

Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda şant miktarı ile kardiyotrofin-1 ilişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN LEFT TO RIGHT SHUNTING CONGENITAL HEART DISEASE AND CARDIOTROPHIN-1 IN CHILDREN

Benhur Şirvan ÇETİN¹, Mustafa KIR², Nurettin ÜNAL², Tuncay KÜME³, Nuh YILMAZ⁴

¹ Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Gaziantep

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İzmir

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

⁴ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda çocuklarda soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında serum kardiyotrofin-1 (CT-1) düzeyleri ile şant miktarının karşılıklı etkileşimlerini araştırmak, bu belirtecin intrakardiyak defekt tipine göre değişimlerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 1 ay-13 yaşları arasında, 45 hasta ve 23 sağlıklı çocuk incelendi. Hasta grubu içinde 19 olguda atriyal septal defekt (ASD), 17 olguda ventriküler septal defekt (VSD), 6 olguda ASD ve VSD (ASD+VSD) ve 3 olguda patent duktus arteriyozus (PDA) mevcuttu. Tüm çocuklara konvansiyonel ekokardiyografi incelemesi (iki boyutlu, M-Mode, iki boyutlu Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografileri) yapıldı. Tüm olgulardan ekokardiyografi çalışmaları ile eş zamanlı olarak plazma BNP düzeyleri kemilüminisans ve CT-1 düzeyleri de "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemleriyle ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda CT-1 ile şant miktarı arasında ($p<0,02$, $r=0,35$), ASD grubunda da CT-1 ile defekt çapı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,49$). Ayrıca, geniş VSD'li olgularda CT-1 düzeyi kontrole göre yüksekti ($p<0,05$). Soldan-sağa şant miktarı yüksek olan grupta (pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı: $Qp/Qs >2$) CT-1 ile EF ve FS arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,001$, $r=0,71$).

Sonuç: CT-1'in soldan sağa şanlı kalp hastalıkları grubunda yükselmiş olduğu bulundu. Bunun yanı sıra intrakardiyak şanti fazla, kalp yetersizliği riski yüksek olan grupta da CT-1'in şant miktarıyla korele olarak arttığı saptandı. Sonuç olarak CT-1, erişkinlerde olduğu gibi çocuklardaki kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaya aday bir belirteçtir. Ancak, çocukluk çağında CT-1 ile kalp fonksiyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla sayıda hastanın incelendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Doğumsal kalp hastalıkları, kardiyotrofin-1, beyin natriuretik peptid

ABSTRACT

Objective: In our study, it was aimed to investigate the interaction of serum cardiotrophin-1 (CT-1) levels in left to right shunting congenital heart disease in children and to evaluate the change of this biomarker with intracardiac defect features.

Mustafa KIR

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı,

İZMİR

orcid.org/0000-0003-2542-876X

Material and Method: We investigated 45 patients and 23 healthy children between 1 months and 13 years of age in our study. In the patient group, we identified an atrial septal defect (ASD) in 19 cases, a ventricular septal defect (VSD) in 17 cases, an ASD and VSD (ASD+VSD) in 6 cases and a patent ductus arteriosus (PDA) in 3 cases. All children underwent a classical echocardiography (two-dimensional, M-Mode, two-dimensional Doppler and colour Doppler echocardiography). In all patients, plasma BNP levels were measured by chemiluminescence and CT-1 levels were estimated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, synchronously with echocardiographic studies.

Results: A positive correlation was detected between CT-1 and the number of shunts ($p<0.02$, $r=0.35$) in patient group and between CT-1 and the defect diameter ($p<0.05$, $r=0.49$) in ASD group. Furthermore, the level of CT-1 was higher in cases with a wide VSD than in control group ($p<0,05$). There was a negative correlation between CT-1 and EF and SF in the group with a higher number of shunts (pulmonary blood flow / systemic blood flow: $Q_p / Q_s > 2$) ($p<0.001$, $r=0.71$).

Conclusion: CT-1 has been found to increase in the group with left to right shunting heart disease. Furthermore, it was indicated that the increase in CT-1 was related to the number of shunts in the group having more intracardiac shunts and a higher risk of failure.

Keywords: Congenital heart diseases, cardiotrophin-1, brain natriuretic peptide

Günümüzde gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağının en önemli kalp yetersizliği nedeni doğumsal kalp hastalıklarıdır. Soldan sağı şanlı doğumsal kalp hastalıkları kalbin volüm yükünü arttırarak önce hücresel düzeyde fonksiyon bozukluğuna ardından global etkilenme sonucunda kalp yetersizliği olarak adlandırılan klinik durumun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (1).

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde serum belirteçleri hücresel düzeydeki etkilenmeyi gösterir. Bu belirteçlerden biri olan kardiyotrofin-1, IL-6 ailesinin bir üyesi olup, biyokimyasal stres ya da humoral faktörlere bağlı olarak başlıca kardiyomiyositler ve fibroblastlarda üretilir (2). CT-1, esas etkilerini sentezlendiği ve hücre sağ kalmını sağlayarak miyokardiyal korumanın sağlandığı yer olan kalpte gösterir (3,4). Hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve valvüler hastalıklar gibi sık görülen kalp hastalıklarında ortaya çıkan kalpteki yapısal değişikliklerde CT-1 aktif rol oynamaktadır (5,6,7). CT-1, miyosit hipertrofini ve kollajen sentezini uyarmakta, ventriküllerin yeniden yapılanmasını şekillendirmektedir (8-10). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda CT-1 düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmakla birlikte bu yüksekliğin yetersizlik derecesi ile de bağlantılı olduğu görülmüştür (11, 12).

Son dönemlerde özellikle erişkin kalp yetersizliğinin değerlendirilmesinde kullanılan bir sitokindir. Uzun zamandır yaygın olarak kullanılan natriüretik peptidlere nazaran, kardiyotrofin-1'in kalp yetersizliğini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (13). Ancak klinik çalışmalar erişkin gruplarında yapılmış olup, bu sitokinin çocukluk çağı kalp yetersizliğindeki yeri henüz bilinmemektedir.

Doğumsal kalp hastalıklarının seyri dinamik bir süreç gösterir. Yaşla birlikte hem kalpte doğal bir büyüme hem de vücut kitlesinin artmasıyla kalp iş yükünün artması söz konusudur. Dolayısıyla mevcut olan bir defektin, kalp hemodinamisine olan etkisinin takibinde kullanılacak yeni parametreler arayışı halen devam etmektedir (14).

Kardiyovasküler bozukluğu olan hastaların izleminde kalp yetersizliğinin derecesini gösterebilecek veya daha önemlisi, izleminde kalp yetersizliği gelişecek olan risk grubunun erken belirlenmesinde kullanılacak bir belirteç gereksiz tetkik istemini azaltacak, prognozu ve dolayısıyla tedavi yaklaşımını daha doğru belirleyecektir. Kardiyotrofin-1'in erişkinlerdeki kullanımı göz önüne alındığında, bu sitokinin çocuklarda kalp yetersizliğindeki yeri araştırılmayı beklemektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki popülasyonda, prospektif kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Hasta ve kontrol grupları, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan oluşturuldu. Çalışma, üniversitenin "noninvazif çalışmalar etik kurulunda" değerlendirildi ve onay aldı. Hasta grubuna aşağıdaki kriterleri karşılayan 1 ay – 13 yaş arası 45 çocuk alındı. Aşağıdaki kriterleri sağlamayan hastalar çalışmaya alınmadı:

1) Soldan sağı şantlı doğumsal kalp hastalığının varlığı (ASD, VSD, ASD+VSD, PDA)

2) Beraberinde başka doğumsal kalp defekti, romatizmal kapak bozuklukları veya miyokardit gibi herhangi bir ek kardiyak hastalık öyküsünün bulunmaması (1. derece triküspit kapak yetmezliği, hafif pulmoner kapak yetmezliği, mitral valv prolapsusu dışlama kriteri olarak kabul edilmedi)

3) Tetkikler sırasında akut ya da kronik herhangi bir sistemik hastalığın (enfeksiyonlar dahil) olmaması

4) Herhangi bir nedenden operasyon geçirmemiş olunması.

Hasta grubu da kendi içinde defektlerine göre ASD, VSD, ASD+VSD ve PDA olmak üzere dört alt gruba bölündü.

Kontrol grubuna da kardiyak üfürüm nedeniyle çocuk kardiyolojisi polikliniğine başvuran ve tetkiklerinde herhangi bir hastalık bulgusuna rastlanılmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı 23 çocuk alındı.

Araştırma katılan tüm çocukların rutin fizik muayenesi, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografik incelemeleri yapıp, BNP ve kardiyotrofin-1 (CT-1) düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı.

Standart ekokardiyografik inceleme

Görüntüler hastalar sırtüstü veya hafif sol yana yatar pozisyonda Philips IE 33 marka ekokardiyografi cihazı ile S 1-5 standart sektör prob kullanılarak elde edildi. Ekokardiyografik değerlendirmelerin tümü tek bir

uygulayıcı tarafından yapıldı. Tüm hastalara standart ekokardiyografik değerlendirme (2-D 'iki boyutlu', pulsed Doppler, renkli akım Doppler ve M-Mode ekokardiyografi) yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler American Society of Echocardiography' nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi (15).

İki boyutlu ekokardiyografi ile İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (IVSd-IVSs) (LVPWd-LVPWs), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVDd-LVDs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (LVK), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistolik kasılmada sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren kısalma fraksiyonu (FS) hesaplandı. Ayrıca aşağıda belirtilen formüllere göre, sol ventrikül ağırlığı boya göre düzeltilerek sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ), ve sol ventrikül rölatif duvar kalınlığı (RDK) hesaplandı.

$$LVK = (0.8 \times (1.04 \times ((LVDd + IVSd + LVPWd)^3 - (LVDd)^3)) + 0.6$$

$$LVK \text{ indeksi} = LVK \text{ (gram)} / \text{boy}^{2,7} \text{ (metre)}$$

$$RDK = 2 \times (LVPWd / LVDd)$$

Renkli Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluk ve parasternal uzun eksen ve kısa eksen pozisyonlarında VSD ve PDA incelemeleri yapıldı. ASD için subkostal pencerede görüntüler alındı. Defekt tesbit edilen vakalarda iki boyutlu ve renkli Doppler görüntülerde defekt çapı ve PDA genişlikleri ölçüldü. VSD çapı, en geniş çapın elde edildiği kesitte ölçüldü. Standart 'pulsed waved' Doppler akım ölçümleri ile hasta grubunda Qp/Qs değerleri hesaplandı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. ASD grubundaki hastalardan Qp/Qs oranı 1,5'in üstünde olanlar geniş ASD'li olarak gruplandırıldı. VSD grubunda Qp/Qs: 1-1,5 arasında olanlar küçük, 1,6-2 arasında olanlar orta ve >2 olanlar geniş olarak sınıflandırıldı (16).

Plazma BNP ve CT-1 düzeyi ölçümleri

Hasta ve kontrol gruplarından 2cc, EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Bekletilmeden +4 C0 'de 4000 devirde 10 dk santrifüj edilip, plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri çalışılma zamanına kadar -80 C0 'de saklandı.

BNP düzeyleri Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Architect i2000 (Abbott, ABD) cihazında kemiluminisans yöntemiyle çalışıldı. CT-1 düzeyleri USCN firmasının E90810Hu katalog numaralı kitleri kullanılarak, ELISA yöntemiyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı. CT-1 ołumlerinde oınreklr ikişer defa analiz edilerek kit içi ve kitler arasında farklılık <%10 ołuldu.

İstatistiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS sürüm 15.0 (Windows için bilgisayar paket programı) kullanıldı. Değişken değerler ortalama \pm SE (standart hata) şeklinde gösterildi. Ortanca değerler dikkate alındı. Normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan çoklu grupların karşılıştırılmasında da Kruskal Wallis testi kullanılarak anlamlılık değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi. Parametrelerin birbiriyle ilişkisi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon analizleri için CT-1 ve BNP düzeyleri logaritmik transformasyonla normalize edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.

BULGULAR

Hasta grubunun %59,2'sini kız, % 40,8'ini erkekler (yaş: 1,5-140 ortalanca: 7,75 ay); kontrol grubunun %52,2'sini kız ve %47,8'ini erkek çocukların (yaş: 1,5-100 ortalanca: 19 ay) oluşturduğu görüldü. Hasta grubunun vücud ağırlığı ortalanca değer 7,65 kg, kontrol grubunun da 11 kg'dı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve kilo açısından anlamlı bir fark saptanmadı, ($p>0,05$).

M-Mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede; kontrol grubu ile hasta grubu arasında standart M-Mode ołumleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Ancak sol ventrikül kitle indeksi

(LVKİ) değerleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklar tespit edildi. LVKİ, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($67,34 \pm 4,30$ ve $49,65 \pm 3,26$ gr/m^{2,7}, $p<0,05$).

Qp/Qs ortalama değerleri ASD grubunda $1,96 \pm 0,70$; VSD grubunda $1,93 \pm 0,15$; ASD+VSD grubunda $3,37 \pm 0,63$; ve PDA grubunda $1,90 \pm 0,47$ olarak hesaplandı.

Plazma BNP ve kardiotrofin-1 düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarının plazma BNP ve kardiotrofin-1 değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarda BNP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekte tespit edildi ($p<0,05$). Hasta alt gruplarına bakıldığında sadece ASD+VSD grubunda istatistiksel olarak anlamlı yukseklilik saptandı ($p<0,05$). Hasta grubunda plazma CT-1 değerleri kontrol grubuna göre yüksekte bulundu ($p<0,05$). Hasta alt gruplarının tümünde CT-1 düzeyi yüksekte olmasına rağmen sadece VSD grubundaki yuksekliliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (tablo 2). Geniş ASD'li hastalarda CT-1 düzeyi kontrole ve kucuk ASD'li hastalara göre yüksekte saptandı (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Bununla birlikte geniş VSD'li hastaların CT-1 düzeyleri de, kontrol grubundan ve kucuk VSD'li hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekte olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,05$). Orta ve kucuk VSD'li hastaların CT-1 düzeylerinde kontrole göre anlamlı fark gorulmedi ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo I. Kontrol ve hasta grubunun BNP ve kardiotrofin-1 değerleri

	Kontrol Grubu (n=23)	Hasta Grubu (n=45)
BNP (pg/ml)	11,59 \pm 0,57	53,22 \pm 16,35*
CT-1 (pg/ml)	96,60 \pm 24,06	175,82 \pm 35,56*

(*): $p<0,05$

Tablo II. Hasta alt grupları ve kontrol gruplarının plazma BNP ve CT-1 değerleri

	Kontrol Grubu (n=23)	ASD (n=19)	VSD (n=17)	ASD+VSD (n=6)	PDA (n=3)
BNP (pg/mL)	11,59 ±0,57	34,84 ±15,5	30,67 ±10,92	182,37 ±90,24*	11,62 ±1,03
CT-1 (pg/mL)	96,60 ±24,06	177,30 ±69,34	191,19 ±54,08*	161,90 ±31,23	107,28 ±51,79

(*) : p<0,05

Tablo III. ASD ve VSD alt gruplarının plazma CT-1 değerleri

	Kontrol Grubu (n=23)	Küçük ASD (n=5)	Geniş ASD (n=14)	Küçük VSD (n=5)	Orta VSD (n=4)	Geniş VSD (n=8)
CT-1 (pg/mL)	96,60 ±24,06	19,98 ±7,86	233,49 ±90,03*	118,36 ±44,58	136,00 ±53,51	410,23 ±174,70#

(*) : Kontrol grubuyla p<0,05, küçük ASD grubuyla p<0,01

(#) : Kontrol grubuyla p<0,01, küçük VSD grubuyla p<0,05

Serum BNP ve CT-1 düzeyleri ile şant miktarı ilişkisinin değerlendirilmesi

Qp/Qs >2 hastalarda CT-1 ve BNP değerleri <2 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamı şekilde daha yüksekti (Tablo 4). Hasta grubunda CT-1 ve BNP düzeyleri

Qp/Qs oranıyla pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla p=0,02, r=0,35 ve p<0,05, r=0,50) (Şekil 1).

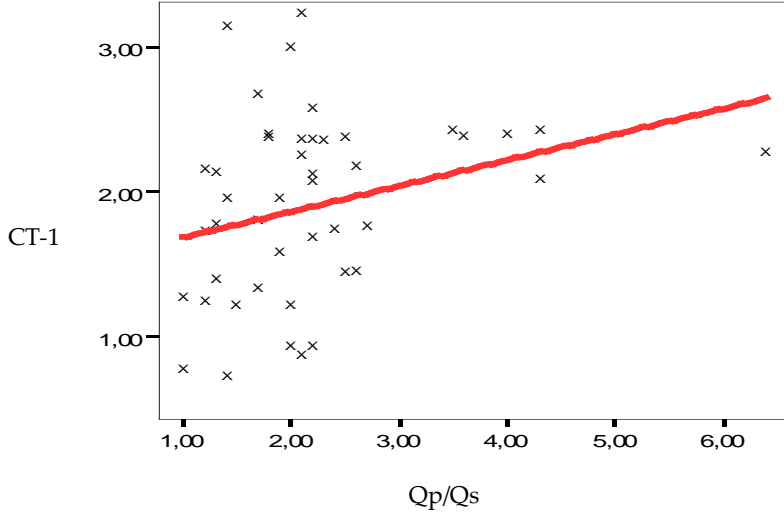
Qp/Qs>2 olan hasta grubunda, CT-1'in ise EF ve FS ile kuvvetli negatif korelasyonu tespit edildi (p<0,001, r değerleri sırasıyla -0,711 ve -0,713 (Şekil 2).

Tablo IV. İntrakardiyak şanta göre BNP ve CT-1'in karşılaştırılması

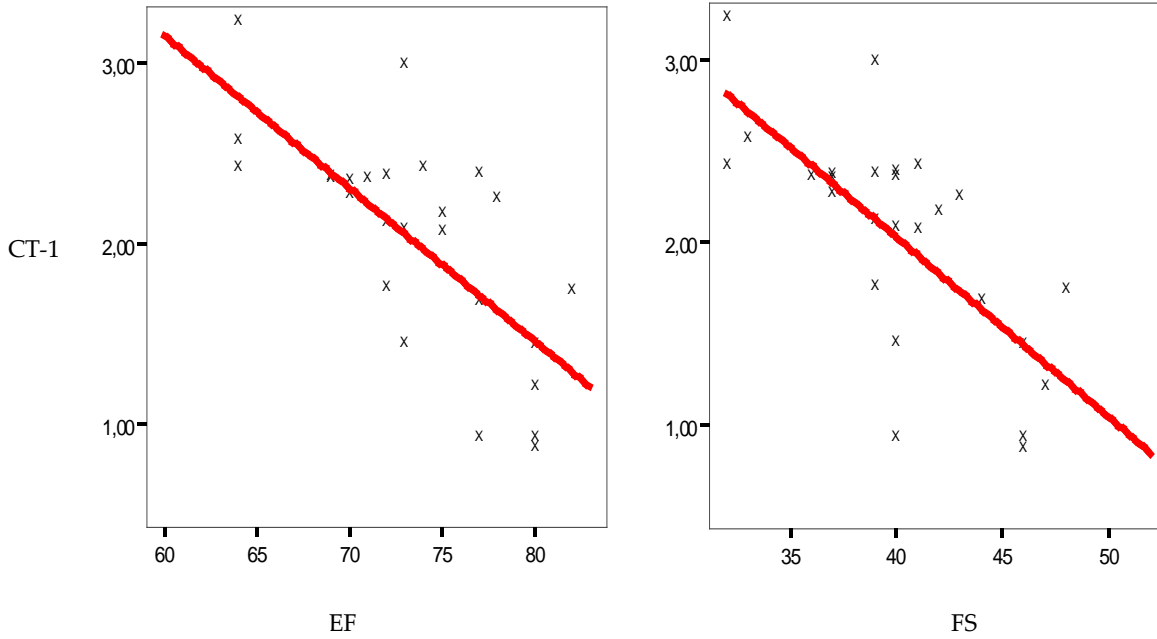
	Kontrol Grubu (n=23)	Qp/Qs < 2 (n=19)	Qp/Qs > 2 (n=26)
CT-1 (pg/mL)	96,60 ±24,06	156,92 ±69,65	233,85 ±56,45**
BNP (pg/mL)	11,59 ±0,57	25,70 ±10,72	80,80 ±28,3**

(#) : Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,01

(+): Qp/Qs>2 ile Qp/Qs<2 grupları arasında, p<0,05



Şekil 1. Hasta grubunda, log. CT-1 ile Qp/Qs arasındaki ilişki ($p=0,02$, $r=0,35$)



Şekil 2. Qp/Qs >2 olan hastalarda, log. CT-1 ile EF ve FS'nin ilişkisi ($p<0,001$, r değerleri sırasıyla $-0,711$ ve $-0,713$).

TARTIŞMA

CT-1 son yıllarda gittikçe daha çok çalışmaya konu olan yeni bir belirteçtir. Kardiyak myositler üzerinde hipertrofik etkisi olduğu kadar hücre koruyucu etkisinin de olması bu sitokinin en önemli özelliklerinden biridir (15).

CT-1 ile ilgili yapılan ilk in vivo ve hayvan çalışmalarında, bu sitokinin miyositler üzerinde hipertrofik etkisinin gösterilmiş olmasından dolayı, klinik çalışmalarda daha çok hipertansif kalp hastalığı, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi ventriküllerde basınç yükünün arttığı durumlar incelenmektedir (17-18). Sol ventrikülde basınç

yükünün arttığı durumlarda CT-1'in belirgin yükseldiği ve bu yüksekliğin LV duvar kalınlığı, LVKİ ve LV sistol sonu hacmiyle doğru orantılı, EF ve FS ile ters orantılı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (17-20). Basınç yükünün yanısıra volüm yükü ve diastolik yüklenmenin de CT-1 düzeylerini etkilediği spekülasyonu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Tsutamoto ve ark.'nın dilate kardiyomyopati hastalarda yaptıkları çalışma ile de volüm yüklenmesi durumunda da yine CT-1 düzeyi ile LVKİ arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu ve yüksek CT-1 düzeyinin artmış LVKİ için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüştür (21). Erişkin dönemde kronik volüm veya basınç yükü altında kalan ventriküllerde yeniden yapılanma ve dolayısıyla ventrikül kitlesinin ve dolayısı ile LVKİ'nin zamanla artması beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da CT-1 düzeyleri hasta grubu ve $Qp/Qs > 2$ olan grupta daha yüksekti. Ek olarak, geniş ASD'li ve VSD'li hastaların CT-1 düzeyleri de defekti küçük olanlara göre yüksekti. Buna ek olarak hasta grubunda, tıpkı BNP gibi, Qp/Qs oranıyla CT-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcut olmasına rağmen CT-1 ile LVKİ arasında pozitif ilişki bulunamadı. Bu bulgu çocukluk çağında soldan sağa şanlı kalp hastalıklarında, LVKİ artmadan CT-1 düzeylerinde artış olduğu şeklinde yorumlanabilir yani hastalığın erken dönemlerinde CT-1'in yüksek bulunması ilerde gelişebilecek LVKİ artışları için belirteç olarak kullanılabilir.

Kunii ve arkadaşlarının çalışmasında ASD, VSD ve PDA'lı hastalarda Qp/Qs ile BNP arasında çalışmamıza benzer şekilde pozitif korelasyon bulunmuş ve BNP'nin cut-off değerleri 20-35 pg/ml olarak verilmiştir (16). Bizim çalışmamızda BNP cut-off değerleri önceki çalışmalar referans alındığında, belirgin olarak yüksek saptanmıştır. CT-1 için çocuklarda yapılmış cut-off değeri çalışması yoktur. Bu açıdan daha fazla olgu serilerinde çalışmaya ihtiyaç vardır.

ASD ve VSD'li yüksek şanlı grupta BNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken CT-1 sadece

KAYNAKLAR

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circulation* 2009;2(1):63-70.

VSD'li grupta yüksek bulundu. Bu farklılık, CT-1'in sadece sol kalp boşluğunun iş yükünü arttıran veya diastolik yüklenme yapan durumlarda artışı fikrini ortaya koyabilir. Bu ayrımı yapmak için selektif gruplardaki hasta sayılarının artırılmasına ihtiyaç vardır.

Tsutamoto ve ark.'nın yaptıkları başka bir prospektif çalışmada kronik kalp yetersizliği olan 125 hasta takip edilmiş ve hayatını kaybedenlerle sağ kalanlar karşılaştırılmıştır (22) Çalışmada, hayatını kaybedenlerde CT-1 ve BNP belirgin yüksek bulunmuş, BNP'den farklı olarak CT-1 ile EF arasında negatif ilişki saptamışlardır. Yazarlar analizleri sonucunda CT-1'in kronik kalp yetmezliği şiddetiyle birlikte arttığını ve yüksek CT-1 düzeylerinin bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da intrakardiyak şanti yüksek olan ($Qp/Qs > 2$) grupta CT-1 ile EF ve FS arasında kuvvetli negatif ilişki saptandı. $Qp/Qs < 2$ olanlarda ve kontrol grubunda bu ilişki mevcut değildi. Hastaların normal referans EF değerleri olmasına rağmen, şanti yüksek grupta görülen negatif korelasyon, CT-1'in sistolik disfonksiyona aday olguların erken tanınmasını sağlayan bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta alt gruplarının görece küçük olması elde edilen verilerle genelleme yapmayı engellemektedir. CT-1 ile ilgili çocukluk çağında yapılan bir çalışma olmadığından referans değerler belirtilememiş ve elde edilen sonuçlar erişkin ve hayvan çalışmaları ile karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında CT-1 ilk kez çocuklarda ve doğumsal kalp hastalıklarında değerlendirmeye alınmış ve bu sitokinin soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında şant ile orantılı olarak düzeyinin yükseldiği ve bazı ekokardiyografi parametreleri ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. Çocukluk çağında CT-1 ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Kuwahara K, Saito Y, Harada M ve ark. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation*. 1999;100(10):1116-24.

3. Freed DH, Moon MC, Borowiec AM ve ark. Cardiotrophin-1: expression in experimental myocardial infarction and potential role in post-MI wound healing. *Mol Cell Biochem.* 2003;254:247-56.
4. Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T ve ark. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc Res.* 2003;60:365-75.
5. Latchman DS. Cardiotrophin-1 (CT-1): a novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int J Exp Pathol.* 1999;80:189-196.
6. Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A ve ark. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation.* 2000;101:14-7.
7. Berezin AE. Prognostication in different heart failure phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. *J Circ Biomark.* 2016; 16:6.
8. Pennica D, King KL, Shaw KJ ve ark. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:1142-46.
9. Stephanou A, Brar B, Heads R ve ark. Cardiotrophin-1 Induces Heat Shock Protein Accumulation in Cultured Cardiac Cells and Protects them from Stressful Stimuli. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:849-55.
10. Wollert K, Taga T, Saito M ve ark. Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy. Assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem.* 1996;271:9535-45.
11. Talwar S, Downie P, Squire I ve ark. An immunoluminometric assay for cardiotrophin-1: a newly identified cytokine is present in normal human plasma and is increased in heart failure. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;261:567-71
12. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:28.
13. Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T ve ark. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:1032-7.
14. Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B ve ark. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:567-80.
15. Jougasaki M. Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation. *Adv Clin Chem.* 2010;52:41-76.
16. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, Nakagawa N, Seino Y. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama.* 2003;57:191-7.
17. Gonzalez A, Lopez B, Martín-Raymondi D ve ark. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2297-304.
18. Lopez B, Gonzalez A, Lasarte JJ ve ark. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens.* 2005;23:625-32.
19. Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A ve ark. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011;32:177-83.
20. Talwar S, Squire IB, Downie PF ve ark. Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci.* 2000;99:83-8.
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K ve ark. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1485-90.
22. Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T ve ark. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:1032-7.