyin kan akımına olan etkisini; kalp yetersizliğinin tedavisi ile beyin kan akımındaki değişkenliğin ne düzeyde olduğunu; beyin kan akımının kalp yetersizliği tanı ve tedavisinin izleminde belirteç olarak kullanılan serum NT-proBNP düzeyi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Konu ile ilgili olarak literatür araştırıldığında, Kojo ve ark.'nın (23) yaptığı bir olgu sunumunda izole, geniş (DÇ/VYA: 37,9 mm/m²) VSD'ye bağlı ağır kalp yetersizliği oluşan 3 aylık kız hastanın Doppler *flowmetre* ile ölçülen karotis arter kan akım hacimleri, aynı yaştaki 5 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kalp yetersizliği olan olgunun anamnezinde çabuk yorulma, beslenme intoleransı; fizik muayenesinde konjestif kalp yetersizliği bulguları; telekardiyogramında ise KTO'su 0,65 ve pulmoner vaskülarite artışı olup, Ross skorlaması hakkında bilgi verilmemiştir. İki boyutlu ve M-mod ekokardiyografi incelemesi ile olgunun LVIDd, defekt boyutu; kardiyak kateterizasyon ile Qp/Qs (3,8) ve atım hacmi ölçülmüştür. Doppler *flowmetre* ile maksimum, minimum ve ortalama karotis arter kan akım hacmi ölçülerek kontrol grubunun karotis arter kan akım hacmi ile karşılaştırılmıştır. Olgunun beyin kan akım hızları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine Kojo ve ark.'nın (134) yaptığı başka bir olgu sunumunda hipertrofik kardiyomiyopatisi olan bir yenidoğanın

doğumdan sonraki 2. ve 3. günlerinde kardiyak fonksiyonlarındaki bozuklukla birlikte karotis arter kan akım paterninin de normal yenidoğanlardan düşük olduğu, 5. günden itibaren kardiyak fonksiyonlarının düzeldiği, bu düzelme ile birlikte karotis kan akım düzeyinin de normal yenidoğanlardaki seviyeye çıktığı gözlenmiştir. Bu durum düşük kardiyak *output* ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgu sunumlarının aksine Van ve ark. (135) tarafından yapılan bir çalışmada 12 sağlıklı yenidoğan ile 8 diyabetik anne bebeğinin ön serebral arter ve karotis arter kan akım hızları karşılaştırılmıştır. Sekiz infantın 6'sında ventriküler septum hipertrofisi olup, kardiyak *output* ve atım hacmi sağlıklı yenidoğanlara göre düşük saptanmıştır. Ancak ön serebral arter ve karotis arter akım hızları arasında farklılık saptanmamıştır. Gruhn ve ark.'nın (18) yaptığı erişkin çalışmasında; kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı nedeniyle NYHA sınıflamasına göre sınıf III ve IV kalp yetersizliği gelişen ve 5'ine kalp transplantasyonu yapılan 12 erişkin olguda, SPECT yöntemi ile ölçülen beyin kan akımının, %31 oranında azaldığı görülmüştür. Yine bir erişkin çalışması olan Rajagopalan ve ark.'nın (136) 9 ağır kalp yetersizliği olan hastada SPECT yöntemi ile yaptığı çalışmada, kalp yetersizliği olan olguların beyin kan akımında global olarak bir azalma olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda kalp yetersizliğinin Alzheimer hastalığı için de risk faktörü olduğu, bunun da azalmış beyin kan akımı ile ilgili olabileceği çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır (137,138). Jesus ve ark.'nın (20) kalp yetersizliğindeki kognitif bozukluklar ile beyin kan akımı arasındaki ilişkiyi araştırdığı erişkin çalışmasında, özellikle sağ orta serebral arter ortalama akım hızında azalma ve pulzatil indekste artış olduğu gösterilmiştir. Alves ve ark. 'nın (21) kalp yetersizliği olan yetişkin hastalarda SPECT yöntemiyle yaptığı çalışmada, NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan 17 hastanın beyin kan akımı, 18 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Özellikle sağ lateral temporoparietal ve arka singulat kortekste kan akımının kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Bu azalma bazı beyin fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yine Alves ve ark.'nın (22) SPECT yöntemi ile beyin kan akımını değerlendirdiği diğer bir çalışmada, majör depresif bozukluğu olan ve olmayan kalp yetersizliği olan NYHA sınıf

II-III hastaların beyin kan akımları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve özellikle bazı beyin bölgelerinde düşük bulunmuştur. Bu durumun majör depresif bozuklukla ilgili olduğu gösterilmiştir. Loncar ve ark.'nın (37), dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı nedeni ile NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan 71 erişkin hasta ve 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, kalp yetersizliği olan grubun beyin kan akımı (677 ± 170 ml/dk), kontrol grubundan (783 ± 128 ml/dk) daha düşük saptanmıştır ($p:0,011$). Tüm bu erişkin çalışmalarında beyin kan akımındaki azalma, kardiyak fonksiyonlardaki azalma ile açıklanmıştır.

Bizim çalışmamızda VSD'si olan olgular, ayrıntılı şekilde fizik muayeneleri yapılarak Ross skoruna göre gruplandırıldı. NYHA sınıflaması daha çok yetişkinlerin kalp yetersizliği sınıflaması için uygulanabilen bir sınıflama olup, çocuklarda daha yaygın olarak Ross skorlaması kullanılmaktadır. Ross skorlaması, çocukların yaşa bağlı farklılıkları göz önüne alınarak ve bazı kriterler eklenerek 2012 yılında yeniden düzenlenmiştir (111). Bizim çalışmamızda olgular bu yeni düzenlemeye göre puanlanarak, skoru 6 ve üzerinde olanlar yetersizlik grubuna alınmıştır. Yüksek akımlı geniş defektlerde özellikle kalp yetersizliğine ikincil gelişmiş sol ventrikül hipertrofisine bağlı kardiyomegali görülebilmektedir. Kalp yetersizliği olan olguların KTO'larının ortalaması $0,59 \pm 0,019$ olup, VSD ($0,41 \pm 0,007$) ve kontrol grubuna ($0,41 \pm 0,006$) göre anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Yaptığımız çalışmada, olguların tümünün beyin kan akım hızları, TKD ultrasonografi ile sağ ve sol olacak şekilde maksimum, minimum ve ortalama orta serebral arter kan akım hızları olarak temporal pencereden ölçüldü. Tüm değerler üç grup arasında karşılaştırıldı. Kalp yetersizliği olan VSD grubunun beyin kan akım hızları kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen, kalp yetersizliği olan VSD, kalp yetersizliği olmayan VSD ve kontrol gruplarının arasında, beyin kan akım hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmamız bu özelliği ile Van ve ark.'nın (135), diyabetik ane bebeklerinde kardiyak *output* ve atım hacimleri düşük bulanmasına rağmen ön serebral arter ve karotis arter akım hızlarında

farklılık bulmadıklarını bildiren çalışması ile benzer özellik göstermiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu erişkin çalışmasıdır ve kalp yetersizliğinde beyin kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bazılarında bu azalmanın etkileri araştırılmıştır. Erişkinlerde kalp yetersizliği oluşturan nedenler sıklıkla iskemik kalp hastalıkları iken, çocuklarda bizim olgularımızda olduğu gibi konjenital kalp hastalıklarıdır (5). Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine, beyin kan akımında azalma gösterilememiştir. Bu durum öncelikle etyolojiye bağlı olarak; VSD gibi konjenital kalp hastalıklarının, kalp yetersizliği oluşmuş olsa da, hemodinamik etkilerinin, erişkin kalp yetersizliğinden farklılık gösterebileceğini; yeterli veri olmadığından net olarak bilinmemekle birlikte, çocuklardaki beyin kan akımı ve metabolizmasının yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini öncelikle düşündürmüştür. Ayrıca kalp yetersizliği olan VSD'li çocuklarda beyin kan akım hızlarının, kalp yetersizliği olmayan VSD'li olgulardan ya da VSD'li olguların beyin kan akım hızlarının kontrol grubundan düşük bulunmaması; çocuk yaş grubunda özellikle de infantlarda beyin ve koroner dolaşım gibi hayati önem taşıyan organların kanlanmasını gerekli düzeylerde tutan kompanzasyon mekanizmalarının erişkinden daha iyi çalıştığını akla getirmektedir. Ayrıca gruplar arasında beyin kan akım hızı yönünden fark bulunmamasının, özellikle kalp yetersizliği olan VSD grubundaki olgu sayısının az olmasından da kaynaklanabileceği düşünüldü. Gruhn ve ark.'nın (18) çalışmasında farklı iki yöntem kullanılarak kalp yetersizliğindeki hastaların beyin kan akımları değerlendirilmiştir. SPECT yöntemi ile ölçülen beyin kan akımı değerleri kontrol grubundan %31 düşük saptanırken ($p < 0,05$), aynı hastaların TKD ultrasonografi ile ölçümünde anlamlı düşüklük saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda beyin kan akım hızları bu çalışmada olduğu gibi TKD ile değerlendirilmiştir. TKD ultrasonografinin sonucu, yapan operatörün deneyim ve tecrübesiyle bağlantılıdır; güvenilirliği ve duyarlılığı kullanıma nedenine göre değişmekle birlikte sağdan sola kardiyak şantta duyarlılığı %70-100, güvenilirliği $> %95$ olarak bildirilmiştir (9).

Ventriküler septal defekte hastalardaki klinik tablodan, defekt nedeniyle meydana gelen soldan sağa şant ve oluşturduğu kalp yetersizliği

sorumludur; defekt boyutu kliniği doğrudan etkilemektedir. Küçük ve orta büyüklükteki VSD'lerde defekt, soldan sağa olan şanti sınırlar (1-5). Ancak geniş defektlerde ventriküler seviyede akıma karşı herhangi bir direnç yoktur. Böyle defektlerde akımın belirleyicisi sistemik ve pulmoner damar direncidir; Q_p/Q_s oranı, pulmoner vasküler rezistans (PVR) derecesine bağlıdır. Orta büyüklüklerdeki defektlerde sağ ventrikül basıncı sol ventrikül basıncının neredeyse yarısı kadardır ve $Q_p/Q_s \geq 2$ dir. Küçük defektlerde ise defekt boyutu sağ ventrikül sistolik basıncını yükseltecek genişliğe sahip değildir; $Q_p/Q_s < 2$ 'dir (1). Çalışmamızda, defektin boyutunun hemodinamik olarak önem taşıması ve kliniği doğrudan etkilemesi nedeniyle beyin kan akımı ile defekt boyutu arasındaki ilişkiyi araştırdık. Kojo ve ark.'nın (23) olgusunda DÇ/VYA: $37,9 \text{ mm/m}^2$ ($>1 \text{ cm/m}^2$), kateterizasyon ile ölçülen Q_p/Q_s oranında 3,8'dir. Bizim çalışmamızda VSD+KY grubunun DÇ/VYA değeri $25,17 \pm 2,64 \text{ mm/m}^2$ olup, VSD'li grubun DÇ/VYA değerinden ($12 \pm 0,96 \text{ mm/m}^2$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p: <0,001$). DÇ/VYA oranı ile beyin kan akımı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; sağ maksimum kan akım hızı ($r:-0,35$, $p:0,023$), sağ ortalama kan akım hızı ($r:-0,46$, $p:0,002$) ve sol ortalama kan akım hızı ($r:-0,33$, $p:<0,037$) ile negatif yönde korelasyon saptandı. Defekt çapı arttıkça beyin kan akım hızı parametrelerinde, dolayısı ile beyin kan akımında azalma olduğu görüldü.

Erken postnatal dönemde pulmoner vasküler direnç yüksek olduğundan soldan sağa şant belirgin değildir. Pulmoner vasküler direncin azalmasıyla sol ventriküldeki yüksek basınçtan, sağ ventriküldeki düşük basınca doğru bir şant oluşur. Geniş defektlerde zamanla bu şanta bağlı olarak pulmoner kan akımının, sistemik kan akımına olan oranı (Q_p/Q_s) artar. Çalışmamızda kalp yetersizliği olan olgularda Q_p/Q_s oranı, Kojo ve ark.'nın (23) olgusuna benzer şekilde 2'den yüksekti [median: 3,36 (2,1-4,6)]. VSD+KY grubunun Q_p/Q_s oranı VSD grubundan [median: 1,7 (1,4-2,1)] ve kontrol grubundan [median: 1,1 (1-1,1)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Sırasıyla $p:0,033$ ve $p<0,001$). Ayrıca VSD grubunun Q_p/Q_s oranı da kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Kliniği doğrudan etkilemesi nedeniyle, şantın göstergesi

olan Q_p/Q_s oranı ile beyin kan akımı arasındaki ilişki araştırıldığında; sol maksimum kan akım hızı ile arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($r:-0,31$, $p:0,004$). Pulmoner kan akımı arttıkça, dolayısıyla soldan sağa şant arttıkça, beyin kan akım hızının azaldığı görüldü.

Geniş soldan sağa şantlı VSD'lerde, sağ ventrikülde yüksek volüm ve basınç yükü ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna; zamanla da pulmoner hipertansiyon (PHT) oluşmasına neden olur (34). PHT oluşmasının ardından şant tersine döner. Bu aşamada miyokard fonksiyonu bozulmuş olduğundan şant tersine dönmüş olsa da kalp yetersizliği bulguları daha ağır olarak devam eder (2, 4). Bizim çalışmamızda kalp yetersizliği olan 13 olgunun 8 (%61,5)'inde PHT saptandı. PHT olan ve olmayan VSD+KY olgularının beyin kan akım hızları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Konuyla ilgili literatür araştırıldığında PHT ile beyin kan akımı arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak çalışmamızdaki kalp yetersizliği olan VSD'li olgu sayımızın az olması nedeniyle elde edilen sonucun başka çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünüldü.

Ventriküler septal defekt tedavisi, hastanın kliniğine göre farklılık göstermekle birlikte kesin tedavisi defektin kapatılmasıdır. Küçük defektler zaman içerisinde kendiliğinden kapanabilirken, kalp yetersizliği oluşturarak hastanın büyüme ve gelişmesini yavaşlatan orta ve büyük defektlerin kapatılması gerekmektedir (1-5). Diğer taraftan kalp yetersizliği oluşan olgularda kalbin ön yük ve ard yükü azaltılarak, kasılması güçlendirilerek yetersizlik tedavisi yapılmakta, beyin ve kalp gibi hayati organların perfüzyonunun devamı sağlanmaya çalışılmaktadır (2, 61). Gruhn ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada; kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı nedenli NYHA sınıf III ve IV kalp yetersizliği olan 12 hastadan 5'ine kalp transplantasyonu yapılarak beyin kan akımı, kalp transplantasyonundan sonraki bir ay içinde yeniden değerlendirilmiştir. Transplantasyon sonrası, öncesinde azalmış olarak saptanan beyin kan akımının, kontrol grubu ile aynı seviyeye yükseldiği ve bunun kardiyak *outputtaki* artışla ilgili olduğu gösterilmiştir. Rajagopalan ve ark.'nın (136) çalışmasında 9 ağır kalp yetersizliği olan erişkin hastanın azalmış olarak saptanan beyin kan akımının,

4-15 günlük kaptopril tedavisi ile kontrol grubundaki düzeye çıktığı görülmüştür. Bommel ve ark.'nın (139) yaptığı erişkin çalışmasında kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan 35 kalp yetersizliği olan olgunun (NYHA III-IV, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35) TKD ultasonografi ile ölçülen beyin kan akım hızlarının tedaviden sonra anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir (Maksimum akım hızları için p:0,001, ortalama ve minimum akım hızları için p<0,001).

Bizim çalışmamızda, yetersizlik saptanan olgulara digoksin, diüretik ve ACE inhibitöründen oluşan medikal tedavi verildi. Bir aylık tedavi sonrası tüm ölçümleri tekrar edildi. Bu ölçümlerde, tedavi ile sağ maksimum kan akım hızı ortalama $94 \pm 4,6$ cm/sn'den $108 \pm 5,4$ cm/sn'ye, sol maksimum kan akım hızı $92 \pm 4,5$ cm/sn'den 106 ± 5 cm/sn'ye yükselerek istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdi (Sırasıyla p:0,004; p:0,01). Çalışmamızda, kalp yetersizliği tedavisi ile beyin kan akımında artış saptayan Gruhn ve ark.'nın (18), Rajagopalan ve ark.'nın (136) ve Bommel ve ark.'nın (139) yaptığı erişkin çalışmalarına benzer şekilde tedavi ile beyin kan akımında artış saptandı. Bu sonuç, çalışmamızda her ne kadar gruplar arasında beyin kan akım hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, kalp yetersizliğinde medikal tedavi ile kalp fonksiyonlarında iyileşme sağlanmasının, beyin kan akım hızlarında da artış sağladığını düşündürdü. Gruhn ve ark.'nın (18) çalışmasında kalp yetersizliği olan grubun beyin kan akımı SPECT yöntemi ile ölçüldüğünde %31 anlamlı şekilde düşük bulunurken (%31, p<0,05), TKD ultrasonografi yöntemi ile ölçüldüğünde bu fark istatistiksel olarak gösterilememiştir. Ancak kalp transplantasyonu yapılan hastalarda transplantasyon sonrası beyin kan akım hızlarının TKD ile ölçülerek önemli derecede arttığı gösterilebilmiştir (p<0,05). Bizim çalışmamızda da, çalışma ve kontrol grupları arasında beyin kan akım hızı yönünden fark saptanmazken, tedavi sonrası hem sağ, hem de sol maksimum kan akım hızlarında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanmıştır (Sırasıyla p:0,004, p:0,01). Bizim çalışmamız bu yönden de Gruhn ve arkadaşlarının çalışması ile benzer özellik göstermektedir.

Yapılan bazı erişkin çalışmalarında kalp yetersizliğinde kalbin pompa gücünün azalmasının beyin perfüzyonunu da azaltması, genel olarak beyin kan akımındaki azalmanın nedeni kabul edilse de, beyin kan akımındaki azalmanın, daha az olarak da kalpten kaynaklanan mikroemboliler nedeniyle olduğu ve nörokognitif bozukluklara yol açtığı gösterilmeye çalışılmıştır; ancak kalp yetersizliğinde artan nörokognitif bozukluk ile ventrikül fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (140). Jesus ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada, kardiyomiyopati nedeniyle kalp yetersizliği gelişmiş 83 yetişkin hastada beyin kan akımı ve kalbin sistolik fonksiyonu arasındaki ilişki kognitif fonksiyonlar üzerinden araştırılmıştır. Kognitif fonksiyonlar *Mini Mental State Exam* (MMSE- test puanı attıkça bozukluğun derecesinde azalma görülüyor) ile; kardiyak fonksiyonlar ekokardiyografi (ejeksiyon fraksiyonu, sol atrium çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, ventriküler sistolik ve diastolik fonksiyonlar); beyin kan akımı TKD ultrasonografi ile (orta-anterior-posterior serebral arter, terminal internal karotid arter) değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda MMSE skoru ile sağ ortalama ($r:0,231$, $p:0,039$) ve minimum ($r:0,292$, $p:0,009$) orta serebral kan akım hızı ile pozitif yönde, pulzatil indeks ile ($r:-0,292$, $p:0,015$) negatif yönde korelasyon saptanıp, bu durum kognitif fonksiyonlardaki bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Ancak ekokardiyografik bulgularla bu skorlama sistemi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, beyin kan akımındaki azalma, kalp fonksiyonlarındaki yetersizlikten çok, meydana gelen mikroembolik hadiselerle bağlanmıştır. Bir çocuk çalışması olan Van ve ark.'nın (136)'nın çalışmasında düşük kardiyak *output* ve atım hacmi saptanan kardiyomiyopatisi olan yenidoğanların ön serebral arter ve karotis arter akım hızlarında kontrol grubundan farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmaların aksine Loncar ve ark.'nın (37), dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı nedeni ile NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan 71 erişkin hasta ve 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, kalp yetersizliği olan grubun beyin kan akımı (677 ± 170 ml/dk), kontrol grubundan (783 ± 128 ml/dk) daha düşük saptanmıştır ($p:0,011$) ve beyin kan akımı ile ejeksiyon fraksiyonu arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiştir ($r:0,27$, $p:0,022$). Bommel ve ark.'nın (139) yaptığı

yetişkin çalışmasında tedavi sonrası beyin kan akım hızında artış, NYHA sınıfında azalma, 6 dakika yürüme testinde mesafede anlamlı şekilde artış saptanmıştır. Bu hastaların EKO bulgularında da EF'de artış ($p<0,001$) ve LVIDs'da azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Azalmış LVIDs ile artmış beyin kan akım hızı arasında *lineer regresyon* analizinde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ($r:0,78$ $p<0,0001$). Kojo ve ark.'ın (135) yaptığı olgu sunumunda da hipertrofik kardiyomiyopatisi olan yenidoğanın doğumdan sonraki 2. ve 3. günlerinde kardiyak *output* ve karotis arter kan akım hızının düşük olduğu, 5. günden itibaren kardiyak fonksiyonlarının düzeldiği, bu düzelme ile birlikte karotis kan akım düzeyinin de normal yenidoğanlardaki seviyeye çıktığı gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda, beyin kan akım hızları ile özellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı. Öncelikle VSD+KY, VSD ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları (LVIDd, EF, KF, sağ atriyum ve ventrikül çapı, pulmoner anulus ve aort anulus çapı, sol atriyum çapı) karşılaştırıldı. Üç grup arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Özellikle LVIDd değerleri açısından, kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül gelişmesi beklenen bir bulgudur. Ancak daha önce de belirttiğimiz gibikalp yetersizliği olan VSD'li grubun yaş ortalamasının VSD ve kontrol gruplarından düşük olması, LVIDd değerinde vücut ağırlığı ile bağlantılı olması nedeniyle, kalp yetersizliği olan VSD'li hastalarda LVIDd değeri kendi standartasyonlarına göre geniş olmasına rağmen, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında fark olmadığı gözlemlendi. Tedavi sonrası, bulgular tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelerden KF'nin tedavi sonrası değerinin de ($41\pm 2,7$) tedavi öncesi değerine göre ($36 \pm 1,2$) anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p:0,037$). Çalışmamızda, KF değeri medikal tedavi ile kalp fonksiyonlarında iyileşmeye bağlı olarak artabileceği gibi, VSD gibi volüm yükünün arttığı durumlarda da artabildiği bilinmektedir (44). Ekokardiyografi bulguları ile beyin kan akım hızları arasındaki ilişki araştırıldığında, sağ ventrikül çapı ile sağ pulzatil indeks arasında negatif, sol minimum beyin kan akım hızı ile de pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r:-0,33$; $p:0,03$ ve $r:0,33$; $p:0,037$). Sağ

ventrikül çapı arttıkça beyin kan akım hızında artış görüldü. Bu durum bize geniş VSD'ler de sağ ventrikül dilatasyonu oluşturan mekanizmaların, aynı zamanda orta serebral arter pulzatil indeksi de düşürerek beyin kan akımını koruyucu rol üstlenebileceğini düşündürdü.

Brain natriüretik peptit (BNP); kalp yetersizliğinde artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak kardiyak miyozitler ve fibroblastlardan salınmaktadır. (10-12). Birtakım reaksiyonlar ile fonksiyon olarak inaktif olan, ancak ölçümünün kolaylığı nedeniyle klinikte daha çok kullanılan NT-proBNP metabolitine dönüşür. Çalışmalarda klinik olarak konjestif kalp yetersizliği tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13-16). Loncar ve ark'nın. (37), dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı nedeni ile NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan 71 erişkin hasta ve 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, kalp yetersizliği olan hastaların beyin kan akım hacminde azalma olduğu ve bunun yüksek serum NT-proBNP düzeyi ile ($r:-0,375$, $p:0,001$) negatif bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir. Beyin kan akımı bir çeşit sonografi tekniği ile ölçülüp, internal karotis arter ve vertebral arter kan akımları hacim olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda kalp yetersizliği olan grubun NT-proBNP düzeyi (ortalama 2803pg/ml), kontrol grubundan (ortalama 774 pg/ml) yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$), beyin kan akım hacmi ile de negatif korelasyon göstermiştir ($r:-0,375$; $p:0,001$). Bizim çalışmamızda NT-proBNP düzeyi VSD+KY(TÖ) grubunda ortalama 6623 pg/ml, VSD+KY(TS) grubunda 989 pg/ml, VSD grubunda 480 pg/ml ve kontrol grubunda 166 pg/ml ölçüldü. Kalp yetersizliği olan grubun NT-proBNP düzeyi, VSD ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p:0,04$ ve $p<0,001$) . Tedavi sonrası NT-proBNP düzeyi tedavi öncesi değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görüldü ($p:0,03$); ancak tedavi sonrası değerlerinin de kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Bu sonucumuz NT-proBNP'nin tedavi izleminde belirteç olarak kullanılabilceğini gösteren çalışmaları desteklemiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda klinik olarak kalp

yetersizliği olmamasına rağmen VSD'li grubun NT-proBNP düzeyi (480 pg/ml) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Sezgin Evim ve ark.'nın (16) çocuklarda yaptığı çalışmada kalp yetersizliği tedavisi sonrası NT-proBNP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek kalmaya devam etmiş, bu durum konjenital kalp hastalıklarının hemodinamik farklılığına bağlanmıştır. Bizim çalışmamız bu yönden Sezgin Evim ve ark.'nın (16) yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda NT-proBNP düzeyi ile beyin kan akım hızları arasındaki korelasyon araştırılmış, sağ ve sol maksimum kan akım hızı ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($r:-0,39$; $p:0,013$ ve $r:-0,32$; $p:0,043$). Çalışmamız bu korelasyon açısından Loncar ve ark.'nın (37) çalışması ile benzer özellik göstermektedir. Çalışmamızda kalp yetersizliğinin tanısı ve tedavisinin izleminde belirteç olarak kullanılan NT-proBNP düzeyi arttıkça beyin kan akım hızında azalma olduğu saptanmıştır.

Çocuklarda kalp yetersizliğinin klinik sınıfını belirlemede Ross skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Erişkin hastalar için de aynı amaç için NYHA sınıflaması kullanılmaktadır. Loncar ve ark.'nın (37) yaptığı erişkin çalışmasında kalp yetersizliği olan olguların beyin kan akımı NYHA sınıf III hastalarda (542 ± 104 ml/dk), NYHA sınıf II olanlara göre (719 ± 166 ml/dk) %25 daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Bommel ve ark.'nın (139) çalışmasında kalp yetersizliği tedavisi ile hastaların NYHA sınıfı gerilemiştir. Bizim çalışmamızda defekti olan tüm olguların skorlaması yapılarak Ross skoru 6 ve üzerinde olanlar kalp yetersizliği grubuna dahil edilmiştir. Kalp yetersizliği olan VSD'li olguların Ross skoru ($11,6 \pm 0,84$), kalp yetersizliği olmayan VSD'li olguların Ross skorundan ($2,1 \pm 0,23$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup ($p<0,001$), tedavi öncesi skoru ($11,6 \pm 0,84$) tedavi sonrası skoru ($2,6 \pm 0,56$) ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür ($p<0,001$). Ancak Loncar ve ark.'nın (37) çalışmasının aksine beyin kan akım hızları ile Ross skorları arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Mir ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada; yaşları 10 gün ile 32 yaş arasında olan 133 sağlıklı olgu (24 erişkin, 109 çocuk) ile, yaşları 1 ay ve 14

yaş arasında değişen 31 kalp yetersizliği olan olgunun NT-proBNP değeri ile EF ve Ross skoru arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kontrol grubunun NT-proBNP değerleri, kalp yetersizliği olan grubun NT-proBNP'den anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. NT-proBNP değerleri ile EF arasında negatif korelasyon varken, Ross skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine Wu ve ark. 'nın (141) yaşları 2 ay ile 2 yaş arasında değişen 51 VSD nedeni kalp yetersizliği olan olgu ile yaptığı çalışmada, NT-proBNP düzeyi ve Ross skoru arasında pozitif korelasyon olduğu, kalp yetersizliği kliniği ağırlaştıkça NT-proBNP düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Sezgin Evim ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada ise bu çalışmaların aksine NT-proBNP değeri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve Ross skoru arasında korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da NT-proBNP değerleri ile ekokardiyografik olarak ölçülen EF ve Ross skorları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da Wu ve ark. 'nın (141) çalışmasını destekler şekilde Ross skoru ile NT-proBNP arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanırken ($r:0,58$ $p<0,001$), Mir ve ark.'nın (13) sonuçlarından farklı olarak, Sezgin Evim ve ark.'nın (16) çalışması ile ise benzer olarak NT-proBNP ile EF ve KF değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). NT-proBNP kalp yetersizliğinde artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak yükselen bir moleküldür. Özellikle VSD gibi, soldan sağa şant oluşturan volüm yükünün arttığı durumlarda KF değerinde arttığı bilinmektedir (44). Bundan dolayı, Mir ve ark.'nın (13) çalışmalarında bildirdikleri EF ve NT-proBNP düzeyi arasındaki negatif korelasyonun bizim çalışmamızda saptanmadığı düşünüldü.

Suda ve ark. (92) VSD tanısı ile izlenen çocuklarda NT-proBNP düzeyi ile Q_p/Q_s oranı ve ortalama pulmoner arter basıncı arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Yine yapılan bazı çalışmalarda, VSD'li hastaların NT-proBNP düzeyleri ile izlenerek artmış pulmoner akım ve pulmoner hipertansiyon (PHT) hakkında bilgi edinilebileceği ve kateterizasyon yapılmadan cerrahiye verilebileceği önerilmektedir (15). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak NT-proBNP ile Q_p/Q_s oranı arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır (r:0,44; p:0,004). Ayrıca Ross skoru da benzer şekilde Q_p/Q_s oranıyla pozitif korelasyon göstermiştir (r:0,45; p:0,004).

Özetle; çalışmamızda literatürde kalp yetersizliğinde beyin kan akımında azalma olduğunu bildiren çoğu erişkin çalışmasının aksine; kalp yetersizliği klinik ve laboratuvar bulguları ile gösterilmiş olmasına rağmen, kalp yetersizliği olan VSD'li olguların kontrol grubuna göre beyin kan akım hızları azalmış olsada, kalp yetersizliği olan VSD'li olgular ile kalp yetersizliği olmayan VSD'li olgular ve kontrol grubu arasında beyin kan akımı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Öncelikle bu konudaki diğer çalışmaların büyük çoğunluğu erişkin çalışması olup, bu durum, çocuklarda kalp yetersizliğinin etyolojisinin erişkin olgulardan farklı olmasından dolayı hemodinamik değişikliklerin de farklı olabileceğini, özellikle kalp yetersizliğinde beyin ve kalp gibi hayati organların dolaşımını korumaya yönelik kompanzatuvar mekanizmaların çocuklarda daha etkin olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda gruplar arasında beyin kan akımı farklılığı saptanmamış olsa da tedavi ile beyin kan akımının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu nedenle, gruplar arasında beyin kan akım hızları yönünden istatistiksel olarak fark bulunmamasının, özellikle kalp yetersizliği olan VSD grubumuzdaki olgu sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamız kalp yetersizliğinde beyin kan akımını araştıran az sayıdaki çocuk çalışmasından olup, VSD'li çocuklarda tek bir olgu sunumu dışında, geniş olgu katılımıyla yapılan ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamız beyin kan akım hızı ile defekt çapı ve soldan-sağa şant arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır ve bazı beyin kan akım hızı parametreleri ile defekt çapı ve Q_p/Q_s oranı arasında istatistiksel olarak önemli negatif korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, çocuk olgularda beyin kan akımının, NT-proBNP ve Ross skoru ile ilişkisi ilk kez araştırılmış, beyin kan akım hızı ile NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak; beyin kan akım hızları çalışma grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermese de, beyin kan akım hızının tedavi ile artması ve defekt çapı, Q_p/Q_s oranı ve kalp yetersizliği izleminde kullanılan

NT-proBNP düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi, VSD ve kalp yetersizliğinin oluşturduğu hemodinamik durumun, beyin kan akımı üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile literatüre katkı sağlayacağımızı düşünüyoruz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Polikliniğine Ocak 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularıyla VSD tanısı konulmuş, kalp yetersizliği olan 13 (n:8 kız, n:5 erkek) olgu ve kalp yetersizliği olmayan 27 (n:13 kız, n:14 erkek) olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu, 25 (n:11 kız, n:14 erkek) sağlıklı çocuktan oluşturuldu. VSD'ye bağlı kalp yetersizliğinin ve defektin beyin kan akımına olan etkisinin; kalp yetersizliğinin tedavisi ile beyin kan akımındaki değişkenliğin ne düzeyde olduğunun; NT-proBNP düzeyi ile olan ilişkisinin araştırıldığı çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

- 1- Ventriküler septal defekti olan 40 olgunun %62,5'i (n:25) perimembranöz, %37,5'i (n:15) musküler defekt olarak saptandı.
- 2- Kalp yetersizliği olan VSD'li olguların KTO'ları VSD ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
- 3- Çalışmamızdaki VSD+KY, VSD ve kontrol gruplarının beyin kan akım hızları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).
- 4- Kalp yetersizliği olan VSD'li olgularda, kalp yetersizliği tedavisi ile sağ ve sol maksimum beyin kan akım hızlarında artış görüldü (Sırasıyla $p:0,004$ ve $p:0,004$).
- 5- Kalp yetersizliği olan grubun DÇ/VYA oranı, kalp yetersizliği olmayan VSD grubunun DÇ/VYA oranından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). DÇ/VYA oranı ile sağ maksimum ve ortalama, sol ortalama beyin kan akım hızı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r:-0,35$, $p0,023$; $r:-0,46$, $p:0,002$; $r:-0,33$, $p:0,037$).
- 6- Kalp yetersizliği olan VSD'li olgulardan, pulmoner hipertansiyonu olanlar ile olmayanlar arasında beyin kan akım hızları yünden fark saptanmadı ($p>0,05$).

- 7- Kalp yetersizliği olan VSD'li olguların Q_p/Q_s oranı kalp yetersizliği olmayan VSD'li ve kontrol grubu olgularının Q_p/Q_s oranından anlamlı derecede yüksek olup ($p<0,001$), tüm VSD'li hastalarda ($n=40$) değerlendirildiğinde sol maksimum beyin kan akım hızı ile Q_p/Q_s oranı arasında negatif korelasyon saptandı ($r:-0,31$; $p:0,04$).
- 8- Ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında VSD+KY, VSD ve kontrol gruplarının arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). VSD+KY grubunun kalp yetersizliği tedavisi sonrası KF değerinde anlamlı derecede artış görüldü ($p:0,037$). Ekokardiyografi bulguları ile beyin kan akımı hızları arasındaki ilişki araştırıldığında, sağ ventrikül çapı ile sağ pulzatil indeks arasında negatif ($r:-0,33$; $p:0,03$), sol minimum minimum beyin kan akım hızı arasında ise pozitif korelasyon saptandı ($r:0,33$; $p:0,037$).
- 9- VSD+KY, VSD ve kontrol grupları NT-proBNP düzeyi açısından karşılaştırıldığında kalp yetersizliği olan VSD'li olguların NT-proBNP düzeyi, VSD ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p:0,04$; $p<0,001$). Kalp yetersizliği olmayan VSD'li olguların NT-proBNP düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p:0,016$). Ayrıca VSD+KY grubunun tedavi sonrası NT-proBNP düzeyinde, tedavi öncesi düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme saptandı ($p:0,003$). Tedavi sonrası düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).
- 10- NT-proBNP düzeyi ile beyin kan akım hızları arasındaki ilişki araştırıldığında, sağ ve sol maksimum kan akım hızları ile negatif yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla $r:-0,39$; $p:0,013$ ve $r:-0,32$; $p:0,043$).
- 11- VSD+KY ve VSD grubu Ross skoru açısından karşılaştırıldığında, kalp yetersizliği olan grubun Ross skoru anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,001$). Beyin kan akım hızları ile Ross skoru arasındaki ilişki araştırıldığında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

12- NT-proBNP ve Ross skoru arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,58; p<0,001).

13- Qp/Qs oranı ile NT-proBNP ve Ross skoru arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla r:0,045; p:0,004 ve r:0,044; p:0,004).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar; kalp yetersizliği olan VSD'li, kalp yetersizliği olmayan VSD'li ve kontrol gruplarında beyin kan akım hızlarının istatistiksel farklılık göstermemesine rağmen, kalp yetersizliği olan VSD grubunun beyin kan akım hızlarının kontrol grubuna göre düşük olması, beyin kan akım hızının tedavi ile artması ve defekt çapı, Qp/Qs oranı ve kalp yetersizliği izleminde kullanılan NT-proBNP düzeyi ile negatif korelasyon göstermesinden dolayı VSD ve kalp yetersizliğinin oluşturduğu hemodinamik durumun, beyin kan akımı üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Çalışma grupları arasında beyin kan akım hızları yönünden farklılık saptanmamasının çalışmamızdaki kalp yetersizliği olan VSD'li olguların sayısının az olmasından da kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızın VSD'li olgularda beyin kan akımının araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle sonuçlarımızın desteklenmesi adına, daha geniş olgu katılımının olduğu ve farklı beyin kan akımı ölçüm yöntemlerinin kullanılarak karşılaştırıldığı daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Bernstein D. Congenital Heart Disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1549-1609.
2. Park MK. Ventricular septal defect. Pediatric Cardiology for Practitioners. 5 th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 212-220.
3. Özbarlas N. Ventriküler Septal Defekt. İç: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, editör. Temel Pediatri, Türkiye Milli Pediatri Derneği. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010. s. 708-710.
4. B McDaniel LN, Gutgesell HP.Ventricular septal defects. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult. 7 th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2008.p.667-681.
5. Bernstein D. Heart Failure. In: Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.p. 1638.
6. Auslenderu M. Pathophysiology of pediatric heart failure. Prog in Pediatr Cardiol. 2000; 11: 175-184.
7. Fisher AQ, Truemper EJ. Applications in the neonate and child. In: Babikian VL, Weschler LR, editors. Transcranial Doppler Ultrasonography. 2 nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999. p.355-376.
8. Giller CA, Hatab MR, Giller AM. Estimation of vessel flow and diameter during cerebral vasospasm using transcranial Doppler indices. Neurosurgery. 1998; 42: 1076-1081.
9. Sloan MA, Alexandrov A, Tegeler C, Spencer M, Caplan L, Feldmann E, Wechsler L, Newell D, Gomez C, Babikian E, Lefkowitz D, Goldman R, Arman C, Hsu C, Goodin D. Assessment: Transcranial Doppler Ultrasonography. Report of the Therapeutic and Tecnology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004; 62: 1462-1481.

10. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem.* 2006; 39: 600-605.
11. Ruskoaha H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev.* 2003; 24: 341-356.
12. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol.* 2004; 99: 71-75.
13. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N- terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110: 76.
14. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2006; 27: 87-90.
15. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail.* 2005;11: 76-80.
16. Sezgin Evim M, Uçar B, Kılıç Z, Çolak O. The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children. *Cardiology in the Young.* 2010; 20: 495-504.
17. Wanless RB, Anand IS, Gurden J, Harris P, Poole-Wilson PA. Regional blood flow and hemodynamics in the rabbit with Adriamycin cardiomyopathy: effects of isosorbide dinitrate, dobutamine and captopril. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 243:1101-1106.
18. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, Aldershvile J. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke.* 2001; 32: 2530-2533.
19. Roman DD, Kubo SH, Ormaza S, Francis GS, Bank AJ, Shumway SJ. Memory improvement following cardiac transplantation. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997;19: 692-697.

20. Jesus PAP, Melo RMV, Reis FJFB, Viana LC, Lacerda A, Dias JS, Filho JO. Cognitive dysfunction in congestive heart failure: transcranial Doppler evidence of microembolic etiology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64: 207-210.
21. Alves T, Rays J, Fráguas R J, Wajngarten M, Meneghetti JC, Prando S, Busatto GF. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT. *J Neuroimaging* 2005;15:150-156.
22. Alves T, Rays J, Fraguaz R, Wajngarten M, Telles RMS, Duran F, Meneghetti J, Robilotta C, Prand S. Association between major depressive symptoms in heart failure and impaired regional cerebral blood flow in the medial temporal region: a study using 99m Tc-HMPAO single photon emission computerized tomography (SPECT). *Psychological Medicine.* 2006; 36: 597-608.
23. Kojo M, Yamada K, Maeda M, Sato K, Izumi T. Reduction of carotid arterial blood flow in ventricular septal defect associated with severe congestive heart failure. *J Neuroimaging.* 2000; 10: 241-243.
24. Loncar G, Bozic B, Lepic T, Dimkovic, Prodanovic N, Radojicic Z, Cvorovic V, Markovic N, Brajovic M, Despotovic N, Putnikovic B, Brkic VP. Relationship of reduced cerebral blood flow and heart failure severity in elderly males. *The Aging Male.* 2011; 14: 59-65.
25. Contreras-Ramos A, Sánchez-Gómez C, García-Romero HL, Cimarosti LO. Normal development of the muscular region of the interventricular septum: significans of the ventricular trabeculations. *Anat Histol Embryol.* 2008; 37: 344-351.
26. Goor DA, Edwards JE, Lillehei CW, The devolepment of the inter ventricular septum of the human heart; correlative morphogenetic study. *Chest.* 1970; 58: 453-67.
27. Benson LN, Yoo SJ, Al Hasbhan F, Anderson RH. Ventricular septal defects. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigbly ML,

- Wernovsky G. Pediatric Cardiology. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 591-624.
28. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1890-1900.
 29. Hoffman JIE, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004; 147:425-439.
 30. Roguin N, Du ZD, Barak M. High prevalence of muscular ventricular septal defect in neonates. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1545-1548.
 31. Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Incidence of structural cardiac disorders in neonates: an evaluation by color Doppler echocardiography and the results of a 1-year follow-up. *Cardiology.* 1995; 86: 402-406.
 32. Wilkinson JL. Ventricular Septal Defect. In: Moller JH, Hoffman JIE, editors. *Cardiovascular Medicine:Pediatric.* New York: Churchill Livingstone; 2000.p. 289-309.
 33. Ucas RV, Adams P, Anderson RC. The natural history of isolated ventricular septal defect: A serial physiologic study. *Circulation.*1961; 24:1372-1387.
 34. Aworth SG, Shuer U, Buhlmeyer K, Reid L. Development of the pulmonary circulation in ventricular septal defect: A quantitative structural study. *Am J Cardiol.* 1977; 40: 781-788.
 35. Soto B, Becker AE, Moulart AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J.* 1980; 43: 332-343.36- Aworth SG, Shuer U, Buhlmeyer K, Reid L. Development of the pulmonary circulation in ventricular septal defect: A quantitative structural study. *Am J Cardiol.* 1977; 40: 781-788.
 36. Keane JF, Plauth WH, Nadas AS. Ventricular septal defect with aortic regurgitation. *Circulation.* 1977;56: 72-77.
 37. Culham JAG, Freedom RM. Ventricular septal defect. In: Freedom RM, Mawson JB, Yoo SJ, Benson NL, editors. *Congenital Heart Disease;*

- Textbook of Angiocardiography. Armonk: Futura Publishing.1997.p.189-218.
38. Gumbiner CH, Takao A. Ventricular septal defect. In: Garson Jr. A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, editors. The science and practice of pediatric cardiology. 2 th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998.p.1119-1140.
 39. Van Hare GF, Soffer LJ, Sivakoff MC, Liebman J. Twenty-five-year experience with ventricular septal defect in infants and children. Am Heart J. 1987;114: 606-614.
 40. Houston AB, Lim MK, Doig WB, Reid JM, Coleman EN. Doppler assessment of the interventricular pressure drop in patients with ventricular septal defects. Br Heart J.1988; 60: 50-56.
 41. Heatham JP, Latson LA, Gutgesell HP. Ventricular septal defect in infancy: detection with two dimensional echocardiography. Am J Cardiol. 47: 1981; 85-89.
 42. Sutherland GR, Godman MJ, Smallhorn JF, Guiterras P, Anderson RH, Hunter S. Ventricular septal defects: two dimensional echocardiographic and morphological correlations. Br Heart J. 1982; 47: 316-328.
 43. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. Crit Care Med. 2007; 35: 309-313.
 44. Park MK. Noninvasive Techniques. Pediatric Cardiology for Practitioners. 5 th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 118-149.
 45. Sommer RJ, Golinko RJ, Ritter SB. Intracardiac shunting in children with ventricular septal defect: evaluation with Doppler color flow mapping. J Am Coll Cardiol. 1990; 16:1437-1444.
 46. Bezold L, Pignatelli R, Altman CA, Feltes CF, Gajarski RJ, Vick GW. Intraoperative transoesophageal echocardiography in congenital heart surgery: the Texas Children's Hospital experience. Texas Heart Inst J. 1996; 23: 108-115.

47. Chen FL, Hsiung MC, Nanda N, Hsieh KS, Chou MC. Real time three-dimensional echocardiography in assessing ventricular septal defects: an echocardiographic-surgical correlative study. *Echocardiography*. 2006; 23: 562-568.
48. Onat T, Sağın G. İnter relations between echocardiographic measurements of left ventricul, left atrium, ascening aorta, defect diameter and pulmonary arterial pressure in isolated ventricular septal defect. *Arch Turk Soc Cardiol*. 1992; 20: 280-289.
49. Switzer DF, Nanda NC. Doppler color flow mapping. *Ultrasound Med Biol*. 1985; 11: 403-416.
50. Goren FM, Bettendorf M, Brockmeier K, Ulmer HE. Pulmonary vasoreactivity and vasoactive mediators in children with pulmonary hypertension. *Z Cardiol*. 2000; 89: 1000-1008.
51. Lock JE, Block PC, McKay RG, Baim DS, Keane JE. Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation*. 1988; 78: 361-368.
52. Bridges ND, Perry SB, Keane JF, Goldstein SAN, Mandell V, Mayer JE, Jonas RA, Casteneda AR, Lock JE. Preoperative transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defects. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1312-1317.
53. Knauth AL, Lock JE, Perry SB, McElhinney DB, Gauvreau K, Landzberg MJ, Rome JJ, Hellenbrand WE, Ruiz CE, Jenkins KJ. Transcatheter device closure of congenital and postoperative residual ventricular septal defects. *Circulation*. 2004; 110: 501-507.
54. Dreyer W, Fisher D. Clinical recognition and management of chronic congestive cardiac failure. In: Garson A, Bricker G, Neish F, Fisher D, editors. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2 nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 2309-2325.
55. Koylan N. Refrakter Kalp Yetersizliği. İ: K Bykztrk, N Koylan, editrler. ***Kalp Yetersizliği***. İstanbul: niform Matbaacılık; 2003. s. 113-122.

56. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. İç: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatrici*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. s.1001-1006.
57. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med*. 1996; 156-157.
58. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation*. 1999;100:999-1008.
59. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. *T Klin J Ped*. 2003;1: 197-202.
60. Guyton AC. Cardiac failure. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.p. 255-259.
61. Park MK. Congestive Heart Failure. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 461-473.
62. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Heart Failure. In: Fuster C, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *The Heart*. 10 th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.653-685.
63. Kepez A, Kabakcı G. Kalp yetmezliği tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 69-81.
64. De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
65. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81.
66. Mika M, Takeshi T, Yoshiro N, Masaaki LK. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J*. 2008; 49: 577-586.
67. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assesment of the iron status. *Am Clin Biochem*. 1998; 35: 693-708.
68. Zlotkin S. The role of nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescent. *CMAJ* 2003; 168: 59- 63.

69. Çil E. Doğumsal kalp hastalıkları. *T Clin J Int Med.* 2006; 2:51-59.
70. Moore P, Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult.* 7 th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2008.p.683-699.
71. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric with respiratory distress. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25: 341-346.
72. Nir A, Baroz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatrica.* 2004; 93: 603–607.
73. Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal pro brain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest.* 2001; 61: 33-42.
74. Ourtom HA, al Saleh QA, Lubani MM, Hassanein A, Kaddoorah N, Qurtom MA, Sheikh T. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anemia in children. *Eur J Pediatr.* 1989;148: 745-748.
75. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 261-268.
76. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-28.
77. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assesment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-42.
78. Moe GM. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21: 208-214.

79. Clerico A, Vittorini S. The cardiac natriuretic hormone system. In: Clerico A, Emdin M, editors. *Natriuretic Peptides: The Hormones of the Heart*. Milan, Italy: Springer-Verlag; 2006.p. 21-64.
80. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4: 72-80.
81. Melzid'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem*. 2003; 49: 1554-1555.
82. Mir TS, Laux R, Hellwege HH. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003; 112: 896-899.
83. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875-878.
84. Raymond I, Groenning BA, Hilderant PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinsk J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003; 89: 745-751.
85. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Analytical performance and diagnostic accuracy of a full-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: Comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42: 37-44.
86. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci*. 2005; 108: 23-36.
87. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosis congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med*. 2002; 3: 10-17.

88. Lainchbury JG, Burnett JC, Meyer D, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278: 33-40.
89. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem.* 2004; 50: 33-50.
90. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev.* 2007;12: 23-36.
91. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27; 861-866.
92. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int.* 2003; 45: 249-254.
93. Mir TS, Falkenberg J, Friedrich B, Gottschalk U, Lê Phi T, Laer S, Weil J. Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2005;15: 396-401.
94. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 289-293.
95. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker of the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 295-300.
96. Mehta R, Feldman D. Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. *Minerva Cardioangiol.* 2005;53: 537-47.
97. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2001;7: 92-100.
98. Kurien S, Warfield KT, Wood CM, Miller WL. Effects of standard heart failure therapy and concomitant treatment with intravenous furosemide or

- inotropes (dobutamine, dopamine, and/or milrinone) on renal function and mortality in patients treated with nesiritide. *Am J Cardiol.* 2006; 98:1627-1630.
99. Marshall J, Berkenbosch JW, Russo P, Tobias JD. Preliminary experience with nesiritide in the pediatric population. *J Intensive Care Med.* 2004;19: 164-170.
100. Dreyer WJ, Fisher DJ. Clinical Recognition and management of chronic congestive heart failure. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, editors. *The science and practice of pediatric cardiology.* 2 nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p.1582-1587.
101. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. *Katkı Pediatri Dergisi.*1996; 3: 722-743.
102. Günay E, Akalın F. Çocuk ve adolesanlarda kalp yetersizliği ve tedavisi. *Klinik Gelişim.* 2011; 24: 41-47.
103. Ergün Çil. Çocukluk çağı telekardiyografik inceleme. *Güncel pediatri.* 2003;1: 42-49.
104. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S Plasma levels of norepinephrine in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol.*1987; 59: 911-914.
105. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992; 13: 72-75.
106. Ross RD. Grading the graders of congestive heart failure in children. *J Pediatr.* 2001;138: 618-620.
107. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Rusconi PG, David A. Ludwig, PhD, Christopher Ratnasamy, Mas R, Harmon WG, Colan SD, Lipshultz SE. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J.* 2010; 160: 776 -783.

108. Wong DTH, George K, Wilson J, Manlhiot C, Mc Crindle BW, Adeli K, Kantor PF. Effectiveness of serial increases in amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to indicate the need for mechanical circulatory support in children with. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 573-578.
109. Aurbach SR, Richmond ME, Lamour JM, Blume ED, Addonizio LJ, Shaddy RE, Mahony L, Pahl E, Hsu DT. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the pediatric carvedilol trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 606-611.
110. Patel MS, Berg AM, Vincent RN, Mahle WT. Serum parameters and echocardiographic predictors of death or need for transplant in newborns, children, and young adults with heart failure. *Am J Cardiol.* 2010; 105:1798-1801.
111. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33: 1295-1300.
112. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:1612-1618.
113. Hirooka K, Yasumura Y, Ishida Y, Hanatani A, Nakatani S, Komamura K, Hori M, Yamagishi M, Miyatake K. Comparative left ventricular functional and neurohumoral effects of chronic treatment with carvedilol versus metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 2001; 65: 931-936.
114. Demirkaya S, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. İç: Prof. Dr. Sevin Balkan, editör. *Serebrovasküler Hastalıklar.* İstanbul: Güneş Kitabevi 2002; 15-27.
115. Collins RC, Dobkin BH, Choi DW. Selective vulnerability of the brain: New insights into the pathophysiology of stroke. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 992-1000.

116. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol Clin North Am.* 2002; 20: 247-264.
117. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*1990; 2:161-91.
118. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959; 39:183-238.
119. Osterholm JL, Frazier GD. Pathophysiological: Consequences of brain ischemia. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery.* New York: Mc Grow Hill Co; 1996. p. 2033-2037.
120. Bode H. Pediatric applications of transcranial Doppler sonography. Vienna, Austria: Springer-Verlag; 1988.
121. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.*1984; 60:37-41.
122. Vavilala MS, Newell DW, Junger E, Douville CM, Aaslid R, Rivara FP, Lam AM. Dynamic cerebral autoregulation in healthy adolescents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46: 393-397.
123. Wintermark M, Lepori D, Cotting J, Roulet E, van Melle G, Meuli R, Maeder P, Regli L, Verdun FR, Deonna T, Schnyder P, Gudinchet F. Brain perfusion in children: Evolution with age assessed by quantitative perfusion computed tomography. *Pediatrics.* 2004;113:1642-1652.
124. Vavilala MS, Kincaid MS, Muangman SL, Suz P, Rozet I, Lam AM. Gender differences in cerebral blood flow velocity and autoregulation between the anterior and posterior circulations in healthy children. *Peds Res.* 2005; 58:574-578.
125. Kincaid MS. Transcranial Doppler ultrasonography: A diagnostic tool of increasing utility. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21:552-559.
126. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982; 57:769-774.

127. Asil T. Transkraniyal Doppler ve klinik kullanımı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;19:173-176.
128. Kılıç K, Tümer B, Keser N, Gorgulu A, Tevruz M. Transkraniyal Doppler ve Nöroşirüjideki Klinik Uygulamaları. Türk Nöroşirüji Dergisi. 1993; 3:67-79.
129. Petty GW, Wiebers DO, Meissner I. Transcranial Doppler ultrasonography: Clinical applications in cerebrovascular disease. Mayo Clin Proc. 1990; 65:1350-1364.
130. Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography: Principles, technique, and normal appearances. Radiographics. 1995; 15:179-191.
131. Kassab MY, Majid A, Farooq MU, Azhary H, Hershey LA, Bednarczyk EM, Graybeal DF, Johnson MD. Transcranial Doppler: An introduction for primary care physicians. J Am Board Fam Med. 2007; 20:65-71.
132. Hameroff S1, Trakas M, Duffield C, Annabi E, Gerace MB, Boyle P, Lucas A, Amos Q, Buadu A, Badal JJ. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: A Pilot study. Brain Stimul. 2013; 6: 409-415.
133. Minarik M. Transkraniyal farebna duplexna sonografia dojciat. Osveta, Slovak Republic: Martin; 2000.
134. Kojo M, Ogawa T, Yamada K, Sonoda H, Saito K. Multivariate autoregressive analysis of carotid artery blood flow waveform in an infant of a diabetic mother with cardiomyopathy. Acta ped Jap. 1995; 37: 588-593.
135. Van BF, Van DM, Walther FJ. Cerebral blood flow velocity and cardiac output in infants of insulin dependent diabetic mothers. Acta ped Scan. 1991; 80 : 905-910.
136. Rajagopalan B, Raine AE, Cooper R, Ledingham JG. Changes in cerebral blood flow in patients with severe congestive cardiac failure before and after captopril treatment. Am J Med. 1984;76:86-90.

137. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: A population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2006; 166:1003-1008.
138. Cermakova P, Eriksson M, Lund LH, Winblad B, Religa P, Religa D. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med.* 2015; 277:406-425.
139. Bommel RJ, Marsan NA, Koppen H, Delgado V, Borleffs CJW, Ypenburg C, Bertini M, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of cardiac resynchronization therapy on cerebral blood flow. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 73-77.
140. Almeida OP, Tamai S. Congestive heart failure and cognitive functioning amongst older adults. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59: 324-329.
141. Wu YR, Chen SB, Huang MR, Zhang YQ, Sun K, Chen S. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005; 43: 161-164.

