



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OPERE FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARDA PULMONER
KAPAK YETERSİZLİĞİNİN SAĞ VENTRİKÜL İŞLEVİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN FARKLI EKOKARDİYOĞRAFİK TEKNİKLER VE
GALEKTİN-3 DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SENEM HAS HASIRCI

ANKARA, 2015



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OPERE FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARDA PULMONER
KAPAK YETERSİZLİĞİNİN SAĞ VENTRİKÜL İŞLEVİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN FARKLI EKOKARDİYOĞRAFİK TEKNİKLER VE
GALEKTİN-3 DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SENEM HAS HASIRCI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar PİRAT

ANKARA, 2015

Bu çalışma KA14/128 proje numarası ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü *Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,*

Kardiyoloji eğitimim süresince hekimlik mesleğine yaklaşımıyla bizlere örnek olan eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. İ.Haldun Müderrisoğlu'na,*

Uzmanlık eğitimime değerli katkıları olan ve elektrofizyoloji alanında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Sayın *Prof. Dr. Bülent Özin'e,*

Klinik ve girişimsel kardiyoloji eğitimime katkıları olan Sayın *Prof. Dr. Aylin Yıldırım'a,*

Her zaman yanımda olduğunu hissettiren, bizlere her zaman yol gösteren, hekimlik mesleğine yaklaşımıyla bizlere örnek olan Sayın *Prof. Dr. İlyas Atar'a,*

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren hep yanımda olduğunu hissettiğim, çalışkanlığı ve disipliniyle bana örnek olan, tezimin her aşamasında büyük emeği geçen, tez danışmanım olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim çok değerli hocam Sayın *Doç. Dr. Bahar Pirat'a,*

Girişimsel kardiyoloji eğitimime değerli katkıları olan ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen *Doç. Dr. Alp Aydınalp'e,*

Ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan sayın hocalarım *Prof. Dr. Melek Uluçam'a, Prof. Dr. L. Elif Sade'ye ve Doç. Dr. Serpil Eroğlu'na,* ekokardiyografi teknisyenimiz *Vahide Şimşek'e,*

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım *Yard. Doç. Dr. Kaan Okyay'a, Yard. Doç. Dr. Uğur Abbas Bal'a, Yard. Doç. Dr. Orçun Çiftçi'ye,* çalışkanlığıyla bana örnek olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen *Yard. Doç. Dr. Emir Karaçağlar'a,*

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta *Dr. Özge Turgay* olmak üzere *Dr. Gürkan İş'e, Dr. Emre Özçalık'a, Dr. Hatice Kozan'a, Dr. Kadirhan Akyol'a, Dr. Afag Özyıldız'a, Dr. Ersin Doğanözü'ne* ve eğitimim süresince uzmanlığını almış tüm diğer *çalışma arkadaşlarıma,*

Koroner yoğun bakımdaki tüm *hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma, kardiyoloji bölüm sekreterlerine, teknisyenlerine ve personeline, kateter laboratuvarı teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine,*

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, haklarımı hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım *annem, babam ve kardeşime,*

Zor zamanlarımda hep yanımda olan sevgili eşim *Dr. Eray Hasırcı'ya* ve bu hayattaki en büyük mutluluğum, şansım olan kızım *Duru'ya*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Senem HAS HASIRCI

Ankara, 2015

ÖZET

OPERE FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARDA PULMONER KAPAK YETERSİZLİĞİNİN SAĞ VENTRİKÜL İŞLEVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN FARKLI EKOKARDİYOĞRAFİK TEKNİKLER VE GALECTİN-3 DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tam düzeltme ameliyatı yapılmış Fallot Tetraloji (ToF) hastalarında uzun dönem izlemde pulmoner yetmezlik (PY) çoğunlukla gelişmektedir. Pulmoner yetmezliğe bağlı sağ ventrikülde (SğV) hacim yüklenmesi, SğV dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu gelişmesine yol açmaktadır. Bu hastalarda pulmoner kapak replasmanı endikasyonları ve zamanlaması net değildir. Çalışmamızda amaç, PY'nin SğV fonksiyonları üzerine etkisinin farklı ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirilmesi ve SğV fonksiyonu ile fibrozisten sorumlu olduğu bilinen galektin-3 düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Çalışmamıza tam düzeltme ameliyatı yapılmış 42 ToF hastası ve yaş, cinsiyet olarak benzer 31 sağlıklı birey olmak üzere toplam 73 kişi alındı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri kaydedildi, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Elektrokardiyografilerindeki QRS süreleri kaydedildi. Ekokardiyografik değerlendirme ile aynı gün hastalardan galektin-3 düzeyi için venöz kan örneği alındı ve çalışma sonunda ELISA yöntemiyle galektin-3 düzeyleri ölçüldü. İki boyutlu (2B) ekokardiyografi (EKO) ile hastaların SğV diyastol sonu çapı, diyastol sonu alanı (DSA), sistol sonu alan (SSA), fraksiyonel alan değişimi (FAD), M-mod ile triküspit kapak anüler düzlem (TAPSE) ölçümleri yapıldı, doku doppler (DD) ile SğV serbest duvar S hızı ölçüldü. Benek takibi yöntemiyle SğV serbest duvar ve interventriküler septum (İVS) *strain* analizleri yapıldı, global *strain* hesaplandı. Üç boyutlu (3B) EKO ile SğV diyastol sonu hacim (DSH), sistol sonu hacim (SSH) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Hasta grubundan son 6 ay içerisinde kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmış olanların MRG ile değerlendirilen SğV DSH, SSH, EF ile sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmış hastaların SğV sistolik basınçları (SB) kaydedildi.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 22.3 ± 4.2 ve 22.9 ± 2.5 idi ($p=0.479$). Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı, boy, kilo, vücut kitle indeksleri açısından fark yoktu. Tüm bireylerin EKG'leri sinüs ritminde olup, hasta grubunun QRS süresi, kontrol grubuna göre belirgin uzundu ($p \leq 0.001$). Gruplar arasında galektin-3 düzeyleri açısından fark saptanmadı (hasta grubunda ortalama 3.22 ± 2.76 ng/ml, kontrol

grubunda ortalama 3.23 ± 2.70 ng/ml, $p=0.993$). Hasta grubunda galektin-3 düzeyi ile SğV diyastol sonu çapı, FAD, TAPSE, SğV serbest duvar S hızı, global *strain* ve 3B EF arasında ilişki saptanmadı. Hasta grubunda QRS süreleri ile galektin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak zayıf, pozitif yönde bir ilişki saptandı ($p=0.046$, $r=0.350$). Hasta grubunda SğV diyastol sonu çapları kontrol grubuna göre anlamlı olarak geniş bulundu ($p<0.001$). Aynı zamanda hasta grubunda SğV DSA ve SğV SSA anlamlı olarak daha geniş ($p<0.001$), FAD ve TAPSE anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.001$). Sağ ventrikül serbest duvar S hızı ve global *strain* hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). 3B SğV EF hasta grubunda $\% 46.5 \pm 5.5$, kontrol grubunda $\% 59.09 \pm 2.0$ bulundu ($p<0.001$). Korelasyon analizi sonucunda hasta grubunda 3B SğV EF ile TAPSE, FAD, SğV serbest duvar S hızı ve global *strain* arasında anlamlı korelasyon saptandı. Hasta grubunda çoklu regresyon analizi ile FAD ve SğV serbest duvar S hızı, 3B SğV EF'yi tahmin etmekte kullanılabilir bağımsız belirteçler olarak bulundu. Alt grup analizinde MRG ile değerlendirilen SğV EF ile galektin-3 düzeyi arasında ilişki saptanmazken ($p=0.552$, $r=0.161$), SKK ile ölçülen SğVSB arasında galektin-3 düzeyi arasında istatistiksel anlamı olmayan zayıf bir ilişki saptandı ($p=0.059$, $r=0.535$). Hasta grubu PVR yapılmış olanlar ve yapılmamış olanlar olarak ayrıldığında TAPSE ve SğV serbest duvar S hızının PVR yapılmış grupta PVR yapılmamış olan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. 3B SğV EF ve global *strain* değeri de PVR yapılmış grupta PVR yapılmamış gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Kontrol, PVR yapılmış ve PVR yapılmamış grupta galektin-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç olarak, tam düzeltme ameliyatı yapılmış ToF hastalarında galektin-3 düzeyi ile SğV fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılan konvansiyonel ve ileri EKO parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu EKO parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak düşüktür. Sağ ventrikül serbest duvar S hızı ve FAD, 3B EKO ile ölçülen SğV EF'yi tahmin etmekte kullanılabilir bağımsız parametreler olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Fallot teraloji, pulmoner yetmezlik, galektin-3, sağ ventrikül sistolik fonksiyon, 3B Ekokardiyografi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF PULMONARY VALVE INSUFFICIENCY ON THE RIGHT VENTRICULAR FUNCTION WITH DIFFERENT ECHOCARDIOGRAPHY IMAGING TECHNIQUE, AND GALECTIN-3 LEVELS IN PATIENTS WITH REPAIRED TETRALOGY OF FALLOT

Pulmonary regurgitation is a common problem after surgical repair of tetralogy of Fallot (ToF). Chronic volume overload leads to progressive right ventricle (RV) dilation and dysfunction. In these patients, indications and optimal timing of pulmonary valve replacement (PVR) is uncertain. In this study we aimed to assess effect of pulmonary regurgitation on RV function using different echocardiographic techniques and to identify the relationship between RV function and galectin-3, which is a mediator of fibrosis.

Forty-two patients with repaired TOF, and thirty-one healthy controls were prospectively studied. Height and weight measurements of patients were recorded, body mass indexes were calculated. Electrocardiographic QRS duration of each patient were recorded. Venous blood samples were taken for galectin-3 analysis from patients on the same day with echocardiographic assessment and galectin-3 levels were analyzed by ELISA method at the end of the enrollment of patients. RV end-diastolic diameter, end-diastolic area, end-systolic area and fractional area change (FAC) were measured by using two-dimensional echocardiography. Tricuspid annular peak systolic excursion (TAPSE) was measured using M-mode echocardiography. Tissue Doppler imaging was used to determine annular RV tissue Doppler S wave. RV lateral free wall and interventricular septum (IVS) strain and peak systolic global RV strain was determined using speckle tracking. RV end-diastolic and end-systolic volumes and ejection fraction (EF) were assessed by 3-dimensional (3D) echocardiography. RV end-diastolic volume, end-systolic volume and EF measurements were recorded in patients who underwent cardiac magnetic resonance imaging (MRI) and systolic right ventricle pressure was recorded in patients who underwent right heart catheterization.

Mean age of the patients and controls were 22.3 ± 4.2 and 22.9 ± 2.5 years, respectively ($p=0.479$). There were no differences in sex distribution, height, weight and body mass index between the two groups. All participants were in sinus rhythm and QRS duration was significantly longer in patients when compared with the control group. Galectin-3 concentration were similar between the groups (3.22 ± 2.76 ng/ml for patients

and 3.23 ± 2.70 ng/ml for controls, $p=0.993$). There was no significant relation between galectin-3 concentration and RV end diastolic diameter, FAC, TAPSE, RV tissue Doppler S wave, global strain and 3D RVEF in patients with ToF. There was a significant but weak positive correlation between galectin-3 levels and QRS duration ($p=0.046$, $r=0.350$). RV end-diastolic diameter, end-diastolic area, and end-systolic area were significantly higher in patients than controls ($p<0.001$ for all). FAC and TAPSE were significantly lower in patients than controls ($p<0.001$ for both). RV tissue Doppler S wave and global strain were significantly lower in patients than controls ($p<0.001$). RVEF with 3D echocardiography was 46.5 ± 5.5 % in patients and 59.09 ± 2.0 % in controls ($p<0.001$). 3D RVEF was significantly correlated to TAPSE, FAC, RV tissue Doppler S wave and global strain. On multivariate analysis FAC and RV tissue Doppler S wave were independent parameters to predict 3D RVEF. In subgroup analysis of patients who underwent cardiac MRI, there was no significant relation between galectin-3 levels and RVEF measured by MRI ($p=0.552$, $r= - 0.161$). Within patients who underwent RHC, there was only a weak correlation between galectin-3 levels and RV systolic pressure ($p=0.059$, $r=0.535$). When patients with and without PVR were compared; TAPSE, RV tissue Doppler S wave, RV 3D EF and global strain were significantly lower in patients who underwent PVR. Galectin-3 concentrations were similar between controls and patients with and without PVR.

In conclusion, in patients with repaired ToF, no significant relation was detected between galectin-3 levels and echocardiography parameters which indicates right ventricular function. Both conventional and advanced echocardiography parameters were significantly worse in patients when compared with the control group. Tissue Doppler S velocity and FAC can be used to predict RVEF determined by 3D echocardiography.

Key words: Tetralogy of Fallot, pulmoner regurgitation, galectin-3, right ventricle systolic function, 3D echocardiography

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLO BAŞLIKLARI	xiii
ŞEKİL BAŞLIKLARI	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Fallot Tetralojisi tanımı.....	3
2.2.Klinik tablo ve doğal seyir.....	3
2.3.Rezidüel defektler ve hemodinamik bozukluklar.....	4
2.4.Geç evredeki cerrahi/kateter uygulamalı girişimsel tedaviler.....	5
2.5.Fallot Tetralojisinde ekokardiyografi ile değerlendirme.....	7
2.5.1.İki boyutlu ekokardiyografi.....	8
2.5.2.M-mod ekokardiyografi.....	10
2.5.3.Konvansiyonel doppler görüntüleme.....	10
2.5.4.Doku doppler görüntüleme.....	10
2.5.5. <i>Strain</i> görüntüleme.....	12
2.5.6.Üç boyutlu ekokardiyografi.....	13
2.6.Galektin-3.....	14

2.6.1.Molekül yapısı ve işlevleri	14
2.6.2.Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1.ELISA Yöntemi ile galektin-3 ölçümü.....	19
3.2.Ekokardiyografik Değerlendirme.....	19
3.2.1.İki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirme.....	19
3.2.2.Doppler ekokardiyografi ölçümleri.....	21
3.2.3.Doku doppler görüntüleme.....	21
3.2.4.Strain analizi	22
3.2.5.Üç boyutlu ekokardiyografi.....	23
3.3. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1.Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri.....	25
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri	26
4.3.Galektin-3 Düzeyine İlişkin Analizler.....	27
4.3.1.Galektin-3 Düzeyi İle Hasta Grubundaki Bireylerin Ekokardiyografi Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	28
4.4. Hasta Grubundaki Bireylerin Üç Boyutlu Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ile Diğer Ekokardiyografi Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi...	30
4.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılan Alt Gruba İlişkin Analizler	31
4.5.1. Kardiyak Manyetik Rezonans ve Üç Boyutlu Ekokardiyografi ile Saptanan EF Değerlerinin Karşılaştırılması	31
4.5.2. Galektin-3 Düzeyi ile Sağ Ventrikül MRG Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	31

4.6. Sağ Kalp Kateterizasyonu Yapılan Alt Grupta Galektin-3 Düzeyi ile Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	32
4.7. Hasta Grubunda Pulmoner Kapak Replasmanı Yapılmış Olanlar İle Yapılmamış Olanların Birbirleri ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması	33
4.7.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	33
4.7.2. Global <i>Strain</i> ve 3 Boyutlu Ekokardiyografi Parametrelerinin Değerlendirilmesi	33
4.7.3. Galektin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

2B	: İki boyutlu
3B	: Üç Boyutlu
4B	: Dört boşluk
A'	: Pik geç diyastolik (atriyal) dalga
ASD	: Atriyal septal defekt
CW	: Continous Wave
DD	: Doku doppler
DKH	: Doğumsal kalp hastalığı
DSA	: Diyastol sonu alan
DSH	: Diyastol sonu hacim
E'	: Pik erken diyastolik dalga
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
FAD	: Fraksiyonel alan değişimi
IVG	: Pik izovolümetrik gevşeme dalgası
IVS	: İnterventriküler septum
İVK	: Pik izovolümetrik kontraksiyon dalgası
KY	: Kalp yetmezliği
MPİ	: Miyokart performans indeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PA	: Pulmoner arter
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PVR	: Pulmoner kapak replasmanı
PW	: Pulsed Wave
PY	: Pulmoner yetmezlik

S	: Pik sistolik dalga
SğV	: Sağ ventrikül
SğVÇY	: Sağ ventrikül çıkım yolu
SğVÇYD	: Sağ ventrikül çıkım yolu darlığı
SIV	: Sol ventrikül
SSA	:Sistol sonu alan
SSH	: Sistol sonu hacim
TAPSE	: Triküspit kapak anüler düzlem sistolik hareketi
ToF	: Fallot Tetralojisi
TY	: Triküspit yetmezliği

TABLO BAŞLIKLARI

Sayfa

Tablo 2.1. Fallot tetralojisi onarımından sonra girişim endikasyonları	6
Tablo 2.2. Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin referans sınır değerleri.	8
Tablo 2.3. Sağlıklı bireylerde apikal 4B kesitinden elde edilen pik sistolik strain değerleri.....	13
Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri	25
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri yönünden karşılaştırılması	26
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun SğV serbest duvar ve IVS <i>Strain</i> değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun SğV 3B EKO parametreleri yönünden karşılaştırılması	27
Tablo 4.5. Galektin-3 düzeyi ile EKO parametreleri arasındaki korelasyon analizleri sonuçları	29
Tablo 4.6. SğV 3B EF ile diğer EKO parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.....	30
Tablo 4.7. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde 3B SğV EF'nin bağımsız öngördürücüleri	30
Tablo 4.8. Galektin-3 düzeyi ile kardiyak MRG ile ölçülen SğV parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	32
Tablo 4.9. Galektin-3 düzeyi ile SKK ile ölçülen SğV sistolik basıncı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	32
Tablo 4.10. Grupların konvansiyonel EKO parametreleri yönünden karşılaştırılması	33
Tablo 4.11. Grupların Global <i>Strain</i> ve 3B SğV ölçümleri yönünden karşılaştırılması	34

ŞEKİL BAŞLIKLARI

Sayfa

Şekil 2.1. Apikal 4B görüntüde sağ ventrikül bazal (RVD1), mid-kaviter (RVD2) ve longitudinal (RVD3) çaplarının ölçümü	9
Şekil 2.2 SğV çıkım yolu proksimal çapının parasternal uzun aks (A) ve parasternal kısa aks (B) görüntüde ölçümü. C:SğV çıkım yolu distal çapının ve pulmoner arter çapının ölçümü	9
Şekil 2.3. Doku Doppler ile elde edilen dalgalar	11
Şekil 2.4. <i>Strain</i> hesaplanmasının şematik gösterimi	12
Şekil 2.5. Galektin ailesinin üyeleri	15
Şekil 2.6. Galektin-3' ün fibrozisteki rolü	16
Şekil 3.1. SğV çıkım yolu proksimal çap ölçümü (parasternal uzun aks görüntü)	20
Şekil 3.2. SğV bazal çap ölçümü (apikal 4B görüntü)	20
Şekil 3.3. M-mod görüntüleme ile TAPSE ölçümü	21
Şekil 3.4. Pulmoner kapak maximum gradient ölçümü ve PY değerlendirilmesi	21
Şekil 3.5. Triküspit anülüs doku Doppler görüntülemesi	22
Şekil 3.6. SğV <i>Strain</i> ölçümü GS: Global <i>strain</i>	23
Şekil 3.7. Üç Boyutlu SğV hacim ve EF ölçümü	23
Şekil 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının galektin-3 değerlerinin ortalaması	28
Şekil 4.2. Hasta grubundaki bireylerin QRS süresi ile galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki.....	29
Şekil 4.3. A: Üç boyutlu sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SğV EF) ile fraksiyonel alan değişimi (FAD) arasındaki ilişki B: Üç boyutlu SğV EF ile SğV serbest duvar pik sistolik dalga hızı (S) arasındaki ilişki	31
Şekil 4.4. Galektin-3 düzeyi ile SğV sistolik basıncı (SğVSB) arasındaki ilişki	32
Şekil 4.5. Kontrol, Pulmoner kapak replasmanı (PVR) yapılmış ve PVR yapılmamış gruplarda Galektin-3 düzeyleri	34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fallot Tetralojisi (ToF), 1 yaşından sonra görülen siyanotik kalp hastalıklarının en yaygın biçimidir (1). Tedavi edilmemiş hastalarda prognoz kötü olup yaklaşık %95'i 40 yaşından önce kaybedilirken düzeltme ameliyatı ile normale yakın yaşam süresi sağlanmaktadır. Fallot tetralojisinde tam düzeltme ameliyatı yaşamın ilk yıllarında oldukça düşük perioperatif morbidite ve mortalite ile yapılmaktadır (2). Cerrahi onarım, ventriküler septal defektin (VSD) kapatılmasını ve sağ ventrikül çıkım yolu darlığının (SğVÇYD) giderilmesini (infundibulum rezeksiyonu ve pulmoner valvotomi yoluyla; birçok hasta ek olarak sağ ventrikül çıkım yolu (SğVÇY) veya transanüler yamaya gereksinim duyar) kapsar. Transanüler yama konularak tamir yapılan olgularda uzun dönemde karşılaşılan en sık sorun pulmoner yetmezliktir (PY). Bu hastalarda PY yıllar boyu tolere edilebilir, ancak zamanla sağ ventrikül (SğV) dilatasyonu ve işlev bozukluğu, klinik olarak egzersiz kapasitesinde azalma, atriyal ve ventriküler aritmi gelişimi ve ani kardiyak ölüme sebep olabilmektedir (3, 4).

Ekokardiyografi (EKO) ToF tanısı, cerrahi girişim seçeneklerinin tespiti ve postoperatif tamir yeterliliğini değerlendirmekte kullanılan girişimsel olmayan ve maliyeti nisbeten düşük bir görüntüleme yöntemidir. Tam düzeltme ameliyatı yapılmış ToF hastalarında zamanla gelişen SğV sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde kantitatif parametre olarak SğV fraksiyonel alan değişimi (FAD), miyokart performans indeksi (MPI), triküspit kapak anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), doku doppler (DD) EKO ve *strain* görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar opere olmuş ToF hastalarında normal ejeksiyon fraksiyonuna (EF) rağmen sol ventrikülden (SIV) miyokardiyal hasar gelişebildiğini ve bunun *strain* görüntüleme ile belirlenebildiğini göstermiştir (5). Günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan üç boyutlu (3B) EKO ile SğV hacimlerinin ve EF'nin ölçümü, geometrik varsayımlar gerektirmeyen bir yöntem olduğundan, SğV sistolik işlevinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır (6).

Pulmoner yetmezlik, tekrar cerrahi girişim uygulamasının en yaygın nedenidir, ancak en uygun cerrahi zamanlama hala tartışmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 Erişkinlerde Doğumsal Kalp Hastalıklarının Tedavisi Kılavuzunda, opere edilmiş ToF hastaları için pulmoner kapak replasmanı (PVR) endikasyonları içerisinde ilerleyici SğV işlev bozukluğu ve ilerleyici SğV genişlemesi belirtilmiştir (7). Bunlar için net sınır değerler olmamakla birlikte kılavuzda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile

ölçülen SğV diyastol sonu hacim (DSH) 160 ml/m² ve SğV sistol sonu hacim (SSH) 82 ml/m² ye ulaşmadan önce PVR yapılması önerilmektedir (5).

Galektin-3, kardiyovasküler sistem üzerine özellikle fibrozise yol açarak etkileri olan bir moleküldür. Bu nedenle özellikle sol kalp yetmezliğinde (KY) prognostik değerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Lok ve arkadaşlarının yaptığı 232 KY (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 3-4) hastasından oluşan çalışmada galektin-3 molekülünün orta-ciddi KY olan hastalarda mortalitenin bağımsız belirteci olduğu gösterilmiştir (8). De Boer ve arkadaşları, kronik KY olan hastalarda galektin-3 düzeyinin IL-6 ve CRP seviyeleri ile korele olduğunu göstermişlerdir. Korunmuş EF olan KY hastalarında da galektin-3 seviyesinin bağımsız öngördürücü bir değere sahip olduğu saptanmıştır (9).

Opere ToF hastalarında kardiyak MRG ile hastaların sağ ve sol ventriküllerinde fibrozis geliştiği ve buna bağlı olarak da bu hastalarda aritmi sıklığında artış olduğu saptanmıştır (10). Fibrozis gelişiminin sebebi net olarak bilinmemekle birlikte preoperatif hipoksinin uzun dönem etkileri, PY'ye bağlı SğV hacim yüklenmesi ve operasyon esnasında yapılan infundibulum kas rezeksiyonuna bağlı olduğu tahmin edilmektedir (11).

Çalışmamızda öncelikli amaç, çocukluk çağında tam düzeltme yapılmış ToF hastalarında erişkin dönemde sağ ventrikül işlevinin farklı ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirilmesi, üç boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül EF ile diğer ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişkinin saptanmasıdır. Çalışmamızın diğer amacı da, PVR zamanlamasının hala net olmadığı bu hasta grubunda fibrozisle ilişkisi gösterilmiş olan, kalp yetersizliğinin tanı ve prognoz belirleme aşamasında kullanılması Amerikan Kalp Birliği Kalp Yetersizliği Kılavuzunda önerilen bir biyobelirteç olan galektin-3 düzeyi ile SğV işlevi arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. Galektin-3 molekülünün ToF hastalarının takibinde ve yeniden cerrahi kararı aşamasında faydalı olabilecek ek bir parametre olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fallot Tetralojisi Tanımı

Fallot tetralojisi en sık görülen siyanotik doğumsal kalp hastalığıdır (DKH). Yaklaşık olarak 3500 doğumda 1 görülmektedir ve sıklığı tüm DKH tipleri içinde %7-10 kadardır (1). İlk kez Danimarkalı anatomist Niels Stensen 1672 yılında bu malformasyonun anatomik tarifini yapmış, 1888 yılında Etienne Fallot klinik ve patolojik özelliklerini tanımlayarak '*la maladie bleue*' olarak adlandırmıştır.

Fallot tetralojisi çıkış septumunda bir anterosefalad deviasyona bağlı olarak gelişir ve dört özelliğe neden olur: (1) Non-restriktif bir VSD, (2) Dekstropeze aort (ata binen aorta, SğV ile ilişkisi %50'den az), (3) Sağ ventrikül çıkım yolu darlığı [infundibüler, valvüler veya (genellikle) ikisinin birleşiminden kaynaklanan ve supravalyüler veya pulmoner arter (PA) dalı darlığı ile birlikte veya tek başına görülebilen], (4) Sağ ventrikül hipertrofisidir.

Fallot tetralojisi ile ilişkili lezyonlar arasında atriyal septal defekt (ASD), ek olarak müsküler VSD, sağ aortik arkus, anormal (ikili olabilen) ve kondüitli tipte bir onarımı gerektirebilen sol anterior desendan koroner arter (%3) ve (nadiren ve genellikle Down sendromu ile birlikte görülen) komplet atriyoventriküler septal defekt bulunmaktadır. Fallot tetralojisi hastalarının yaklaşık %15'inde (önceden Di George sendromu olarak adlandırılan) 22q11 kromozomu delesyonu ile bunu izleyen otozomal dominant türde kalıtım ve sıklıkla erken yaşta ortaya çıkan depresyon veya psikiyatrik hastalık görülmektedir (12).

2.2. Klinik Tablo ve Doğal Seyir

Opere olmamış ToF hastalarının kliniği büyük oranda SğVÇYD' nin ağırlığı tarafından belirlenmektedir. Opere olmamış hastaların %66'sı 1 yaşına, %49'u 3 yaşına, %24'ü 10 yaşına ve sadece %3'ü 40 yaşına dek yaşamaktadır (13). Blalock ve Taussig 1945'te başarılı şekilde klinik palyatif şantı gerçekleştirdiğinden bu yana ToF hastalarının sağkalım ve yaşam kalitesi dramatik olarak düzelmiştir. Palyatif şantlar farklı tekniklerle uygulanabilmektedir: Blalock-Taussig şantı: klasik veya modifiye-sırasıyla subklavyen arter PA uç-yan biçimde veya interpozisyon grefti aracılığıyla; Waterston şantı: asendan aortadan sağ PA'ya şant; Potts şantı: desendan aortadan sol PA'ya şant. Sistemik arteriyel-pulmoner arter şantları içeren cerrahi palyasyon pulmoner arterlere kan akımını arttırmak için tasarlanmıştır. Palyatif cerrahi VSD kapatılması ve SğVÇYD' nin düzeltilmesini içeren intrakardiyak onarım izlemiştir. Son zamanlardaki yaygın uygulama birincil

onarımın 6 ila 18 ay arasında yapılmasıdır ve perioperatif mortalite $<1\%$ 'dir (14). Tetraloji onarımını takiben ileri evredeki sağkalım oranları mükemmeldir ve 35 yıllık sağkalım oranı $\sim 85\%$ 'dir (15, 16).

2.3. Rezidüel Defektler ve Hemodinamik Bozukluklar

Pulmoner Yetmezlik: Fallot tetralojisi hastalarının büyük çoğunluğunda ameliyattan önce de pulmoner kapak yapısal olarak anormal olduğu için renkli Doppler EKO ile PY görülebilir. İntrakardiyak onarımların ilk nesli geniş bir anterior ventrikülotomi ile gerçekleştirilmiştir ve sıklıkla pulmoner kapak anulus insizyonu ve perikardiyum veya sentetik materyalden yapılmış transanüler yama yerleştirimi ile gerçekleştirilmektedir. Bu teknik başarılı şekilde çıkım yolu obstruksiyonunu düzeltmekte fakat pulmoner kapak yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Pulmoner yetmezliğin başlangıçta minimal olumsuz klinik sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir ve bu durum transanüler yama onarımından sonra ilk 2 dekat için geçerliliğini korumaktadır. Ancak zamanla PY şiddeti artar, kronik PY, SğV' de genişleme ve işlev bozukluğuna yol açar ve aritmi, ani ölüm ya da konjestif kalp yetersizliği gibi nedenlerle morbidite ve mortaliteyi artırır (17).

Rezidüel SğV Çıkım Yolu Darlığı: Bu durum infundibulumda, pulmoner kapak ve ana PA gövde düzeyinde, distal olarak, bifürkasyonun ötesinde ve bazen de sol ve sağ PA'ların dallarının içine doğru (ikincisi daha önceki palyatif cerrahi girişimlerden kalan sekeller nedeniyle sıklıkla görülür) oluşabilir.

Sağ Ventrikül Dilatasyonu ve İşlev Bozukluğu: Sağ ventrikül dilatasyonu genellikle uzun süredir var olan rezidüel serbest PY ve SğVÇYD nedeniyle olur. Cerrahi sırasında yapılan kas rezeksiyonları (özellikle parieto-parietal ve parieto-septal), çıkım yoluna ve VSD'ye konulan yama da erken dönemde SğV dengesini bozmakta, infundibuler bölge kontrakte olamamakta, sistolik fonksiyonlar etkilenmektedir. Ayrıca cerrahi uygulamanın geç yaşta yapılması nedeni ile yüksek basınca daha fazla maruz kalan SğV miyokardında gelişen fibrotik değişiklikler de SğV fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (18). Sağ ventrikül dilatasyonu sonucu önemli triküspit yetmezliği (TY) de oluşabilir ve bu SğV dilatasyonunu daha da artırır.

Rezidüel VSD: Rezidüel VSD hastaların % 5'inden daha azında görülür ve yeniden ameliyat ihtiyacı fazla değildir. Bu durum yamanın kısmi açılması veya operasyon

sırasında tam kapanmanın sağlanamaması nedeniyle oluşur ve nadiren aşırı SIV hacim yüklenmesine yol açabilir.

Aort Yetmezliği ile Birlikte Aort Kökü Dilatasyonu: Aort kökü dilatasyonu onarımdan sonra ileri evrelerde yetişkinlerin ~%15'inde görülür. Aortun intrinsek anomalileri (kistik mediyal nekroz) ve artmış akım (örn. pulmoner atrezili hastalarda) ile ilgilidir (19). Bu durum yaygın olarak aort yetmezliğine (AY) yol açarsa da nadiren aort diseksiyonuna yol açar.

Sol Ventrikül İşlev Bozukluğu: Onarımdan önce uzun süreli siyanoz ve/veya onarım sırasında yetersiz miyokart koruması, uzun süreli palyatif arteriyel şanta bağlı aşırı SIV hacim yüklenmesi, rezidüel VSD'ler ve/veya aort yetmezliği nedeniyle SIV işlev bozukluğu gelişebilir. Ayrıca uygunsuz bir ventriküler-ventriküler etkileşimin de sonucu olabilir (Uzun süreli ciddi PY varlığında olan ventriküller arası etkileşim gibi) (20). Housdorf ve arkadaşları, cerrahi sonrası geç dönemde SIV sistolik fonksiyonunun önemli ölçüde ameliyat öncesi hipokseminin, dolayısıyla pulmoner perfüzyonun derecesine bağlı olduğunu, bu nedenle erken dönemde yapılacak tam düzeltme ameliyatının SIV miyokardının maruz kalacağı hipoksemiye azaltarak, geç dönemde daha iyi SIV fonksiyonlarına olanak sağlayacağını ileri sürmüşlerdir (21).

Atriyal/Ventriküler Taşikardi ve Ani Kardiyak Ölüm: Bu durum ilerleyici hemodinamik sorunla ve/veya cerrahi yara dokusu oluşumu ile bağlantılıdır ve bu nedenle de uzun süreli izlemde giderek artan sıklıkta görülür. Olguların % 1-6'sında [çoğu durumda ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon nedeniyle] ani kardiyak ölüm bildirilmiştir ve bu da geç evredeki ölümlerin yaklaşık üçte biri ile yarısına denk gelmektedir (22).

Endokardit: Nadir görülür.

2.4. Geç Evredeki Cerrahi/Kateter Uygulamalı Girişimsel Tedaviler

Pulmoner kapak replasmanı ve/veya SğVÇYD'nin giderilmesi kalp yetersizliği ve/veya ileri düzeyde ventrikül işlev bozukluğu bulunmayan hastalarda düşük mortalite (<%1) oranıyla gerçekleştirilebilir (23).

Pulmoner yetmezlik onarılmış ToF hastalarında yeniden cerrahi girişim uygulanmasının en yaygın nedenidir. Pulmoner kapak replasmanının zamanlaması ve

endikasyonları halen çok net değildir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 Erişkinlerde Doğumsal Kalp Hastalıklarının Tedavisi Klavuzunda Fallot tetralojisi onarımından sonra girişim endikasyonları belirtilmiştir (7) (Tablo 2.1). Ameliyat sonrası ToF hastalarında, MRG ile SğV DSH 160 ml/m² ve SğV SSH 82 ml/m² altında olması ciddi PY durumunda PVR sonrasında SğV çaplarının normale gelebilmesi için sınır değer olarak belirlenmiştir (5). Distal PA darlığı, cerrahi girişim sırasında (intra-operatif stent uygulamasını da kapsayan), veya perkütan bir yaklaşımla düzeltilmelidir. Doku kaynaklı PVR 10-15 yıllık bir ortalama yaşam süresine sahip görünmektedir. Mekanik kapaklarla ilgili deneyim yetersizdir ve uygun antikoagülasyon konusunda kaygılar vardır. Rezidüel VSD ve/veya aort kökü dilatasyonu/aort yetmezliği de cerrahi girişim sırasında çözümlenmelidir.

Tablo 2.1. Fallot tetralojisi onarımından sonra girişim endikasyonları (7)

Endikasyonlar	Sınıf	Düzye
Şiddetli AY ile SIV işlev bozukluğu semptom veya bulguları bulunan hastalara aort kapağı replasmanı uygulanmalıdır.	I	C
Şiddetli PY ve/veya darlıklı (SğV sistolik basıncı >60 mmHg, TY hızı >3.5 m/s) semptomatik hastalara PVR uygulanmalıdır.	I	C
Şiddetli PY ve/veya PD'li asemptomatik hastalarda aşağıdaki ölçütlerden en az birinin bulunması durumunda PVR düşünülmelidir: <ul style="list-style-type: none"> • Objektif egzersiz kapasitesinde düşüş; • İlerleyici SğV dilatasyonu; • İlerleyici SğV sistolik işlev bozukluğu; • İlerleyici TY (en azından orta düzeyde); • SğVÇYD ile birlikte SğV sistolik basıncı >80 mmHg (TY hızı >4.3 m/s) • Sürekli atriyal/ventriküler aritmiler. 	IIa	C
Rezidüel VSD ve aşırı SIV hacim yüklenmesi olan hastalarda veya hasta pulmoner kapak operasyonu geçirecekse VSD'nin kapatılması düşünülmelidir.	IIa	C

AY = Aort Yetmezliği; SIV = Sol Ventrikül; PY = Pulmoner Yetersizlik; PD = Pulmoner Darlık; PVR = Pulmoner Kapak Replasmanı; SğV = Sağ Ventrikül; SğVÇYD = Sağ Ventrikül Çıkım Yolu Darlığı; TY = Triküspid Yetmezliği.

Pulmoner kapak replasmanının dilate SğV üzerine etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Hazekamp ve Vliegen (24, 25) SğV diyastol ve sistol sonu hacimlerinin anlamlı olarak azaldığını, ancak SğV EF'sinin değişmediğini belirtirken, Therrien (17) PVR sonrası hiçbir bulgunun gerilemediğini, eğer PVR yapılacaksa SğV fonksiyonları bozulmadan yapılması gerektiğini ileri sürmüştür. Warner (26) ise M-mod ekokardiyografi kullanarak SğV diyastol sonu çapının vücut alanı indeksine oranının önemli ölçüde küçüldüğünü göstermiştir.

2.5. Fallot Tetralojisinde Ekokardiyografi ile Değerlendirme

Ekokardiyografi ToF hastalarında gerek onarım öncesi gerekse onarım sonrası kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Fallot tetralojisi tanısının konması, cerrahi girişim seçeneklerinin tespiti ve postoperatif tamir yeterliliğini değerlendirmekte çok kıymetlidir. Ekokardiyografi ile sağ atriyum (SğA), SğV, SğVÇY, pulmoner arterler, atriyal ve ventriküler septum güvenilir olarak değerlendirilebilir (27). Ek olarak SğV ve PA basınçları değerlendirilir. Uzun dönem prognoz hakkında önemli çıkarımlar sağlayan SğV dilatasyonu ve işlevi, SğVÇYD ve PY derecesi değerlendirilebilir. Bu şekilde cerrahi düzeltme yapılmış hastalardaki yeniden cerrahi gereksinimi de değerlendirilmiş olur (17).

Sağ ventrikülün sternumun hemen arkasında sol ventrikülü saran anatomik yerleşimi ve karmaşık şekli (frontal planda üçgenimsi ve apikal planda yarım ay şekli), SğV'ün farklı anatomik bölgelerinin farklı ekokardiyografik pencerelerden (parasternal uzun ve kısa aks, SğV giriş yolu, apikal 4 boşluk (4B) ve subkostal) değerlendirilmesini zorunlu kılar. Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin normal referans değerleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bildirilmiştir (28), bu değerler Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

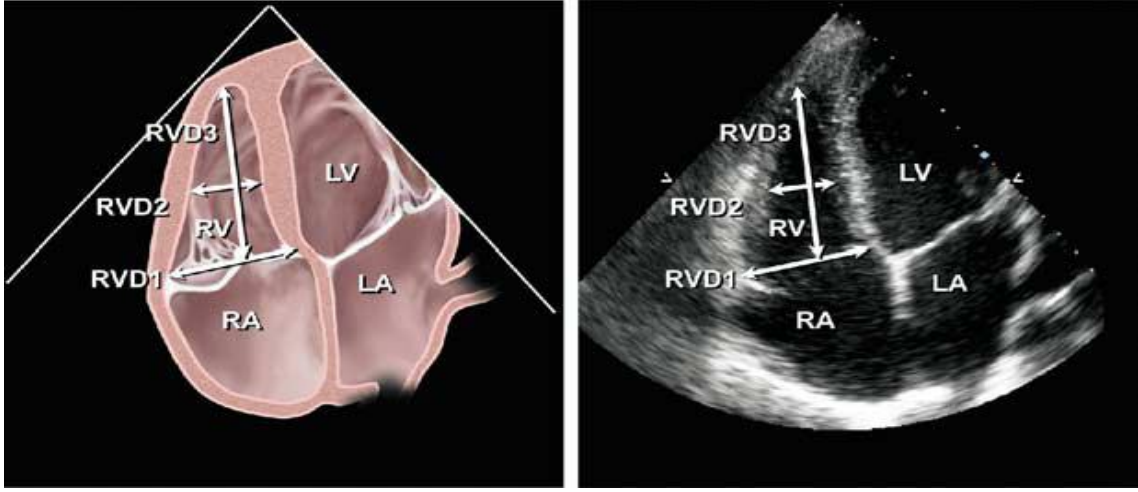
Tablo 2.2. Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin referans sınır değerleri

	Normal dışı değerler
Sağ ventrikül bazal çap (cm)	>4,2
Sağ ventrikül mid-kaviter çap (cm)	>3,5
Sağ ventrikül uzunlamasına çapı (cm)	>8,6
Sağ ventrikül subkostal duvar kalınlığı (cm)	>0,5
Sağ ventrikül çıkım yolu parasternal uzun aks proksimal çap (cm)	>3,3
Sağ ventrikül çıkım yolu parasternal kısa aks distal çap (cm)	>2,7
Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi (cm)	<1,6
Doku Doppler S dalga hızı (cm/sn)	<10
Fraksiyonel alan değişimi (%)	<35
Üç boyutlu diyastol sonu hacim (ml/m ²)	>89
Üç boyutlu sistol sonu hacim (ml/m ²)	>45
Üç boyutlu ejeksiyon fraksiyonu (%)	<44
Pulse Doppler miyokart performans indeksi	>0,40
Doku Doppler miyokart performans indeksi	>0,55

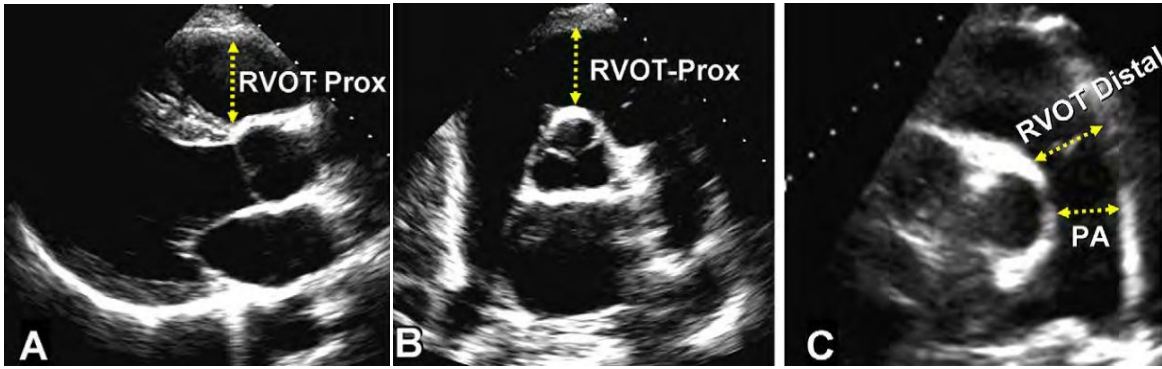
2.5.1. İki Boyutlu Ekokardiyografi

Sağ ventrikülün nitel olarak değerlendirilmesi ile SğV büyüklüğü hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Klasik bir bilgi olarak, 4B görüntüsünde tabanı triküspit anülüs düzlemi olan SğV'nin, sol ventrikülün uzun eksen uzunluğunun 2/3'ünü geçmemesi gerekir (29).

Diyastol sonunda sağ ventriküle odaklanmış apikal 4B görüntüde; triküspit anülüs hemen üzerinden septum ile SğV serbest duvarı arası (bazal çap), mid-septum ile mid-serbest duvar arası (mid kaviter çap) ve triküspit anülüs düzeyi ile apeks arasından (longitudinal çap) ölçüm yapılır (Şekil 2.1). Bazal çapın >42 mm, mid-kaviter çapın>35 mm, longitudinal çapın >86 mm olması, SğV dilatasyonunu gösterir. Sağ ventrikül çıkım yolu, parasternal kısa eksen de aortik kapak düzeyinden (proksimal) ve pulmoner kapak düzeyinden (distal) değerlendirilir. Pulmoner arter çapları da bu pencereden ölçülmektedir (Şekil 2.2). Parasternal uzun aks görüntüde ya da subkostal pencereden iki boyutlu ekokardiyografi veya M mod görüntüleme ile SğV duvar kalınlığının 5 mm'yi aşması SğV hipertrofisi olarak değerlendirilmektedir (28).



Şekil 2.1. Apikal 4B görüntüde sağ ventrikül bazal (RVD1), mid-kaviter (RVD2) ve longitudinal (RVD3) çaplarının ölçümü



Şekil 2.2 SğV çıkım yolu proksimal çapının parasternal uzun aks (A) ve parasternal kısa aks (B) görüntüde ölçümü. C:SğV çıkım yolu distal çapının ve pulmoner arter çapının ölçümü

İki boyutlu (2B) EKO ile hacim ve EF belirlemede; disklerin toplanması (biplan Simpson) ve uzunluk-alan (ellipsoidal shell) hesaplamaları gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerle ölçülen SğV hacimlerinin kardiyak MRG ile ölçülen değerlerle korelasyonu zayıftır (30).

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri SğV FAD' dır. Apikal 4B görüntüden elde edilen diyastol sonu alan (DSA) ve sistol sonu alanları (SSA) üzerinden aşağıdaki formüle göre belirlenir:

$$FAD (\%) = \frac{DSA - SSA}{DSA} \times 100$$

Fraksiyonel alan değişiminin $> \%35$ saptanması normal SđV sistolik işlevini yansıtır (28). Yapılan çalışmalarda SđV FAD, MRG ile ölçülen değerler ile korele bulunmuştur (30, 31).

2.5.2. M-Mod Ekokardiyografi

Sağ ventrikülün sistolik işlevini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesinin (Tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) ölçümüdür. Sağ ventrikül hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun ekseninde anüler düzlem ile apeks arasında meydana gelen triküspit anülüs hareketinin global SđV fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine dayanan bu ölçümün, SđV EF ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir (32).

2.5.3. Konvansiyonel Doppler Görüntüleme

Triküspid kapak yetmezlik akım hızının devamlı akım (continuous wave-CW) Doppler inceleme ile saptanması yoluyla SđV sistolik basıncı ve/veya sistolik PA basıncı tahmin edilebilir. $4V^2$ (V: Triküspid yetmezlik akım hızı) formülü kullanılarak sağ atriyum ile SđV arasındaki basınç farkı hesaplanır. Tahmini sağ atriyum basıncının eklenmesi ile SđV sistolik basıncı elde edilmiş olunur. Pulmoner kapakta darlık olmadığı durumlarda sistolik PA basıncı SđV sistolik basıncına eşittir.

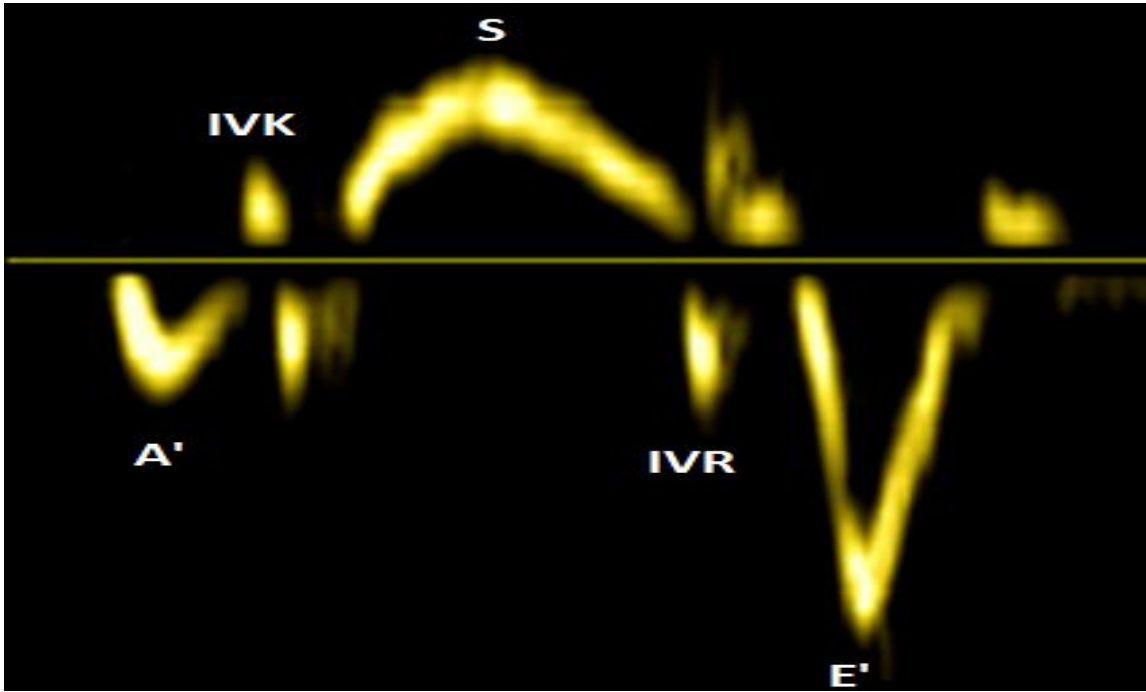
Sağ ventrikül diyastolik doluş parametrelerini elde etmek için triküspit kapak kesintili akım (pulsed wave-PW) Doppler trasesinden erken hızlı doluş dalga (E) hızı, deselerasyon zamanı (DZ) ve atriyal kontraksiyon dalga (A) hızı ölçülebilir, MPI hesaplanabilir. MPI'nin >0.40 olması SđV işlev bozukluğunu gösterir.

Darlık olan bölgenin değerlendirilmesinde renkli Doppler inceleme ile türbülant akım görüntülenmesi genellikle yardımcıdır. Doppler inceleme ile, rezidü stenoz varlığı, pulmoner yetmezlik derecesi değerlendirilir. Onarım sonrası yama kenarlarından olan rezidü şantlar da renkli Doppler inceleme ile saptanabilir.

2.5.4. Doku Doppler Görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme tüm kardiyak siklus boyunca miyokardın hareket hızının ölçülmesi ile sistolik ve diyastolik işlevlerin sayısal olarak değerlendirilmesine izin

verir. Sağ ventrikül serbest duvar bazal segmentine ait DD, longitudinal planda, apikal 4B kesitinde kardiyak siklus süresince triküspit anulüsünün yaklaşık 1 cm apikalinden PW Doppler ile elde edilir. Tipik olarak pik izovolümetrik kontraksiyon dalgası, pik sistolik dalga (S), pik izovolümetrik gevşeme dalgası, pik erken diyastolik dalga (E'), pik geç diyastolik (atriyal) dalga (A') olmak üzere 5 temel dalga; ve diyastol bitiminden aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen zaman aralığı olan izovolümetrik kasılma süresi, aort ve pulmoner kapağın açılması ve kapanması arasında geçen, kanın aortaya ve pulmoner artere pompalandığı sistolik ejeksiyon süresi, aort ve pulmoner kapağın kapanmasından mitral ve triküspit kapak açılımına kadar geçen zaman aralığı olan izovolümetrik gevşeme süresi olmak üzere 3 zaman aralığı izlenir. (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Doku Doppler ile elde edilen dalgalar. (IVK: pik izovolümetrik kontraksiyon dalgası, S: pik sistolik dalga, IVG: pik izovolümetrik gevşeme dalgası E': pik erken diyastolik dalga, A': pik geç diyastolik (atriyal) dalga)

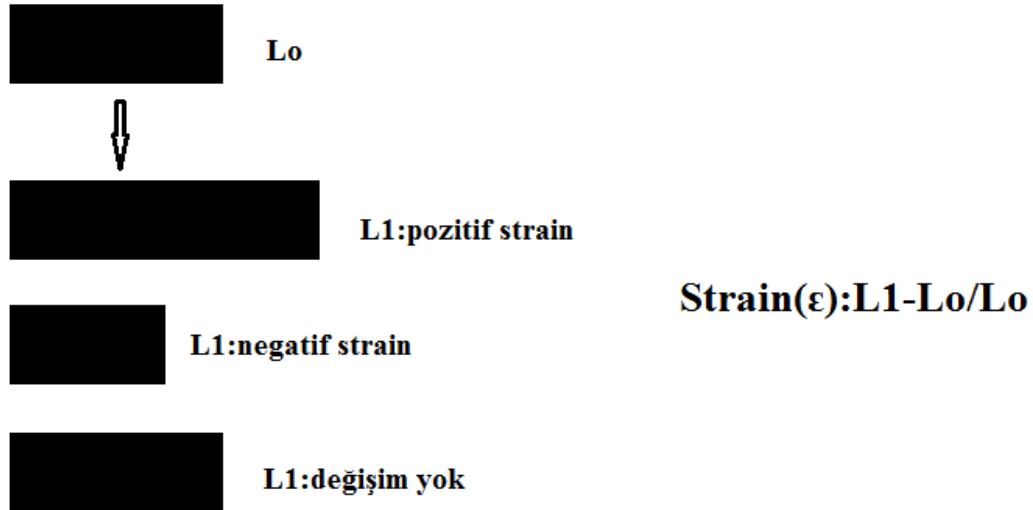
Triküspid anulüs sistolik (S), hızı SğV sistolik işlevinin bir göstergesidir. Radyonüklid ventrikülografi kullanılarak ölçülen SğV EF ile S dalgası hızı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sistolik anüler hızın 11.5 cm/sn nin altında olması % 90 duyarlılık, % 85 özgüllükle SğV EF'sinin % 50'nin altında olduğunu gösterir (33).

Sağ ventrikülün global işlevini gösteren MPI izovolümetrik gevşeme zamanı ile izovolümetrik kasılma zamanı toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile elde

edilir. Doku Doppler yöntemiyle elde edilen bu değerin >0.55 olması SğV sistolik işlev bozukluğunu gösterir (28).

2.5.5. *Strain* Görüntüleme

Strain (S veya epsilon, ϵ) bir nesnenin uygulanan bir güç ya da stres sonrası ilk şekline göre ne kadar deforme olduğunun ölçüsüdür. Nesnenin boyutundaki değişimin (L-Lo) başlangıç boyuna (Lo) bölünmesi ile hesaplanır. Fraksiyonel veya yüzde değişim olarak ifade edilir ve uzama veya kalınlaşma (pozitif *strain*) ya da kısalma veya sıkışma (negatif *strain*) ile ifade edilir (Şekil 2.4). Miyokardiyal deformasyon liflerin kasılmasının sonucu olduğu için, *strain* miyokardın kontraktil işlevinin ölçüsüdür (34, 35).



Şekil 2.4. *Strain* hesaplanmasının şematik gösterimi. **Lo:** başlangıç uzunluk, **L1:** deformasyon sonrası anlık uzunluk

Sağ ventrikülün kompleks geometrisi, bölgesel heterojenitesi SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde *strain* ölçümünü değerli kılmıştır. Sağ ventrikül longitudinal bölgesel *strain* değerleri lateral duvarın bazal, mid ve apikal olmak üzere üç segmente ayrılması ile incelenir. Ayrıca SğV serbest duvar ve interventriküler septum *strain* değerlerinin ortalaması ile global *strain* değeri elde edilir. 54 sağlıklı bireye ait (ortalama yaş:59; 26 erkek) elde edilen SğV'e ait strain değerleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir (36). Longitudinal SğV serbest duvar *strain* değerleri SIV lateral duvar *strain* değerlerinden yüksektir.

Tablo 2.3. Sağlıklı bireylerde apikal 4B kesitinden elde edilen pik sistolik strain değerleri

Pik sistolik strain, (%)	SğV lateral duvar	SIV lateral duvar
Bazal	31±13	21±8
Mid	28±11	16±6
Apikal	34±10	15±5

Sağ ventrikül atım hacmi indeksinin hangi ekokardiyografik parametreler ile korele olduğunun araştırıldığı bir çalışmada, apikal 4B kesitinden M-mod ile ölçülen triküspit anülüs yer değiştirme mesafesi ve sistolik *strain*in SğV atım hacmi indeksinin en iyi göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre normal SğV sistolik işlevini tanımlamada SğV atım hacmi indeksi ≥ 30 ml/m² kabul edilirse, triküspit anülüs yer değiştirme mesafesinin 15 mm'nin altında olması %100 duyarlılık ve %41 özgüllük ile; SğV sistolik strainin %20'nin altında olması ise %91 duyarlılık ve %63 özgüllük ile SğV işlev bozukluğunu göstermektedir (37). Ciddi pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *strain* ve *strain rate* (SR), SIV'de korunurken SğV'de midapikal segmentte daha fazla olmak üzere anlamlı olarak azalmış ve midapikal SğV *strain* ve SR pulmoner arter basıncı ile ilişkili bulunmuştur (38). Vitarelli ve ark 39 kronik obstruktif akciğer hastasında SR'in SğV EF, pulmoner hastalık derecesi ve tedaviye yanıt ile ilişkili olduğunu göstermişler ve SğV serbest duvarında %25 *strain*, -4 s⁻¹ SR değerlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük ile SğV EF'sinin % 50'nin altında ve üzerinde olanları ayırt ettiğini göstermişlerdir (39).

2.5.6 Üç Boyutlu Ekokardiyografi

Üç boyutlu (3B) ekokardiyografi, kardiyovasküler görüntülemeye büyük yenilik sunmaktadır. Bilgisayar ve transducer teknolojisindeki gelişmeler, gerçek zamanlı 3B görüntü elde edilmesine ve kardiyak yapıların şekil ve boyutlarının, uzaysal ilişkilerini değerlendirmeye olanak sağlamıştır.

Günümüzde 3B görüntülemeye dikdörtgen bir dizilimde 2000-3000 görüntüleme elementinden oluşan yeni nesil matris probalar kullanılmaktadır. Teorik olarak böylelikle tam bir piramidal bilgi diziliminin toplanabilmesi mümkündür (40).

İki boyutlu olarak hesap yapabilmek için birkaç farklı açıdan görüntü almak ve formüller kullanmak mecburiyeti vardır. Üç boyutlu hacim hesaplamasında ise tüm kalp yapısı orijinal haliyle dikkate alınır ve herhangi bir geometrik varsayım gerekmez (41).

İki boyutlu EKO'da hacimleri olduğundan daha küçük hesaplama problemi, 3B EKO'da daha azdır (42). 3B EKO diyastol sonu hacim, sistol sonu hacim ve EF ölçümlerini yüksek güvenilirlikle sağlar; bölgesel SIV duvar hareketi ve sistolik senkronizasyon bozukluğu doğrulukla değerlendirilir (43). Ayrıca 3B EKO, kalp kapaklarının gerçeğe yakın görüntülenmesine, yetmezlik ve şant akımlarının renkli Doppler ile görüntülenmesine olanak sağlar (44).

Üç boyutlu EKO, SğV hacim ve işlevinin rakamsal değerlendirmesi için çok uygundur. Birçok düzlem kullanılarak SğV alanının planimetresi uygulanır. Bu alanlardan atım hacmi ve EF değerlendirmek mümkündür. Niemann ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada SğV, 3B EKO ve MRG ile değerlendirilmiştir. İki teknik arasında hacim ve EF arasında yakın ilişki izlenmiştir (6).

2.6 Galektin-3

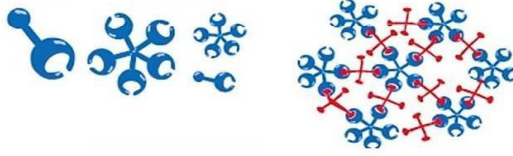
2.6.1 Molekül Yapısı ve İşlevleri

Galektinler, homolog aminoasit tekrarı ve 'homolog karbonhidrat tanıma alanı (CRD)' içeren, β -galaktozid bağlayan, oligosakkaritlere afinitesi olan lektinlerdir (45). Memelilerde, 15 ayrı galektin bulunmaktadır. Prototip galektinler (Galektin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 ve -15) sadece bir CRD ye sahiptir. *Tandem-repeat-type* galektinler (Galektin-4, -6, -8, -9 ve -12) tek polipeptid zinciri üzerinde iki homolog CRD içerirler ve bunlar 70 aminoasite kadar ulaşan bağlayıcı tarafından ayrılmıştır (46). Galektin-3, 29-35 kDa ağırlığında orta boyutlu kimerik yapıda bir proteindir. Yaklaşık 120 amino asitlik lektin olmayan bir N-terminal bölgesi içermekte olup, bir C-terminal karbonhidrat tanıma bölgesine bağlanmaktadır (46-49). C-terminal bölge lektin aktivitesinden sorumlu iken, N terminal bölge galektin-3' ün tüm biyolojik aktivitelerinden sorumludur (50, 51). Galektin ailesinin üyeleri Şekil 2.5'de gösterilmiştir.

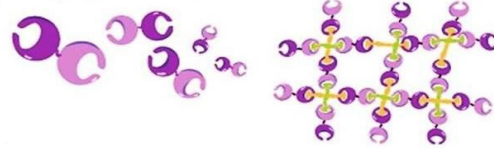
Prototip Galektinler (Galektin-1-2-5-7-10-11-13-14-15)



Kimera tip Galektin-3



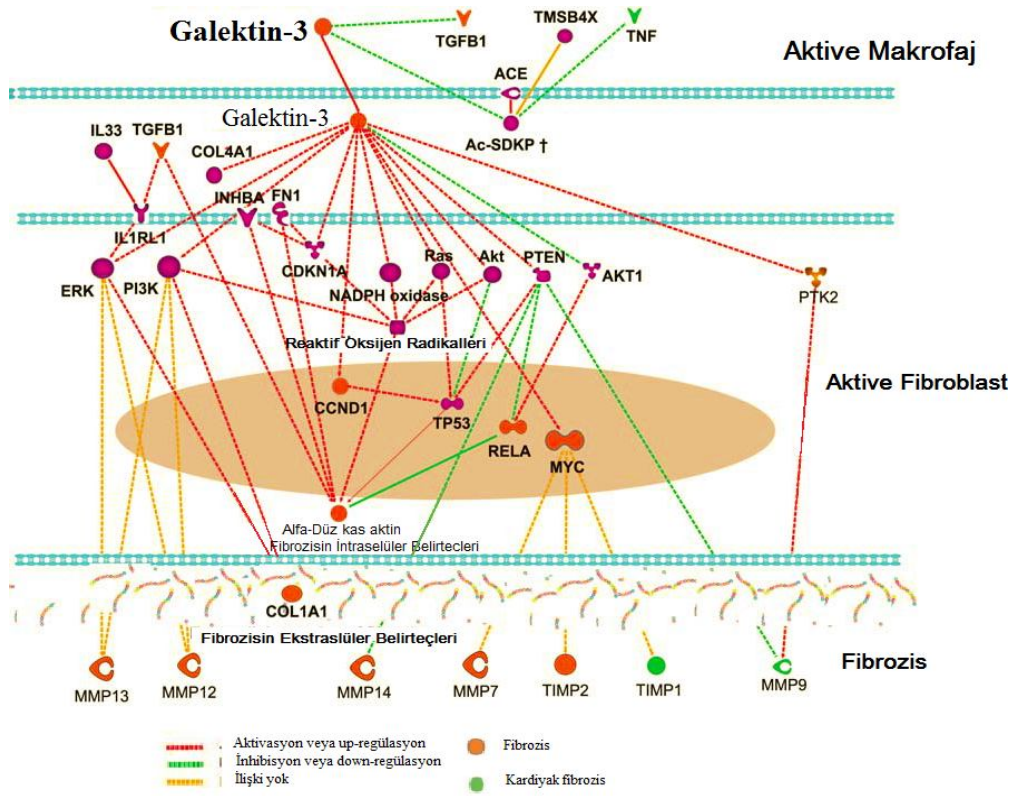
Tandem-repeat-type-galektinler (Galektin-4-6-8-9 ve 12)



Şekil 2.5. Galektin ailesinin üyeleri (46)

Galektin-3 intrasellüler glikoproteinler, hücre yüzeyi molekülleri ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşim kuran bir lektindir. Erişkinlerde galektin-3 yaygın olarak eksprese edilmektedir. Böbrekler, karaciğer, eklemler ve kalp gibi çeşitli dokulardan ve timik stromal hücreler aktive olmuş B ve T hücreler, inflamatuvar makrofajlar monosit ve epitelial hücreler gibi değişik tipte hücrelerden sentezlenmektedir (52).

Galektin-3, galektin protein ailesinin en yaygın çalışılan üyesidir. Galektin-3'ün en iyi karakterize edilmiş etkileri artmış fibrozis olayındaki rolüdür. Galektin-3 fibrogenezden sorumlu olan fibroblastların aktivasyonundan sorumludur. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı bağlantının tanısal ve terapötik sonuçları söz konusu olabilmektedir. Hasar bölgesinde galektin-3 ekstrasellüler boşluğa salınmaktadır. Bu da istirahat halindeki fibroblastları matriks üreten fibroblastlar olacak şekilde aktive etmektedir. Galektin-3, tip 1 kollajen gibi yeni matriks elemanlarının sentezini ve bir dizi doku inhibitör metalloproteinazlar ve matriks metalloproteinazlar yoluyla ekstrasellüler matriksin degradasyonunu etkilemektedir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Galectin-3'ün fibrozisteki rolü

2.6.2 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Galectin-3 normal fagositik aktivite için gereklidir. Hipertrofik kalpte, aktif miyokardit süresince aktive makrofaj infiltrasyonu ve bu makrofajlarda lokalize olmuş galectin-3 saptanmıştır ve bu durum galectin-3'ün makrofaj migrasyonunda rol aldığını düşündürmektedir (9, 53-55). İnsan kalbi, rat ve fare miyosit hücrelerinde galectin-3 düzeyi düşüken miyositlerde fibrozis ve sonuçta KY gelişimi ile birlikte galectin-3 seviyesinin hızla ve belirgin biçimde yükseldiği gösterilmiştir (53, 54, 56, 57). Rekombinan galectin-3'ün dışarıdan verildiği ratlarda kardiyak fibroblastlarda proliferasyonun ve sonuçta kollajen üretiminin arttığı izlenmiştir (53). Hipertrofik kalpte galectin-3 bağlanma bölgeleri proliferatif fibroblastların çekirdekleri etrafında yerleşmişken, proliferasyona uğramayan hücrelerin sitoplazmasında minimal bağlanma bölgesi izlenmiştir (53).

Liu ve arkadaşları galectin-3 infüzyonunun antifibrotik ajanlarla nötralize edilen miyokard fibrozisine yol açtığını göstermişlerdir (58). Hipertrofik kalpte yüksek seviyede izlenmesi, fibrozise yola açması nedeniyle, galectin-3 özellikle kalp yetmezliğinde prognoz belirteci olarak araştırılmıştır. Stabil kronik KY olan 240 hastanın ortalama 3.4 yıl

boyunca takip edildiği çalışmada plazma galektin-3 seviyeleri çalışmanın sonlanım noktası ile ilişkili bulunmuştur (59). Plazma galektin-3 seviyesinin yüksek olması kalp yetmezliği hastalarında 60 günlük mortalite ve tekrarlayan atakların bağımsız bir göstergesi olarak rapor edilmiştir (60). Rudolf ve arkadaşları plazma galektin-3 düzeylerinin korunmuş EF’li KY hastalarında prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir (61).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mart 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne başvuran çocukluk çağında ToF için tam düzeltme ameliyatı yapılmış, en az orta derecede PY'ı olan veya ciddi PY nedeniyle PVR uygulanmış olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden benzer olan Kardiyoloji Polikliniği'nde yapılan incelemesinde yapısal kalp hastalığı saptanmayan hastalar alındı. Çalışma grubu; 42'si opere ToF hastası, 31'i kontrol olmak üzere toplam 73 kişiden oluşmaktaydı. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KA 14/128 proje numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Bu çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibi belirtilmiştir:

- Tam düzeltme ameliyatı sonrası rezidü ventriküler septal defekti olan hastalar
- Orta derece veya üzerinde mitral veya aort kapak yetersizliği olan hastalar
- Orta derece veya üzerinde mitral veya aort darlığı olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Bilinen malignite öyküsü olan hastalar
- İleri ekokardiyografi analizleri için yeterli görüntü kalitesi elde edilemeyen hastalar
- Galektin-3 düzeyini yükseltecek diğer hastalıkların bulunması (kollajen doku hastalıkları, polikistik over sendromu, tiroid kanseri, hipertiroidi, hipotiroidi...)

Bütün hastaların anamnezleri alındı, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel sınıfları belirlendi. Boy ve kilo ölçümleri yapıp kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ekokardiyografi incelemesi ile aynı gün hastaların elektrokardiyogramları (EKG) çekildi, QRS süreleri ölçülerek kayıt edildi. Her hastaya transtorasik EKO uygulandı. Eş zamanlı olarak galektin-3 ölçümü için kan örneği alındı. Ayrıca hasta grubunda son 6 ay içerisinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmış olanlar ile kardiyak MRG uygulanmış hastalar belirlendi. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen SğV sistolik basınçları ve kardiyak MRG ile elde edilen SğV DSH, SğV SSH ve EF kaydedildi.

3.1. ELISA Yöntemi ile Galektin-3 Ölçümü

Hastalardan EKO tetkikinin yapıldığı gün antekubital venden yaklaşık 5 ml venöz kan örneği alınarak biyokimya tüpüne aktarıldı. Örnekler biyokimya laboratuvarında 3500 rpm devir ile 10 dk santrifüj edildikten sonra serum kısımları plastik pipet ile cam tüplere aktarıldı. Tüm örnekler daha sonra çalışılmak üzere doku laboratuvarında -80 °C’de dondurularak saklandı. Hasta randomizasyonu bittikten sonra tüm örnekler eBioscience firmasından temin edilen Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2TE kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

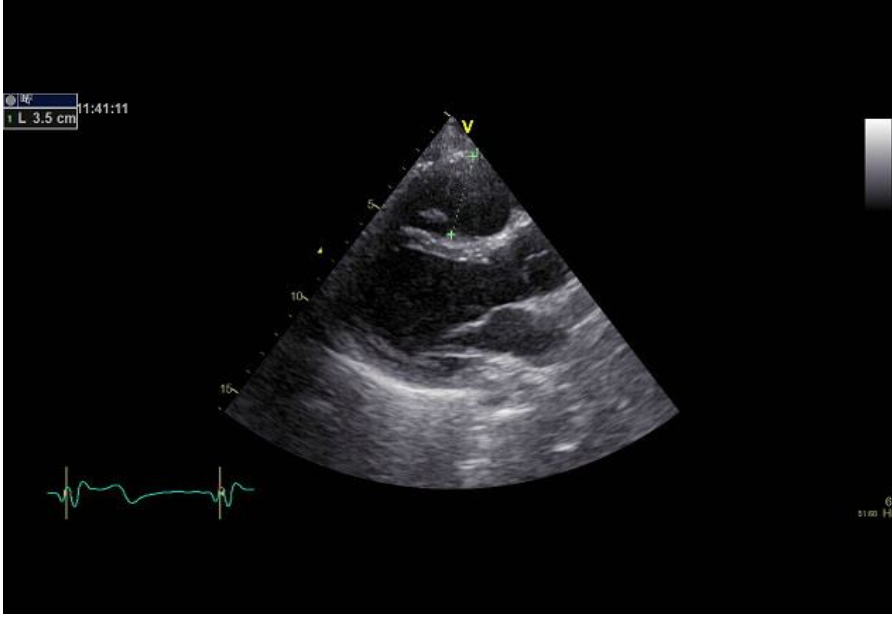
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara sol lateral dekübitis pozisyonunda iken General Electric Vivid E9 ultrason sistemi (Horten, Norway) ile 1,5-4,6 MHz transdüser kullanılarak 2B ve Doppler EKO; ayrıca ‘3D/4D Volume cardiovascular ultrasound technology; imaging acquisition’ probu kullanılarak 3B SğV görüntülemesi yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’nin klavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyuldu. Parasternal uzun ve kısa aks, apikal 2 boşluk ve 4B görüntüleri elde edildi. İki boyutlu ölçümlerin yanında, CW ve PW Doppler örnekleri, M mod ölçümleri, renkli Doppler incelemeleri ve doku Doppler parametreleri elde edildi. Benek takibi yöntemiyle *strain* analizi için 2B görüntüler ve 3B SğV analizi için 3B görüntüler ayrı bir çalışma birimine aktarıldı.

3.2.1. İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Değerlendirme

Parasternal uzun aks görüntü kullanılarak diyastol sonunda SğVÇY proksimal çapı ölçüldü (Şekil 3.1).

Sağ ventriküle odaklanmış apikal 4B pencereden, diyastol sonunda triküspit kapak seviyesinin hemen üzerinden septum ile SğV serbest duvarı arası bazal çap ölçümü yapıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.1. SğV çıkım yolu proksimal çap ölçümü (parasternal uzun aks görüntü)

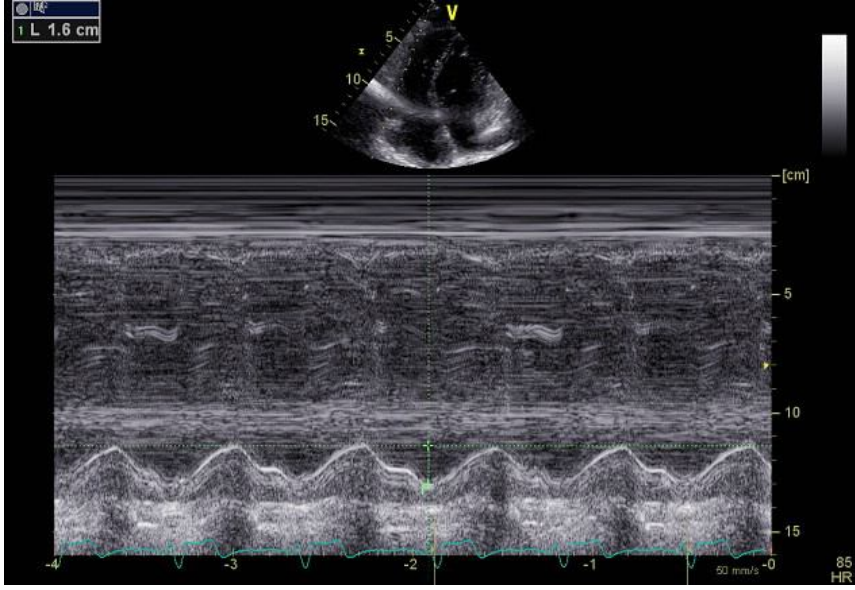


Şekil 3.2. SğV bazal çap ölçümü (apikal 4B görüntü)

Apikal 4B görüntüde SğV DSA ve SSA ölçülerek SğV FAD hesaplandı.

$$FAD (\%) = \frac{DSA - SSA}{DSA} \times 100$$

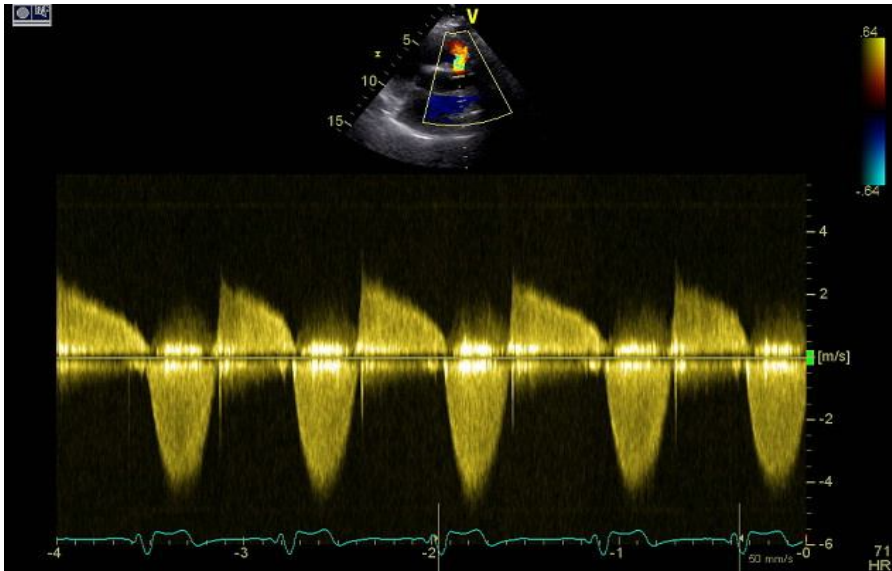
Apikal 4B pencereden triküspit yan anülüsü üzerine yerleştirilen M-mod ile elde edilen traseden sistolde anülüsün apikale doğru hareket ettiği mesafe olan TAPSE ölçümü yapıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. M-mod görüntüleme ile TAPSE ölçümü

3.2.2. Doppler Ekokardiyografi Ölçümleri

Parasternal kısa aks görüntüde pulmoner kapak hizasına konulan CW Doppler akım ile pulmoner kapak akım hızı ve tepe gradient ölçümü yapıldı (Şekil 3.4).



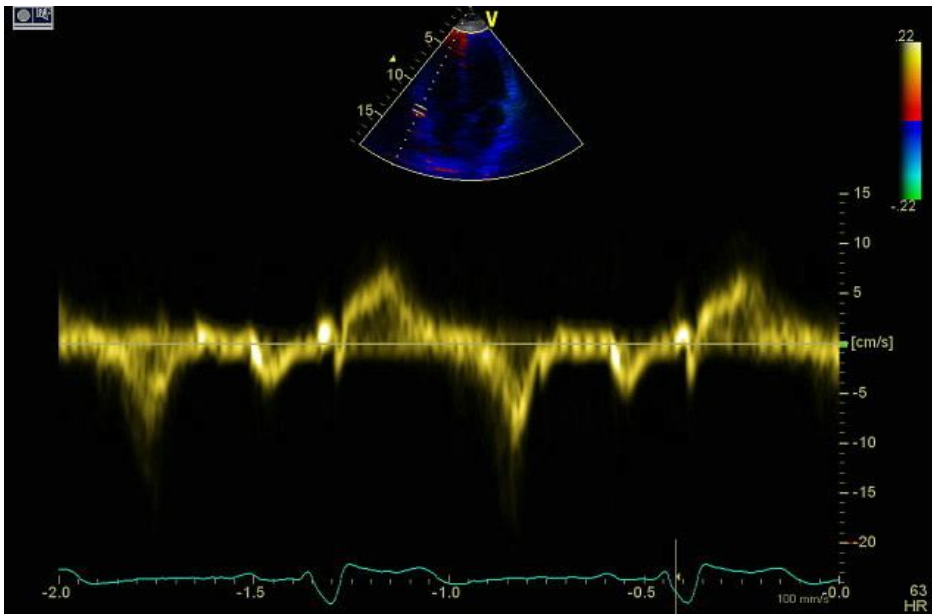
Şekil 3.4. Pulmoner kapak maximum gradient ölçümü ve PY değerlendirilmesi

Pulmoner yetmezliğin şiddetinin belirlenmesinde Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine uyuldu. Diğer kapak yetersizliklerinin derecelendirilmesinin aksine PY şiddetini belirlemede net kantitatif kriterler bulunmamaktadır. Bu amaçla renkli

Doppler ile PY jet akımının pulmoner çıkım yolu içerisindeki genişliği, CW Doppler ile elde edilen PY jetinin yoğunluğu, deselerasyon hızı ve sağ ventrikül genişliği parametreleri dikkate alınarak, PY şiddeti hafif, orta veya ciddi olarak derecelendirildi.

3.2.3 Doku Doppler Görüntüleme

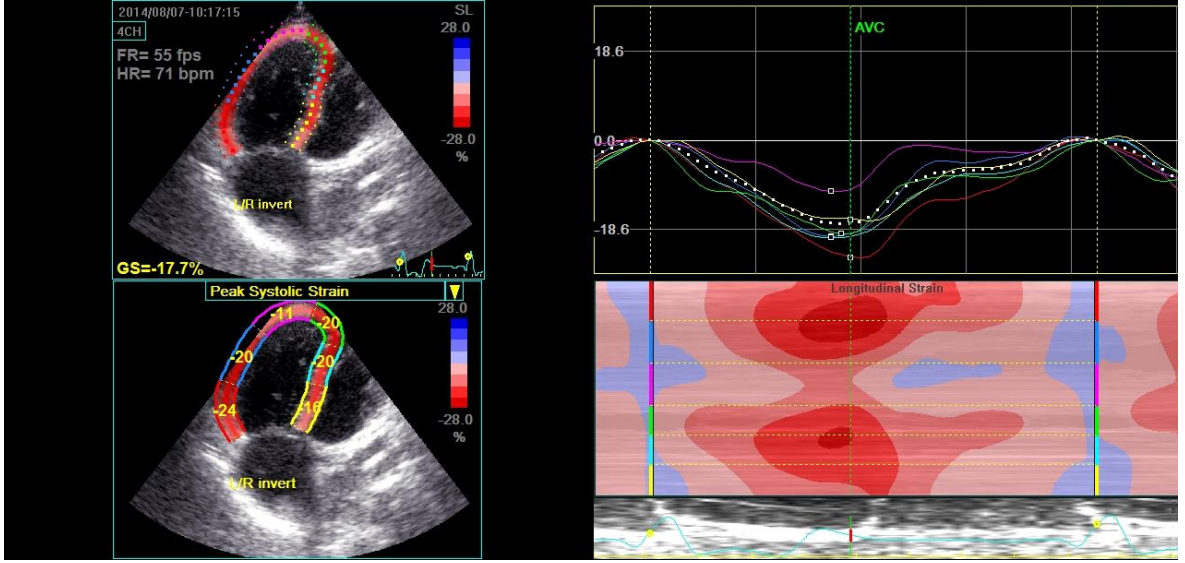
Sağ ventrikül serbest duvar bazal segmentine ait DD parametreleri, apikal 4B görüntüde örneklem hacminin triküspit anulüsünün yaklaşık 1 cm apikaline yerleştirilmesi ile, kesintili akım Doppler yöntemiyle elde edildi. Sistolde (S), erken ve geç diyastolde (E' ve A') anulüs hareket hızları ölçüldü (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Triküspit anulüs doku Doppler görüntülemesi

3.2.4. Strain Analizi

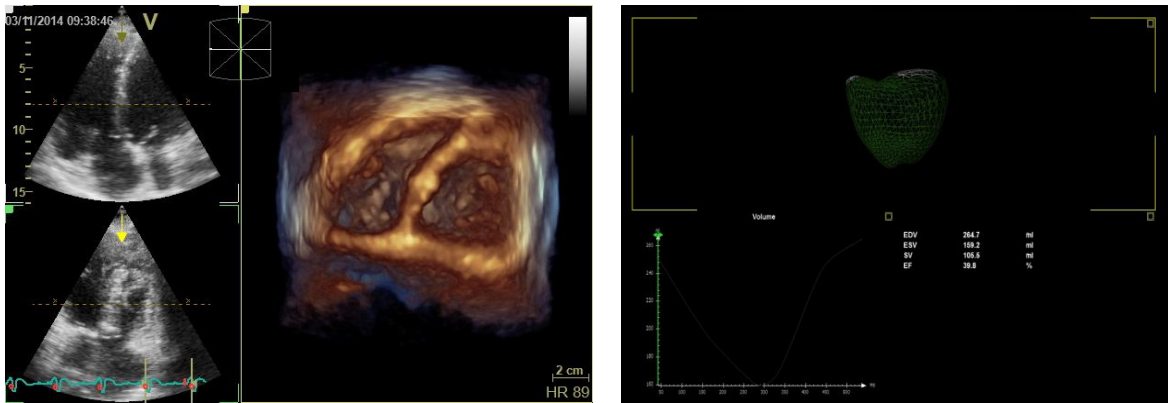
Sağ ventrikül *strain* analizi, ayrı bir bilgisayar üzerinde, apikal 4B görüntüden SğV endokart sınırının manuel olarak çizilmesi ile benek takibi esasına göre EchoPAC analiz paketi (General Electric, Horten, Norway) kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda SğV serbest duvarı bazal, mid, apikal ve İVS bazal, mid ve apikal pik sistolik *strain* değerleri ve bu değerlerin ortalaması olan global *strain* değeri hesaplandı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. SğV Strain ölçümü GS: Global strain

3.2.5. Üç Boyutlu Ekokardiyografi

Vivid E9 cihazı ve ‘3D/4D Volume cardiovascular ultrasound technology; imaging acquisition’ probu kullanılarak sağ ventriküle odaklanmış apikal 4B pencereden, ekspiryum sonunda nefes tutturularak çok kesitli görüntüler elde edildi. Elde edilen görüntüler ayrı bir çalışma istasyonuna aktarılarak, TomTec yazılımı (TomTec Imaging Systems, Germany) kullanılarak, SğV hacim analizleri yapıldı. Öncelikli olarak triküspit kapak, mitral kapak ve SIV apeksi olmak üzere 3 referans noktası belirlendi. Ardından transvers, koronal ve sagittal düzlemlerde ayrı ayrı SğV diyastol sonu ve sistol sonu endokart sınırları belirlendi. Ortaya çıkan yanlış sınır çizimleri manuel olarak düzeltildi. Analiz programı aracılığıyla SğV DSH, SSH ve EF değerleri elde edildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Üç Boyutlu SğV hacim ve EF ölçümü

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Statistics 17.0 ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, en düşük – en yüksek değer; kategorik değişkenler için vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Grupların bazal değerlerinin karşılaştırılması için bağımsız gruplar t-testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ikiden fazla sayıda bağımsız gruplar ANOVA testi ile karşılaştırıldı. ANOVA testi yapılan grupların ikili karşılaştırmalarında post-hoc Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. Üç boyutlu EKO ile SğV EF değerini bağımsız olarak tahmin etmede kullanılacak eko parametrelerini belirlemede lineer regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya Mart 2014- Mayıs 2015 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvurmuş 42 hasta ve 31 sağlıklı birey olmak üzere toplam 73 kişi alındı. Çalışmaya alınan bireylerin cinsiyet dağılımlarında anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda yaş ortalaması 22.3 ± 4.2 yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması 22.9 ± 2.5 yıl idi ($p=0.4$). Hasta ve kontrol grubunun boy, kilo ve VKİ arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1). Çalışmaya alınan tüm bireyler NYHA fonksiyonel sınıf 1-2 hastalardan oluşmaktaydı. Tüm bireylerin çekilen EKG' leri sinüs ritmindeyken, hastaların ortalama QRS süresi 155.1 ± 86.1 msn, kontrol grubundaki bireylerin ortalama QRS süresi 86.1 ± 4.1 msn olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p \leq 0.001$). Opere ToF grubundaki hastaların 29 tanesine daha önce ciddi PY nedeniyle PVR uygulanmıştı, tüm protez kapaklar biyolojik kapaktı. Pulmoner kapak replasmanı yapılmamış olan 13 hastada orta ve ciddi derecede PY vardı. Kontrol grubundaki bireyler herhangi bir medikal tedavi almazken, hasta grubundaki 14 hasta anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 3 hasta vitamin K antagonisti, 22 hasta asetil salisilik asit, 7 hasta da beta bloker kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1' de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Kontrol (n=31)	Hasta (n=42)	P değeri
Yaş (yıl)	22.9 ± 2.5	22.3 ± 4.2	0.479
Cinsiyet (Erkek) n (%)	13 (41.9)	27 (64.3)	0.095
Boy (cm)	170.5 ± 9.5	168.8 ± 10.2	0.471
Kilo (kg)	68.1 ± 13.7	69.0 ± 15.7	0.801
VKİ (kg/m ²)	23.2 ± 3.6	24.0 ± 4.2	0.452
QRS süresi (msn)	86.1 ± 4.1	155.1 ± 19.8	<0.001
İlaçlar			
ADEi, n (%)	-	14 (19.2)	<0.001
ASA, n (%)	-	22 (30.1)	<0.001
VKA, n (%)	-	3 (4.1)	0.257
Beta bloker n (%)	-	7 (9.6)	0.018

VKİ: Vücut kitle indeksi, ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ASA: Asetil salisilik asit, VKA: Vitamin K antagonisti

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Özellikleri

Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldı. Tablo 4.2’ de belirtildiği gibi hasta grubunda SğV bazal çapı ($p \leq 0.001$) ve SğV çıkım yolu proksimal çapı ($p \leq 0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti. Aynı zamanda hasta grubunda SğV DSA ve SğV SSA anlamlı olarak daha geniş ($p \leq 0.001$), FAD ve TAPSE hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p \leq 0.001$). SğV serbest duvarından PW doku Doppler ile ölçülen pik S dalga hızı hasta grubunda anlamlı olarak düşük izlendi. Bunun yanında SIV EF de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri yönünden karşılaştırılması

EKO parametreleri	Kontrol (n=31)	Hasta (n=42)	P değeri
SğV bazal çap (cm)	3.3 ± 0.27	4.2 ± 0.65	<0.001
SğVÇY proksimal çap (cm)	2.6 ± 0.25	3.4 ± 0.55	<0.001
TY akım hızı (cm/sn)	-	3.1 ± 0.5	-
PK tepe gradient (mmHg)	2.8 ± 1.1	31.7 ± 17.9	<0.001
SğV DSA (cm ²)	17.1 ± 1.7	29.7 ± 4.2	<0.001
SğV SSA (cm ²)	9.5 ± 1.1	20.3 ± 3.2	<0.001
FAD (%)	44.0 ± 3.1	31.7 ± 4.2	<0.001
TAPSE (mm)	23.6 ± 2.9	15.0 ± 3.3	<0.001
SğV serbest duvar S (cm/sn)	14.9 ± 1.7	8.7 ± 3.1	<0.001
SIV DSH (ml)	86.7 ± 14.3	95.4 ± 22.5	0.063
SIV SSH (ml)	36.9 ± 7.4	43.3 ± 12.0	0.011
SIV EF (%)	59.4 ± 1.56	55.7 ± 3.5	<0.001

SğV: Sağ ventrikül, SğVÇY: Sağ ventrikül çıkım yolu, TY: Triküspid yetersizlik, PK: Pulmoner kapak, SğV DSA: Sağ ventrikül diyastol sonu alan, SğV SSA: Sağ ventrikül sistol sonu alan, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, SIV DSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, SIV SSH: Sol ventrikül sistol sonu hacim, SIV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Sağ ventrikül *strain* analizinde bazal İVS *strain* değerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken diğer segmentlerin *strain* ölçümleri ve global *strain* değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun SğV serbest duvar ve İVS *Strain* değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=31)	Hasta (n=42)	P değeri
İVS bazal (%)	-19.0 ± 2.9	-19.0 ± 5.2	0.969
İVS mid (%)	-18.9 ± 3.0	-17.0 ± 4.3	0.045
İVS apikal (%)	-17.3 ± 6.4	-11.2 ± 5.5	<0.001
Serbest duvar bazal (%)	-28.5 ± 15.0	-19.2 ± 5.4	0.001
Serbest duvar mid (%)	-31.5 ± 5.0	-17.5 ± 5.3	<0.001
Serbest duvar apikal (%)	-24.1 ± 8.1	-11.1 ± 5.1	<0.001
Global <i>Strain</i> (%)	-24.5 ± 3.06	-15.8 ± 3.3	<0.001

İVS: İnterventriküler septum

Üç boyutlu olarak ölçülen SğV DSH ve SğV SSH değerleri hasta grubunda anlamlı olarak geniş saptanırken, 3B SğV EF değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p \leq 0.001$) (Tablo 4.4).

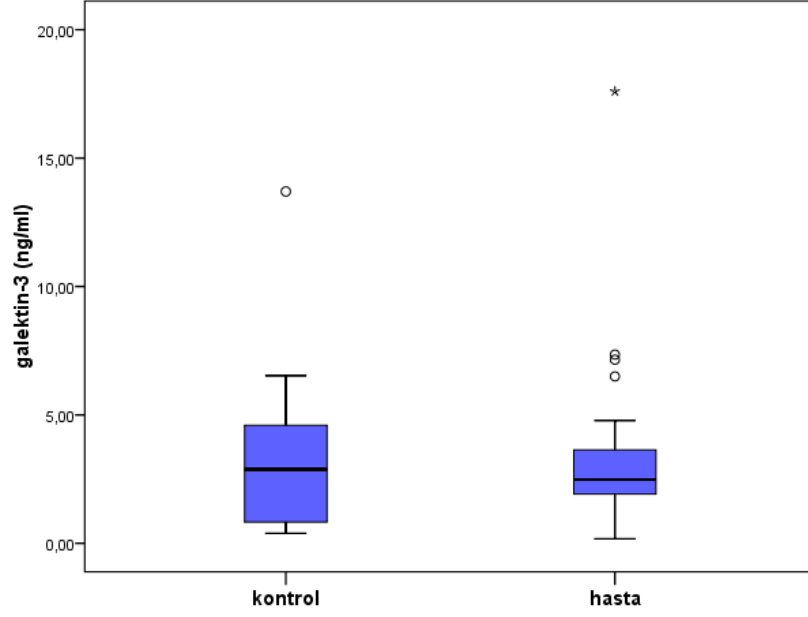
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun SğV 3B EKO parametreleri yönünden karşılaştırılması

	Kontrol (n=31)	Hasta (n=42)	P değeri
SğV DSH (ml)	80.5 ± 7.9	110.1 ± 20.1	<0.001
SğV SSH (ml)	33.3 ± 3.9	58.3 ± 11.2	<0.001
SğV EF (%)	59.09 ± 2.03	46.57 ± 5.54	<0.001

SğV DSH: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SğV SSH: Sağ ventrikül sistol sonu hacim, SğV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

4.3. Galektin-3 Düzeyine İlişkin Analizler

Galektin-3 düzeyi kontrol grubunda en düşük 0.39 ng/ml, en yüksek 13.7 ng/ml (ortalama 3.23 ± 2.70 ng/ml), hasta grubunda ise en düşük 0.18 ng/ml, en yüksek 17.6 ng/ml (ortalama 3.22 ± 2.76 ng/ml) bulunmuştur. Gruplar arasında galektin-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.993$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının galektin-3 değerlerinin ortalaması

4.3.1. Galektin-3 Düzeyi İle Hasta Grubundaki Bireylerin Ekokardiyografi Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

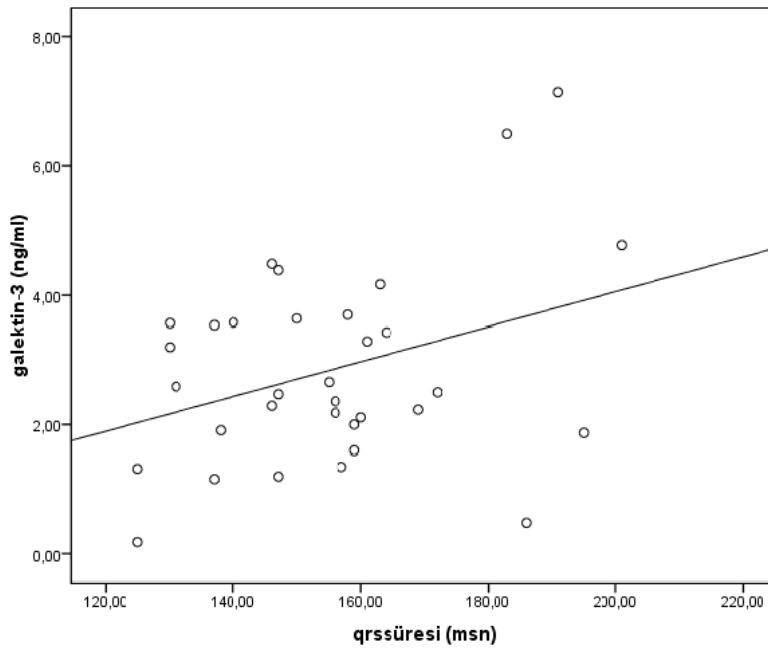
Korelasyon analizinde, çalışmaya alınan hasta grubundaki 42 bireyin galektin-3 düzeyleri ile 2B EKO ölçümleri olan SğV bazal çapı, FAD ve TAPSE arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Galektin-3 düzeyi ile DD SğV serbest duvar S dalga hızı ve pik sistolik global longitudinal *strain* ve 3B EKO ile ölçülen SğV DSH, SğV SSH ve SğV EF arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Elde edilen p ve r değerleri Tablo 4.5’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Galektin-3 düzeyi ile EKO parametreleri arasındaki korelasyon analizleri sonuçları

	p	r
SğV bazal çap (cm)	0.835	0.033
SğV FAD (%)	0.686	0.064
TAPSE (mm)	0.680	-0.065
SğV serbest duvar S (cm/sn)	0.638	-0.075
Global Strain (%)	0.753	-0.050
SğV DSH (ml)	0.936	-0.013
SğV SSH (ml)	0.817	-0.037
SğV EF (%)	0.901	0.020

SğV: Sağ ventrikül, SğV FAD:Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, SğV DSH: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SğV SSH: Sağ ventrikül sistol sonu hacim, SğV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Galektin-3 düzeyi ile QRS süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak zayıf, pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($p=0.046$, $r=0.350$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hasta grubundaki bireylerin QRS süresi ile galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki

4.4. Üç Boyutlu Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ile Diğer Ekokardiyografi Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Korelasyon analizinde 3B EKO ile değerlendirilen SğV EF ile SğV bazal çapı, FAD, TAPSE, SğV serbest duvar S hızı ve global *strain* arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. SğV 3B EF ile diğer EKO parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	p	r
SğV bazal çap (cm)	0.044	0.312
FAD (%)	<0.001	0.808
TAPSE (mm)	<0.001	0.779
SğV serbest duvar S' (cm/sn)	<0.001	0.760
Global Strain (%)	<0.001	-0.632

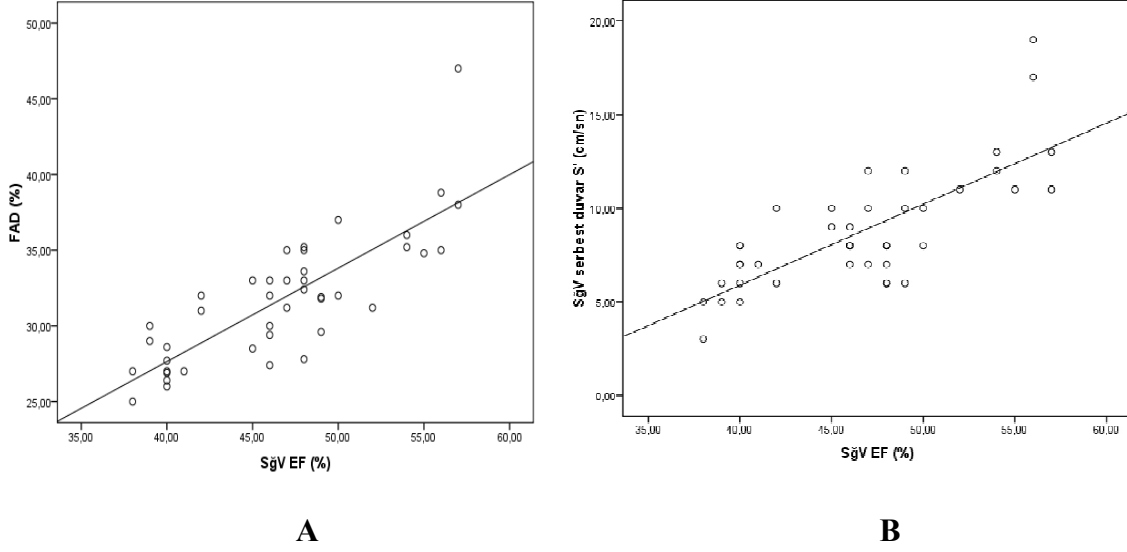
SğV: Sağ ventrikül, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi.

Korelasyon analizinde 3B SğV EF ile anlamlı olarak ilişkili saptanan SğV bazal çapı, FAD, TAPSE, SğV serbest duvar S hızı ve global *strain* parametrelerinin dahil edildiği çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda, FAD ve SğV serbest duvar S hızı, 3B SğV EF'yi tahmin etmekte kullanılabilir bağımsız belirteçler olarak bulundu (Tablo 4.7). SğV EF ile FAD ve S hızı arasındaki ilişki Şekil 4.3' te gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde 3B SğV EF'nin bağımsız öngördürücüleri

	Beta	p	%95 güven aralığı
FAD (%)	0.435	<0.001	0.245-0.671
SğV serbest duvar S (cm/sn)	0.309	0.001	0.247-0.917

FAD: Fraksiyonel alan değişimi, SğV: Sağ ventrikül



Şekil 4.3. A: Üç boyutlu sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SğV EF) ile fraksiyonel alan değişimi (FAD) arasındaki ilişki **B:** Üç boyutlu SğV EF ile SğV serbest duvar pik sistolik dalga hızı (S) arasındaki ilişki

4.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılan Alt Gruba İlişkin Analizler

4.5.1. Kardiyak Manyetik Rezonans ve Üç Boyutlu Ekokardiyografi ile Saptanan EF Değerlerinin Karşılaştırılması

Kardiyak MRG uygulanmış olan 16 hastanın MRG ile elde edilen SğV EF ortalama $\% 41.2 \pm 9.2$ iken bu hastaların 3B EKO ile saptanan ortalama SğV EF değeri $\% 45.0 \pm 5.9$ olarak bulundu. Üç boyutlu EKO yöntemiyle saptanan SğV EF, MRG ile saptanana göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.038$).

4.5.2. Galektin-3 Düzeyi ile Sağ Ventrikül MRG Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hasta grubu içerisinde kardiyak MRG yapılan alt grupta ($n=16$), MRG ile ölçülen SğV DSH, SğV SSH ve SğV EF ile galektin-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Galektin-3 düzeyi ile kardiyak MRG ile ölçülen SğV parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	p	r
SğV DSH (ml/m²)	0.602	-0.141
SğV SSH (ml/m²)	0.549	-0.162
SğV EF (%)	0.552	-0.161

SğV DSH: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SğV SSH: Sağ ventrikül sistol sonu hacim, SğV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

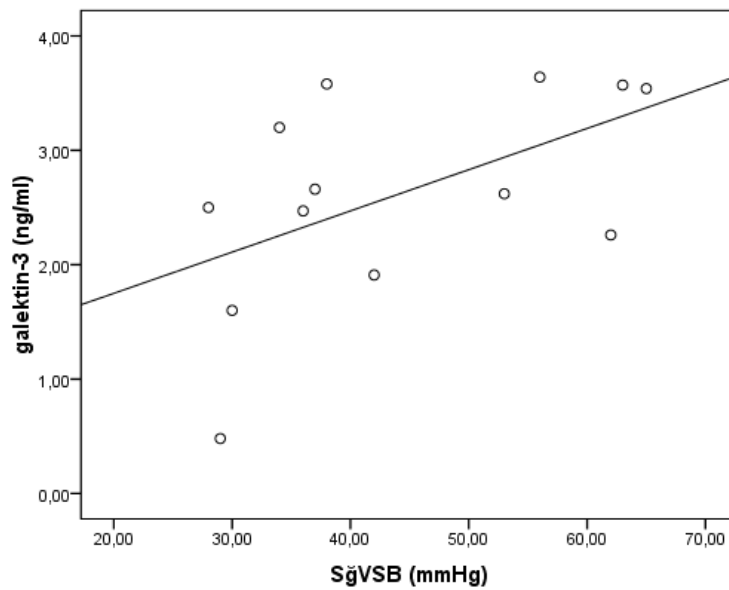
4.6. Sağ Kalp Kateterizasyonu Yapılan Alt Grupta Galektin-3 Düzeyi ile Sağ Ventrikül Sistolik Basıncı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hasta grubu içerisinde SKK yapılan alt grupta (n=13) ortalama SğV sistolik basıncı 44 ± 13 mmHg idi. SğV sistolik basıncı ile galektin-3 düzeyi arasında istatistiksel anlama ulaşmayan zayıf bir ilişki saptandı (Tablo 4.9 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.9. Galektin-3 düzeyi ile SKK ile ölçülen SğV sistolik basıncı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	p	r
SğV sistolik basıncı	0.059	0.535

SğV: Sağ ventrikül



Şekil 4.4. Galektin-3 düzeyi ile SğV sistolik basıncı (SğVSB) arasındaki ilişki

4.7. Hasta Grubunda Pulmoner Kapak Replasmanı Yapılmış Olanlar İle Yapılmamış Olanların Birbirleri ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

4.7.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Konvansiyonel EKO parametreleri değerlendirildiğinde SğV bazal çapının ve diyastol sonu alanın PVR yapılmamış olan grupta PVR yapılan gruba göre daha geniş olduğu saptandı. Bununla birlikte SğV sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelerden, TAPSE ve SğV serbest duvar S hızının PVR yapılmış grupta PVR yapılmamış olan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.10' da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Grupların konvansiyonel EKO parametreleri yönünden karşılaştırılması

	Kontrol (n=31)	PVR yapılmış (n=29)	PVR yapılmamış (n=13)	p (Anova)
SğV bazal çap (cm)	3.3 ± 0.27	4.05 ± 0.47¶	4.64 ± 0.81¶□	<0.001
SğV DSA (cm²)	17.1 ± 1.7	28.7 ± 4.05¶	31.8 ± 4.12¶□	<0.001
SğV SSA (cm²)	9.5 ± 1.1	19.99 ± 3.44¶	21.06 ± 2.84¶	<0.001
FAD (%)	44.0 ± 3.1	30.79 ± 4.47¶	33.72 ± 2.88¶	<0.001
TAPSE (mm)	23.6 ± 2.9	14.2 ± 2.9¶	16.7 ± 3.5¶□	<0.001
SğV serbest duvar S (cm/sn)	14.9 ± 1.7	7.89 ± 2.2¶	10.6 ± 4.1¶□	<0.001

PVR: Pulmoner kapak replasmanı, SğV: Sağ ventrikül, SğV DSA: Sağ ventrikül diyastol sonu alan, SğV SSA: Sağ ventrikül sistol sonu alan, FAD: Fraksiyonel alan değişimi, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar: □: p<0.05 PVR yapılmış gruba karşı, ¶: p<0.001 kontrol grubuna karşı

4.7.2. Global *Strain* ve 3 Boyutlu Ekokardiyografi Parametrelerinin

Değerlendirilmesi

Sağ ventrikül 3B EKO ile ölçülen EF, PVR yapılmamış grupta PVR yapılmış olan gruba göre daha yüksek saptanırken, global *strain* değeri de PVR yapılmamış olan grupta PVR yapılmış olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sağ ventrikül SSH açısından PVR yapılmış ve yapılmamış gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).

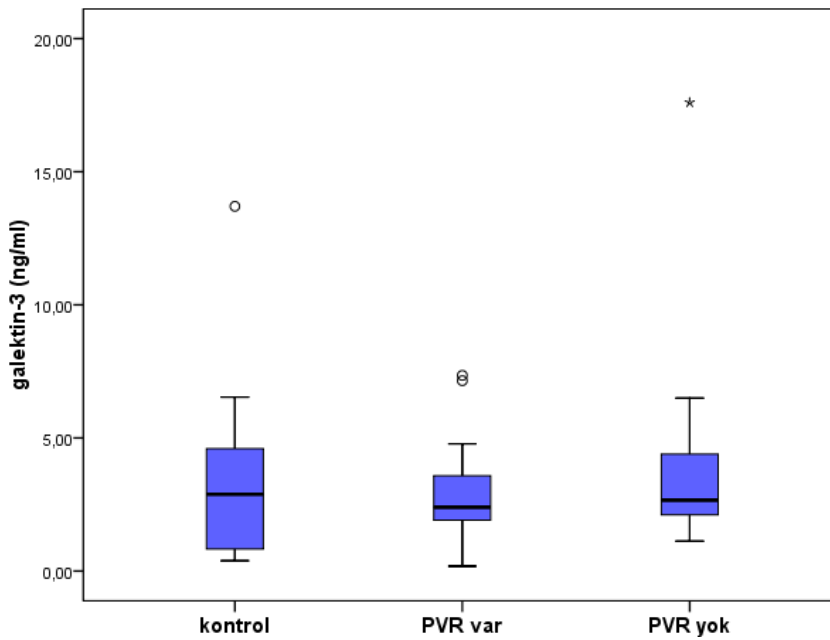
Tablo 4.11. Grupların *Global Strain* ve 3B SğV ölçümleri yönünden karşılaştırılması

	Kontrol (n=31)	PVR yapılmış (n=29)	PVR yapılmamış (n=13)	p (Anova)
Global Strain (%)	-24.5 ± 3.06	-14.6 ± 3.2¶	-18.3 ± 1.6¶□	<0.001
SğV DSH (ml)	80.5 ± 7.9	106.0 ± 19.0¶	119.2 ± 20.2¶□	<0.001
SğV SSH (ml)	33.3 ± 3.9	57.9 ± 11.8¶	59.1 ± 9.98¶	<0.001
SğV EF (%)	59.09 ± 2.03	45.13 ± 5.1¶	49.7 ± 5.1¶□	<0.001

PVR: Pulmoner kapak replasmanı, SğV DSH: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SğV SSH: Sağ ventrikül sistol sonu hacim, SğV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar: □: p<0.05 PVR yapılmış gruba karşı, ¶: p<0.001 kontrol grubuna karşı

4.7.3. Galektin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Galektin-3 düzeyleri kontrol grubunda ortalama 3.2 ± 2.7 ng/ml, PVR yapılmış olan grupta ortalama 2.8 ± 1.6 ng/ml, PVR yapılmamış olan grupta ise 4.1 ± 4.2 ng/ml saptandı. PVR yapılmamış grupta ortalama galektin-3 düzeyinde diğer gruplara göre yükseklik eğilimi izlense de her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kontrol grubu ve pulmoner kapak replasmanı (PVR) yapılmış ve yapılmamış gruplarda galektin-3 düzeyleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada fibrozis ile ilişkili bir biyobelirteç olan galektin-3 düzeyi ile çocukluk çağında tam düzeltme ameliyatı yapılmış olan ToF hastalarında SğV işlev bozukluğu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu hastalarda çeşitli sebeplerle gelişmiş olabilecek olan SğV işlev bozukluğu konvansiyonel ve ileri ekokardiyografi yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

Literatüre bakıldığında galektin-3 düzeyinin özellikle sol KY hastalarında düzeyini ve prognostik önemini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (8, 9). Fallot tetralojisi hastalarında galektin-3 düzeyi ile ilgili yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ToF hastaları ile sağlıklı kontroller arasında galektin-3 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 3.22 ± 2.76 ng/ml, 3.23 ± 2.70 ng/ml; $p=0.993$). Hasta grubundaki bireylerin SğV ekokardiyografi parametreleri ile galektin-3 düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada büyük arter transpozisyonu nedeniyle çocukluk çağında atriyal *switch* uygulanan 18 yaş ve üstü 26 hasta ve 14 sağlıklı bireyde aldosteron antagonisti (eplerenon) tedavisinin sistemik sağ ventrikül fibrozisi üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalarda sağ ventrikül fonksiyonları MRG ile değerlendirilmiş ve çeşitli nörohormon, fibrozis yolağında etkili mediatörler ve galektin-3 düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın başlangıcında ortalama galektin-3 düzeyi kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.003$). Kollajen yapım-yıkım ürünleri ise (C-terminal propeptid tip 1 prokollajen gibi), sistemik SğV olan hasta grubunda kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Yazarlar, bu hastalarda net kollajen depolanmasından çok, kollajen döngüsünde bir artış olduğu yorumunu yapmışlardır. Çalışma sonunda eplerenon tedavisi uygulanan sistemik sağ ventriküllü hastalarda galektin-3 düzeyinde bir miktar azalma izlense de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.17$). Sonuç olarak kardiyak MRG ile değerlendirilen sistemik SğV fonksiyonları ve geç gadolinyum tutulumu ile, ölçülen nörohormonlar, kollajen metabolizması yapım-yıkım ürünleri ve galektin-3 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (62). Ayrıca Galektin-3 düzeyinin sol KY hastalarında yüksek bulunurken SğV fibrozisinin değerlendirildiği bu çalışma ve bizim çalışmamızda normal sağlıklı bireyler ile benzer düzeyde bulunmasının SIV kitlesinin SğV kitlesine göre daha büyük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Fenster ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15 PAH ve 10 sağlıklı bireyde galektin-3 düzeyinin SğV fonksiyonları ile arasındaki ilişki araştırılmış, galektin-3 düzeyi

PAH grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (63). Kardiyak MRG ve EKO parametreleri ile galektin-3 düzeyi arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır. Az sayıda hasta grubu üzerinde yapılan bu çalışmanın bulgularının ileri çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır. Yüksek pulmoner arter basıncı ve dolayısıyla artmış ardyük nedeniyle SğV de oluşan yeniden şekillenme ile ciddi pulmoner yetersizlik sonucu artmış önyüke bağlı gelişen yeniden şekillenme farklı hücresel reaksiyonlara neden olabilir. Ayrıca bu çalışmada PAH grubu NYHA sınıf 3 hastalardan oluşmakta iken bizim çalışmamız hemodinamik olarak stabil, kalp yetersizliği bulguları olmayan, NYHA Sınıf 1-2 hastalardan oluşmaktaydı. Galektin-3 düzeyindeki değişimin, hastaların inceleme yapıldığı andaki hemodinamik durumlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle fonksiyonel kapasitesi azalmış hastalarda yüksek bulunurken fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalarda düzeyi normal gruba benzer bulunmuş olabilir.

Fallot tetralojisinde SğV fibrozisinin araştırıldığı bir çalışmada tam düzeltme ameliyatı yapılmış 70 ToF hastasında tip-1 kollajen sentez basamağında rol oynayan karboksi-terminal prokollajen tip I'in propeptidi (PICP), karboksi-terminal kollajen tip I'in telopeptidi (CITP), matriks metalloproteinaz ve doku inhibitör tip 1 (TIMP-1) düzeyleri ölçülmüş ve ToF hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca PICP düzeyleri ile MRG ile değerlendirilen SğV DSH, geç gadolinyum tutulumu ve yaş arasında bağımsız anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (64). Bu çalışmada galektin-3 düzeyi değerlendirilmemiştir. Histolojik olarak dokuda fibrozis gelişimini göstermek pratik bir yöntem olmadığından, fibrozis miktarını göstermede geç gadolinyum tutulumu sıklıkla başvuru olan bir yöntemdir. Ancak bizim çalışmamızda SğV fibrozisi kantitatif olarak MRG ile değerlendirilmemiştir. Hasta grubumuzun çoğunluğunu oluşturan PVR yapılmış olan hastalarda SğV fibrozis miktarındaki değişim bilinmemektedir. Çoğunluğuna PVR uygulanmış, fonksiyonel kapasiteleri iyi olan hasta grubumuzda, SğV fibrozis derecesi fazla olmadığından serum galektin-3 düzeyleri kontrol ve hasta grubunda benzer bulunmuş olabilir.

Alonso P ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ToF hastalarında QRS süresi ile SğV hacim ve disfonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve QRS süresi ile SğV sistolik fonksiyonu arasında negatif korelasyon, SğV hacmi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Regresyon analizi sonucu QRS süresi > 140 msn olmasının, SğV dilatasyon ve disfonksiyonunun bağımsız bir belirteci olduğu sonucuna varılmıştır (65). Bizim çalışmamızda, hasta grubunda galektin-3 düzeyi ile QRS süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Ancak galektin-3 düzeyi ile SğV çapları, 3B

EKO ve MRG ile ölçülen SğV hacimleri ve SğV sistolik fonksiyonları arasında bir ilişki saptanmadığından bunun tesadüfi bir sonuç olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ToF hastalarında kontrol grubuna göre SğV daha geniş ve sistolik işlevi azalmış olarak bulunmuştur. Tam düzeltme ameliyatı yapılmış ToF hastalarında PY, SğV dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu gelişmesinde önemli bir faktördür. Operasyon sırasında SğVÇY'na yapılan rezeksiyonlar ve konulan yamalar sonucu infundibuler bölge kontrakte olamamakta ve SğV sistolik fonksiyonları etkilenmektedir. Ayrıca cerrahinin ileri yaşlarda yapılması, miyokardın daha uzun süre hipoksemi ve yüksek basınca maruz kalmasına ve sonuçta SğV fonksiyonlarının bozulmasına sebep olmaktadır (66).

Pulmoner yetersizliğin sebep olduğu SğV dilatasyonu ve işlev bozukluğu için önerilen tedavi PVR'dir. Günümüzde PVR zamanlaması halen tartışmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 Erişkinlerde Doğumsal Kalp Hastalıklarının Tedavisi Kılavuzunda ilerleyici SğV dilatasyonu ve işlev bozukluğu PVR endikasyonları arasında belirtilmekte ancak SğV boyut ve işlevinin nasıl değerlendirilmesi gerektiğine dair net öneriler bulunmamaktadır (7). Genel görüş PVR zamanlamasına karar vermede kardiyak MRG ile SğV boyut ve işlevinin değerlendirilmesidir. Kardiyak MRG ile ölçülen SğV DSH 160 ml/m^2 ve SSH 82 ml/m^2 değerlerini aştıktan sonra PVR yapılması, SğV yeniden şekillenmesinin geri dönme ihtimali azalmaktadır (5). Ancak unutulmamalıdır ki, tüm doğuştan kalp hastalıklarında olduğu gibi, opere edilmiş ToF hastalarında da ilk basamak tetkik ekokardiyografidir. Ekokardiyografide elde edilen verilere göre hastaların bir bölümü kardiyak MRG'ye yönlendirilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda PVR kararına yön verecek güvenilir EKO parametrelerinin belirlenmesi çok önemli ve gereklidir.

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan TAPSE, Koestenberger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ToF hastalarında MRG ile ölçülen SğV EF ile korele bulunmuştur (67). Bu çalışmada opere Fallot tetralojili süt çocuklarında ve küçük çocuklarda TAPSE değeri kontrol grubuna göre düşük bulunmamıştır; ancak operasyon sonrası zaman geçtikçe TAPSE değeri azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da TAPSE, opere ToF hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Aynı zamanda TAPSE ve 3B EKO ile ölçülen SğV EF arasında da güçlü bir pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Fallot tetraloji hastalarında infundibuler bölgenin kontraksiyonundaki azalmaya bağlı olarak segmenter duvar hareket bozuklukları görülebilmektedir. Bu nedenle yapılan

global ölçümler SğV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. *Strain* ve *strain rate* ToF hastalarında segmenter duvar hareketlerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar opere ToF hastalarında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında *strain* ve *strain rate* değerlerinin düşük olduğunu göstermiştir (68, 69).

Scherptong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tam düzeltme ameliyatı yapılmış 18 ToF hastasında MRG ile ölçülen SğV EF ve *strain* değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu hastalarda 4.2 +/- 1.7 yıl takip süresi sonunda SğV EF değerleri sabit kalırken global ve SğV serbest duvar *strain* değerlerinde düşüş olduğu görülmüştür ve sonuç olarak SğV *strain* değerlendirmesinin sistolik fonksiyondaki bozulmayı erken tespit edebilecek bir parametre olabileceği öne sürülmüştür (70). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında global *strain* değeri karşılaştırılmış ve ToF grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Üç boyutlu EF ile global *strain* arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Solarz ve arkadaşları 18 opere ToF ve 25 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve SğV serbest duvar *strain* ve *strain rate* değerlerini azalmış bulurken, İVS'a ait ölçümler normal bulunmuştur. Bu durum, serbest duvarda gelişen fonksiyon bozukluğuna karşı İVS'da kompensatuar bir mekanizma ile miyokard fonksiyonlarının korunduğunu düşündürmüştür (68). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da serbest duvara ait *strain* ölçümleri arasında gruplar arasında anlamlı fark izlenirken bazal septum *strain* değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu.

Anavekar ve arkadaşları 36 hastanın SğV fonksiyonlarını TAPSE ve FAD ile değerlendirmiş ve MRG ile ölçülen EF ile FAD arasında güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur (71). Çalışmamızda benzer olarak FAD değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ve 3B EF ile FAD arasında güçlü bir korelasyon saptandı. Çoklu regresyon analizinde de FAD, 3B EF'yi predikte eden bağımsız bir parametre olarak bulundu.

SğV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir parametre de DD ile elde edilen SğV serbest duvar S hızıdır. Saxena ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada 52 pulmoner hipertansiyon hastasında SğV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için TAPSE, FAD ve SğV serbest duvar S dalga hızı ölçülmüş ve her üç parametre arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Ayrıca pulmoner hipertansiyon derecesinden bağımsız olarak S hızının, SğV sistolik işlevini gösteren güçlü bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda SğV serbest duvar S değeri ToF hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yapılan regresyon analizinde SğV serbest duvar S dalga hızının, 3B EF'yi predikte eden bağımsız bir parametre olduğu bulunmuştur.

Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyokard enfarktüsü geçirmiş 54 hastada SğV hacimleri ve EF, 2 boyutlu EKO, 3B EKO ve MRG ile değerlendirilmiş ve 3B EKO ile ölçülen hacimler MRG ile ölçülenlerle uyumlu ve 2B EKO ölçümlerinden daha güvenilir bulunmuştur (73). Niemann ve arkadaşları opere ToF, büyük damar transpozisyonu, ASD ve VSD hastalarından oluşan 16 konjenital kalp hastasına eş zamanlı MRG ve 3B EKO yapmışlar ve 3B EKO ile ölçülen SğV hacimleri ve EF'nin MRG ölçümleri ile uyumlu olduğunu bulmuşlardır (6). Crean ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalarında 3B EKO ile kardiyak MRG karşılaştırılmıştır. MRG ölçümlerine göre 3B EKO ile SğV hacimleri daha düşük, SğV EF'leri ise daha yüksek ölçülmüştür (74). Bizim çalışmamızda da MRG yapılmış olan 16 hastada 3B EKO ile SğV EF % 45.0 ± 5.9 , MRG ile SğV EF % 41.2 ± 2.3 ölçülmüştür. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Sınırlı sayıda hastada elde ettiğimiz bu veriler literatürdeki genel hakim görüş olan, 3B EKO ile EF'nin olduğundan fazla tahmin edildiği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta grubu PVR yapılmış olan ve PVR yapılmamış olanlar olarak ayrıldığında galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Sağ ventrikül bazal çapı PVR grubunda anlamlı olarak düşükken, SğV sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelerden FAD, TAPSE ve SğV serbest duvar S değerlerinin PVR yapılmış grupta PVR yapılmamış gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Aynı şekilde 3B EKO ile ölçülen SğV EF ve global *strain* değerleri PVR yapılmış grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bulguların, cerrahiye veya cerrahi sonrası protez kapakla ilgili gelişebilecek sorunlara bağlı olabileceği gibi, daha yüksek olasılıkla PVR'nin SğV işlevinde daha ileri derecede bozulma geliştikten sonra yapılmış olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Bu hasta grubunun PVR öncesi EKO bulguları olmadığından PVR'nin SğV işlevindeki değişime etkisi değerlendirilemedi. Therrien ve arkadaşları (17) , ToF hastalarında geç dönemde yapılan PVR sonrası SğV hacimleri ve EF'de düzelme olmadığını, operasyon öncesi SğV EF > %40 olan hastalarda SğV fonksiyonlarının normale dönme oranlarının yüksek olduğunu bildirmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Çalışmamızdaki ToF hastalarının çok büyük çoğunluğu PVR yapılmış olan hastalar olup PVR yapılmamış olanların sayısı daha az sayıdadır. Bu durum ToF hastalarının kendi içlerinde homojen olmamasına yol açmaktadır.
- Çalışmamızda kardiyak MRG ile geç gadolinyum tutulumu saptanması gibi kantitatif bir yöntemle kardiyak fibrozis değerlendirmesi yapılmadığından bu hastalarda gerçek kardiyak fibrozis oranları bilinmemektedir.
- Çalışmaya katılan bireylerde yalnızca galektin-3 düzeyine bakılmış olup fibrozis ile ilişkili diğer biyokimyasal parametreler değerlendirilmemiştir.
- Kısıtlı sayıda hastada kardiyakMRG uygulanmıştır. Bu hastalarda MRG ile EKO değerlendirmeleri aynı gün yapılmamıştır. Bu durum MRG ile 3B EKO ile hesaplanan SğV EF değerlerinin farklı olmasına sebep olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Tam düzeltme ameliyatı yapılmış ToF hastaları ile klinik ve demografik özellikleri benzer olan sağlıklı bireylerde serum galektin-3 düzeyleri benzer bulundu.
- Hasta grubunda galektin-3 düzeyi ile SğV sistolik işlevini gösteren konvansiyonel EKO parametreleri (FAD, TAPSE, doku Doppler S hızı) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- Hasta grubunda galektin-3 düzeyi ile SğV sistolik işlevini gösteren ileri EKO parametreleri (SğV global *strain*, 3B EKO ile değerlendirilen SğV EF) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- Gerek konvansiyonel EKO parametreleri (FAD, TAPSE, doku Doppler S hızı), gerekse ileri EKO parametreleri (SğV global *strain*, 3B EKO ile değerlendirilen SğV EF) ToF hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlendi.
- Fraksiyonel alan değişimi ve SğV serbest duvar S hızı, 3B SğV EF' yi tahmin etmekte kullanılabilir bağımsız belirteçler olarak bulundu.
- Hasta grubunda MRG yapılan altgrup analizinde galektin-3 düzeyi ile MRG ile değerlendirilen SğV DSH, SSH ve EF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- Hasta grubu PVR yapılmış olanlar ve PVR yapılmamış olanlar olarak alt gruplara ayrıldığında, galektin-3 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Tam düzeltme ameliyatı yapılmış erişkin yaştaki ToF hastalarında SğV genişlemesini ve sistolik işlevini belirlemede birçok parametre birlikte değerlendirilmelidir. Galektin-3 serum düzeyi, klinik olarak stabil olan bu hasta grubunda ek fayda sağlamamaktadır.
- Galektin-3 düzeyi ile SğV sistolik işlevi arasındaki ilişkiyi değerlendirecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılacak olan çalışmalarda farklı fonksiyonel kapasite ve hemodinamik durumları olan hastaların karşılaştırılması ve fibrozis derecesinin de MRG ile kantitatif olarak değerlendirilerek hastaların fibrozis derecelerine göre gruplandırılması galektin-3-fibrozis ilişkisini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.
- Günümüzde ToF hastalarında SğV boyut ve işlevinin değerlendirilmesinde ve yeniden cerrahi kararının verilmesinde kardiyak MRG altın standart yöntem olarak kabul edilse de, bu hastaların uygun tedaviye yönlendirilmesinde 3B EKO ile EF ölçümü ve diğer EKO parametrelerinin birlikte kullanımı gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 39(12): 1890-900, 2002.
2. Reddy VM, Liddicoat JR, Mc Elhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg.* 60(6 Suppl): 592-596, 1995.
3. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenber R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol.* 28(5): 346-54, 2007.
4. Kilner PJ, Balossino R, Dubini G, Babu-Narayan SV, Taylor AM, Pennati G, Migliavacca F. Pulmonary regurgitation: the effects of varying pulmonary artery compliance, and of increased resistance proximal or distal to the compliance. *Int J Cardiol.* 133(2): 157-166, 2009.
5. Homes KW. Timing of pulmonary valve replacement in tetralogy of fallot using cardiac magnetic resonance imaging: an evolving process. *J Am Coll Cardiol.* 11(60): 1015-1017, 2012.
6. Niemann PS, Pinho L, Balbach T, Galuschky C, Blankenhagen M, Silberbach M, Broberg C, Jerosch-Herold M, Sahn DJ. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 50(17): 1668-1676, 2007.
7. Baumgartner HB, P. Groot, N. Haan, F. Deanfield, J. Galie, N. Gatzoulis, M. Baerwolf, C. Kaemmerer, H. Kilner, P. Meijboom, F. Mulder, B. Oechslin, E. Oliver, Serraf, A. Szatmari, A. Thaulow, E. Vouhe, P. Walma, E. . Erişkinlerdeki doğumsal kalp hastalığının tedavisi için ESC kılavuzları. 2010.
8. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(5):323-8.
9. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 11(9):811-817, 2009.
10. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 3(6): 727-734, 2010.
11. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, Khan M, Ho SY, Pennel DJ, Gatzoulis MA. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation.* 113(3): 405-413, 2006.

12. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 138(4):307-313, 2005.
13. Bertranou EG BE, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 42(3): 458-466, 1978.
14. Reddy VM LJ, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg*. 60: 592-596, 1995.
15. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*. 329(9): 593-599, 1993.
16. Nollert G FT, Bouterwek S, Bo¨hmer C, Klinner W, Reichart B. Longterm survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 30: 1374-1383, 1997.
17. Therrian J SS, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol*. 36: 1670- 1675, 2000.
18. Sanchez-Quintana D AR, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart*. 76: 280-286, 1996.
19. Tan JL DP, McCarthy KP, Gatzoulis MA, Ho SY. Intrinsic histological abnormalities of aortic root and ascending aorta in tetralogy of Fallot: evidence of causative mechanism for aortic dilation and aortopathy. *Circulation*. 112: 961-968, 2005.
20. Ghai A SC, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 40(9): 1675-1680, 2002.
21. Hausdorf G HC, Nienaber CA, Schark C, Keck EW. Left Ventricular Contractile State after Surgical Correction of Tetralogy of Fallot: Risk Factors for Late Left Ventricular Dysfunction. *Pediatr Cardiol*. 11: 61-68, 1990.
22. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moleer JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AD. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 356(9234): 975-981, 2000.
23. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, Williams WG. Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 118(2): 245-251, 1999.
24. Hazekamp MG, Kurvers MM, Schoof PH, Vliegen HW, Mulder BM, Roest AA, Ottenkamp J, Dion RA. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's tetralogy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 19(5): 667-670, 2001.
25. Vliegen HW vSA, de Ross A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, Ottenkamp J, van der Wall EE, Hazekamp MG. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic

- effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 106: 1703-1707, 2002.
26. Warner KG AJ, Fulton DR, Payne DD, Geggel RL, Marx GR. Restoration of the pulmonary valve reduces right ventricular volume overload after previous repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 88: 2189, 1993.
27. Warnes CA. Adult congenital heart disease importance of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 54(21): 1903-1910, 2009.
28. Rudski LG LW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 23(7): 685-713, 2010.
29. Bommer W, Weinert L, Neumann A, Neef J, Mason DT, DeMaria A. Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 60(1): 91-100, 1979.
30. Anavekar NS GD, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 24(5): 452-456, 2007.
31. Mertens LL FM. Imaging the right ventricle--current state of the art. *Nat Rev Cardiol*. 7(10): 551-563, 2010.
32. Miller D FM, Limer A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 17(5): 443-447, 2004.
33. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, Kara T, Soucek M. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 22(4): 340-348, 2001.
34. D'hooge JI HA, Jamal F, Kukulski T, Bijmens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 1(3): 154-170, 2000.
35. Urheim S ET, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 102(10): 1158-1164, 2000.
36. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Quantitative echocardiographic analysis of the right ventricle in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr*. 19(11): 1365-1372, 2006.
37. Urheim S, Cauduro S, Frantz R, McGoon M, Belohlavek M, Green T, Miller F, Bailey K, Seward J, Tajik J, Abraham TP. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am J Cardiol*. 96(8): 1173-1178, 2005.

38. Huez S, Vachiery JL, Unger P, Brimiouille S, Naeije R. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 100(9): 1473-1478, 2007.
39. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D'Orazio S, D'Angeli I, Nguyen BL, Padella V, Caranci F, Petroianni A, D'Antoni L, Terzana C. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 27(2): 268-275, 2006.
40. Armstrong WF RT. Konjenital kalp hastalıkları. Feigenbaum Ekokardiyografi. 7. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri. 5: 612-615, 2011.
41. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, Gerard O, Allain P, Zamorano JL, de Isla LP, Mor-Avi P, Lang RM. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J.* 27(4): 460-468, 2006.
42. C. Jenkins SM, J. Chan. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *European heart journal.* 30(1): 98-106, 2009.
43. J. Hansegård SU, K. Lunde. Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography. *Cardiovascular ultrasound.* 7:18, 2009.
44. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shiralil GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 25(1): 3-46, 2012.
45. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Lacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol.* 23(6): 313-320, 2002.
46. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 10: e17, 2008.
47. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J.* 19(7-9): 575-581, 2004.
48. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell.* 1994;76(4):597-8.
49. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta.* 1572(2-3): 209-231, 2002.
50. Barboni EA, Bawumia S, Henrick K, Hughes RC. Molecular modeling and mutagenesis studies of the N-terminal domains of galectin-3: evidence for participation with the C-terminal carbohydrate recognition domain in oligosaccharide binding. *Glycobiology.* 10(11): 1201-1208, 2000.

51. Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, Leffler H, Barondes SH, Rini JM. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *J Biol Chem.* 273(21): 13047-13052, 1998.
52. Domic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 1760(4): 616-635, 2006.
53. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, Andre S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 110(19): 3121-3128, 2004.
54. Reifenberg K, Lehr HA, Torzewski M, Steige G, Wiese E, Küpper I, Becker C, Ott S, Nusser P, Yamamura K, Rechtsteiner G, Warger T, Pautz A, Kleinert H, Schmidt A, Pieske B, Wenzel P, Münzel T, Löhler J. Interferon-gamma induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. *Am J Pathol.* 171(2): 463-472, 2007.
55. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev.* 230(1): 160-171, 2009.
56. Thandavarayan RA, Watanabe K, Ma M, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Palaniyandi SS, Zhang S, Muslin AJ, Kodama M, Aizawa Y. 14-3-3 protein regulates Ask1 signaling and protects against diabetic cardiomyopathy. *Biochem Pharmacol.* 75(9): 1797-1806, 2008.
57. Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, Harding P, Rasoul S, Peng H, Carretero OA. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(3): 1226-1232, 2008.
58. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, Andre S, Gabius HJ, Carretero OA. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 296(2): 404-412, 2009.
59. Lok DJ, de La Porte PB, Lipsic E, van Wijngaarden J, van Veldhuisen DJ, Pinto YM. Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 49 (Suppl. A): 98A [Abstract], 2007.
60. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 48(6): 1217-1224, 2006.
61. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 43(1): 60-68, 2011.
62. Dos L, Pujadas S, Estruch M, Mas A, Ferreira-Gonzalez I, Pijuan A, Serra R, Ordonez-Llanos J, Subirana M, Pons-Llado G, Marsal JR, Garcia-Dorado D, Casaldaliga J. Eplerenone in systemic right ventricle: double blind randomized clinical trial. The evedes study. *Int J Cardiol.* 168(6): 5167-5173, 2013.

63. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK, Brown KK. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*. EPub 2015.
64. Chen CA, Tseng WY, Wang JK, Chen SY, Ni YH, Huang KC, Ho YL, Chang CI, Chiu IS, Su MY, Yu HY, Lin MT, Lu CW, Wu MH. Circulating biomarkers of collagen type I metabolism mark the right ventricular fibrosis and adverse markers of clinical outcome in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 167(6): 2963-2968, 2013.
65. Alonso P, Andres A, Rueda J, Buendia F, Igual B, Rodriguez M, Osa A, Arnau MA, Salvador A. Value of the Electrocardiogram as a Predictor of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Chronic Right Ventricular Volume Overload. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 68(5): 390-397, 2015.
66. Siwik ES PC, Zakha KG, Goldmuntz E. Tetralogy of Fallot. In: Allen HD GH, Clark EB, Driscoll DC, editor. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 6TH ed: p. 880-902, 2000.
67. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fandl A, Rehak T, Sorantin E, Cvirn G, Gamillscheg A. Tricuspid annular peak systolic velocity (S') in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart diseases, and in those with repaired tetralogy of Fallot: echocardiography and MRI data. *J Am Soc Echocardiogr*. 25(10): 1041-1049, 2012.
68. Solarz DE, Witt SA, Glascock BJ, Jones FD, Khoury PR, Kimball TR. Right ventricular strain rate and strain analysis in patients with repaired tetralogy of Fallot: possible interventricular septal compensation. *J Am Soc Echocardiogr*. 17(4): 338-344, 2004.
69. Eyskens B, Brown SC, Claus P, Dymarkowski S, Gewillig M, Bogaert J, Mertens L. The influence of pulmonary regurgitation on regional right ventricular function in children after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Echocardiogr*. 11(4): 341-345, 2010.
70. Scherptong RW, Mollema SA, Blom NA, Kroft LJ, de Roos A, Vliegen HW, van der Wall EE, Bax JJ, Holmann ER. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 25(7): 669-676, 2009.
71. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 24(5): 452-456, 2007.
72. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, Lopez-Candales A. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography*. 23(9): 750-755, 2006.
73. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest*. 131(6): 1844-1851, 2007.
74. Crean AM, Maredia N, Ballard G, Menezes R, Wharton G, Forster J, Greenwood JP, Thomson JD. 3D Echo systematically underestimates right ventricular volumes compared

to cardiovascular magnetic resonance in adult congenital heart disease patients with moderate or severe RV dilatation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 13: 78, 2011.