



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN YENİDOĞANLARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SERUM BDNF (BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR) DÜZEYLERİ İLE ERKEN
DÖNEM NÖROLOJİK BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Karim Fatalov

Ankara, 2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN YENİDOĞANLARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SERUM BDNF (BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR) DÜZEYLERİ İLE ERKEN
DÖNEM NÖROLOJİK BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Karim Fatalov

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Özden Turan

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: KA21/320)

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

Her zaman kendime örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerine hayran olduğum, eğitimim boyunca her an yeni bir şey öğrendiğim, asistanlığım sürecinde her konuda destek olup yol gösteren ve tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı değerli hocam, Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra Baskın'a,

Tezimin hazırlanmasında bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen, çalışmamın tüm aşamalarında değerli zamanımı ayırıp destek olan, her konuda yol gösteren, iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım, asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Özden Turan'a,

Bilgisi ve deneyimleri ile yol gösteren, çok saygı duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Ecevit'e, Prof. Dr. Deniz Anuk İnce'ye, Uzm. Dr. Meltem Aksu'ya, Prof. Dr. N. Kürşad Tokel'e, Prof. Dr. Birgül Varan'a ve Prof. Dr. İlkay Erdoğan'a,

Tezimin hazırlanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı, yaptığı ameliyatlara ve özenli çalışmalar ile veri toplamamda büyük katkıları olan Prof. Dr. Murat Özkan'a,

Serum BDNF düzeyinin çalışılmasına yardımlarından dolayı Dr. Metin Aldemir ve Ecz. Ayşegül Haberal'a, kranial ultrasonografilerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Tijen Cankurtaran'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve yetişmemde büyük katkıları olan tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bugüne kadar sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarından onur duyduğum annem Yegana Abasova'ya, babam Matlab Fatalov'a ve kardeşim Turana Fatalova'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Karim FATALOV

ÖZET

Konjenital Kalp Hastalığı Olan Yenidoğanlarda Preoperatif ve Postoperatif Serum BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) Düzeyleri ile Erken Dönem Nörolojik Bulguları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Konjenital kalp hastalıkları, yenidoğanlarda sık görülen morbidite ve mortalitesi yüksek olan hastalıklardır. Bu hastaların prognozunun tahmininde kullanılabilecek klinik ve biyokimyasal belirteçler kesin olarak belirlenememiştir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen bir nörotrofindir. Bu çalışmada, konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlar ile opere olan hastalarda preoperatif ve postoperatif serum BDNF düzeylerinin belirlenmesi, serum BDNF düzeylerindeki değişikliklerin perioperatif beyin hasarını öngörmede kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Ağustos 2021-Şubat 2023 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle merkezimizin yenidoğan ve pediyatrik kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan 44 vaka grubu ve 36 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Vaka grubundaki hastalar opere olan (n:30) ve opere olmayan (n:14) olarak ayrıldı. Çalışmaya alınan yenidoğanlara ait demografik ve klinik özelliklerin yanı sıra, preoperatif ve postoperatif serum BDNF düzeyleri, kranial ultrasonografi bulguları prospektif olarak incelendi.

Çalışmaya 44 hasta (24 erkek ve 20 kız) ve 36 sağlıklı yenidoğan (19 erkek ve 17 kız) dahil edildi. Vaka ve kontrol grupları arasında bazal serum BDNF düzeyleri arasında fark bulunmazken ($p=0,927$), opere olan hastalarda ortalama preoperatif serum BDNF düzeyleri opere olmayanlara göre anlamlı daha düşük saptandı (1,9 ng/mL ve 2,7 ng/mL, $p=0,047$). Postoperatif 24. saat serum BDNF düzeyleri preoperatif düzeylere göre daha yüksek bulundu (1,9 ng/mL ve 2,3 ng/mL, $p=0,045$). Opere olan hastalarda prostaglandin E1 kullanımı ($p=0,012$) ve trombosit sayısının düşük olması ($p=0,009$) yüksek preoperatif

serum BDNF düzeyleri ile ilişkili bulundu. Postoperatif 72. saatte laktat düzeyi $\geq 2,5$ mmol/L olan hastalarda serum BDNF düzeyleri anlamlı düşük saptandı (2,3 ng/mL ve 1,1 ng/mL, $p=0,005$). Pulmoner kan akımında artışla karakterize hastalığa sahip yenidoğanlarda postoperatif 24. saatte ortanca BDNF düzeyleri pulmoner kan akımında azalma ile karakterize olanlara göre anlamlı daha yüksek saptandı (2,6 ng/mL ve 1,5 ng/mL, $p=0,029$). Postoperatif 24. saatteki serum BDNF düzeyleri ile postoperatif 48. saatteki Thompson skoru arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r=-0,465$, $p=0,01$).

Opere edilen konjenital kalp hastalıklı yenidoğanlarda serum BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu, postoperatif erken dönemde yükseldiği ve daha düşük nörolojik risk skorları ile ilişkili olduğu saptandı. Kardiyak cerrahi sonrası erken dönem nörolojik sonuçların belirlenmesinde serum BDNF düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, konjenital kalp hastalığı, yenidoğan

ABSTRACT

Determination of the Relationship Between Preoperative and Postoperative Serum BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) Levels and Early Neurological Findings in Neonates with Congenital Heart Defects

Congenital heart defects are common diseases of neonates with high morbidity and mortality. In these patients, clinical and biochemical markers that can be used to predict prognosis are uncertain. Brain derived neurotrophic factor is a neurotrophin that affects the survival, growth and function of neurons in the central and peripheral nervous system. In this study, it was aimed to determine preoperative and postoperative serum BDNF levels in neonates with congenital heart defects and to investigate the usability of changes in serum BDNF levels in predicting perioperative brain damage.

The study included 36 healthy controls and 44 cases hospitalized in the neonatal and pediatric cardiovascular surgery intensive care units of our center due to congenital heart defects between August 2021 and February 2023. The case group was divided into operated (n:30) and non-operated (n:14). In addition to demographic and clinical characteristics of neonates included in the study, preoperative and postoperative serum BDNF levels and cranial ultrasonography findings were prospectively examined.

Forty-four patients (24 male and 20 female) and 36 healthy neonates (19 male and 17 female) were included in the study. While there was no difference between the baseline serum BDNF levels between the case and control groups ($p=0.927$), the median preoperative serum BDNF levels were found to be significantly lower in operated patients than in non-operated patients (1.9 ng/mL vs 2.7 ng/mL, $p=0.047$). Postoperative 24 th hour serum BDNF levels were higher than preoperative levels (1.9 ng/mL vs 2.3 ng/mL, $p=0.045$). The use of prostaglandin E1 ($p=0.012$) and low platelet count ($p=0.009$) in operated patients were associated with high preoperative serum BDNF levels. Serum

BDNF levels were found to be significantly lower in patients with a lactate level of ≥ 2.5 mmol/L at the postoperative 72 nd hour (2.3 ng/mL vs 1.1 ng/mL, $p=0.005$). The median BDNF levels at the postoperative 24 th hour were significantly higher in neonates with a disease characterized by increased pulmonary blood flow compared to those with a decrease in pulmonary blood flow (2.6 ng/mL vs 1.5 ng/mL, $p=0.029$). A significant negative correlation was found between serum BDNF levels at the postoperative 24 th hour and Thompson score at the postoperative 48 th hour ($r=-0.465$, $p=0.01$).

It was shown that serum BDNF levels were lower in neonates with congenital heart defects who were operated on, increased in the early postoperative period and were associated with lower neurological risk scores. Studies involving more patients are needed so that serum BDNF levels can be used as a biomarker in the determination of early neurological outcomes after cardiac surgery.

Keywords: Brain derived neurotrophic factor, congenital heart defects, neonates

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

| | |
|---|------|
| Teşekkür..... | i |
| Özet..... | ii |
| Abstract..... | iv |
| İçindekiler dizini..... | vi |
| Kısaltmalar ve simgeler dizini..... | viii |
| Tablolar dizini | xi |
| Şekiller dizini..... | xiii |
| Resimler dizini..... | xiv |
| Ek'ler dizini..... | xv |
| 1.Giriş..... | 1 |
| 2. Genel Bilgiler..... | 3 |
| 2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları (KKH) | 3 |
| 2.1.1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Etiyolojisi..... | 3 |
| 2.1.2. Konjenital Kalp Hastalıklarının Epidemiyolojisi..... | 3 |
| 2.1.3. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflaması..... | 4 |
| 2.1.4. Yenidoğan Döneminde Bulgu Veren Konjenital Kalp Hastalıkları..... | 6 |
| 2.1.5. Fallot Tetralojisi..... | 8 |
| 2.1.6. Pulmoner Atrezi..... | 9 |
| 2.1.7. Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül..... | 10 |
| 2.1.8. Büyük Arterlerin Transpozisyonu..... | 10 |
| 2.1.9. Trunkus Arteriozus..... | 11 |
| 2.1.10. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu..... | 11 |
| 2.1.11. Tek Ventrikül Fizyolojisindeki Anomaliler..... | 12 |
| 2.1.12. Aort Koarktasyonu..... | 12 |
| 2.1.13. Konjenital Kalp Hastalıkları Cerrahisinde Kardiyopulmoner Baypas..... | 13 |
| 2.1.14. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Cerrahisinin Nörogelişimsel Etkileri..... | 14 |
| 2.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktor (BDNF)..... | 14 |
| 2.2.1. Nörotrofinler..... | 15 |
| 2.2.2. BDNF'nin sentezi, Salınması ve Etki Mekanizmaları..... | 16 |
| 2.2.3. BDNF'nin Santral ve Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri..... | 19 |
| 2.2.4. BDNF ve Yenidoğan..... | 20 |
| 2.2.5. Konjenital Kalp Cerrahisi Sonrası BDNF ve Diğer Nörobelirteçler..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 3. Gereç ve Yöntemler..... | 23 |
| 3.1 Çalışma Planı..... | 23 |
| 3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri..... | 26 |
| 3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri..... | 26 |
| 3.1.3. Serum BDNF Düzeylerinin Ölçülmesi..... | 26 |
| 3.1.4. İstatistiksel Analiz..... | 29 |
| 4. Bulgular..... | 30 |
| 5. Tartışma..... | 51 |
| 6. Sonuç ve Öneriler..... | 60 |
| 7. Kaynaklar..... | 62 |

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

°C: Santigrad

%: Yüzde

ACT: Activated clotting time

AGA: Gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı

AK: Aort koarktasyonu

AMPA: 2-Amino 3-Hidroksi -5 Metil-4 - İzoksazol- Propionik asit

AS: Aort stenozu

ASD: Atriyal septal defekt

BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Ca⁽²⁺⁾: Kalsiyum

C-C motifi: Kemoatraktan protein 1/kemokin

dk: Dakika

DKB: Diyastolik kan basıncı

DORV: Çift çıkışlı sağ ventrikül

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERK: Extracellular signal-regulated protein kinases

g/dL: gram / desilitre

g: Gram

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GFAP: Glial fibriler asidik protein

Hb: Hemoglobin

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

HLHS: Hipoplastik sol kalp sendromu

HRHS: Hipoplastik sağ kalp sendromu

İKK: İntrakranial kanama

IMA: İskemik modifiye albumin

IS: İnotropik skor

IV: İntravenöz
IVK: İntraventriküler kanama
JNK: Jun Kinaz
K⁺: Potasyum
KCC2: Potasyum klorür yardımcı taşıyıcı 2
kDa: Kilo dalton
KKH: Konjenital kalp hastalıkları
KPB: Kardiyopulmoner baypas
KVC: Kardiyovasküler cerrahi
LGA: Gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı
MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz
mcg/kg/dk: mikrogram / kilogram / dakika
min-max: Minimum-maksimum
mL: Mililitre
mmHg: milimetre civa
mmol/L: milimol / litre
MRI: Magnetik rezonans görüntüleme
NF-kB: Nükleer faktör kappa B
ng/mL: nanogram / mililitre
NGF: Nöron büyüme faktörü
NMDA: N-Methyl D-Aspartic Acid
NSE: Nöron spesifik enolaz
NT: Nörotrofin
OKB: Ortalama kan basıncı
OSB: Otizm spektrum bozukluğu
P: Persentil
p75NTR: Nörotrofin reseptörü p75
PA: Pulmoner atrezi
PCPC: Pediatric cerebral performance category scale
PDA: Patent duktus arteriozus
PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz

PLC-gama: Fosfolipaz C-gama
Plt: Trombosit
preproNT: Prepronötrofin
proNT: Pronötrofin
PS: Pulmoner stenoz
pS100B: Protein S100B
ROCK: Rho-ilişkili protein kinaz
ROP: Prematüre retinopatisi
SGA: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı
SKB: Sistolik kan basıncı
SpO2: Saturasyon
TA: Trunkus arteriozus
TOF: Fallot tetralojisi
Trk: Tropomiyozin kinaz reseptörü
USG: Ultrasonografi
VGCC: Voltage-gated calcium channel
VIS: Vazotropik inotrop skor
Vps10p: Vacuolar protein sorting 10 protein
VSD: Ventriküler septal defekt

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

| | |
|---|----|
| Tablo I. Majör KKH'nın sıklığı..... | 4 |
| Tablo II. Asiyantotik KKH..... | 5 |
| Tablo III. Pulmoner kan akımı azalan siyanotik KKH..... | 5 |
| Tablo IV. Pulmoner kan akımı normal veya artan siyanotik KKH..... | 6 |
| Tablo V. Konjenital kalp hastalığında semptom gösterme yaşını belirleyen etkenler..... | 6 |
| Tablo VI. Doğumdan sonra ilk üç günde semptom gösteren KKH..... | 7 |
| Tablo VII. Doğumdan sonra ilk 4-14 gün olan bebeklerde semptom gösteren KKH..... | 7 |
| Tablo VIII. Doğumdan 14 gün sonra semptom gösteren KKH..... | 8 |
| Tablo IX. Çalışma gruplarının demografik verileri ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırılması..... | 31 |
| Tablo X. Konjenital kalp hastalığı olan vakaların tanısal ve klinik özellikleri..... | 32 |
| Tablo XI. Opere olan ve olmayan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması..... | 33 |
| Tablo XII. Opere olan ve olmayan hastaların tanısal ve klinik verilerinin karşılaştırılması..... | 34 |
| Tablo XIII. Opere olan KKH'nın ameliyat verileri..... | 35 |
| Tablo XIV. Bazal serum BDNF düzeylerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması..... | 36 |
| Tablo XV. Kontrol grubu ile opere olan hastaların postoperatif BDNF düzeylerinin karşılaştırılması..... | 37 |
| Tablo XVI. Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde bazal serum BDNF düzeyi ile demografik ve klinik veriler arasında ilişki..... | 39 |
| Tablo XVII. Konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere olan hastalarda preoperatif serum BDNF düzeyi ile klinik ve laboratuvar veriler arasında korelasyon analizi..... | 40 |
| Tablo XVIII. Opere olan hastaların preoperatif ve postoperatif verilerinin karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo XIX. Sistolik ve ortalama kan basıncı ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişki..... | 43 |
| Tablo XX. Postoperatif serum BDNF düzeyi ile klinik ve laboratuvar veriler arasındaki ilişki..... | 45 |
| Tablo XXI. Postoperatif serum BDNF düzeyleri ile klinik veriler arasında ilişki..... | 46 |
| Tablo XXII. Opere olan hastaların preoperatif ve postoperatif nörolojik skorlarının karşılaştırılması..... | 48 |

| | |
|---|----|
| Tablo XXIII. Opere olan hastalarda postoperatif serum BDNF düzeyleri ile Thompson skoru arasında korelasyon analizi..... | 50 |
| Tablo XXIV. Opere olan hastalarda postoperatif serum BDNF düzeyleri ile nörolojik skor arasında korerasyon analizi..... | 50 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Fallot tetralojisi..... | 9 |
| Şekil 2. İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi..... | 9 |
| Şekil 3. Büyük arterlerin transpozisyonu..... | 11 |
| Şekil 4. Trunkus arteriyozus..... | 11 |
| Şekil 5. Hipoplastik sol kalp sendromu..... | 12 |
| Şekil 6. Nörotrofin-reseptör etkileşimleri..... | 15 |
| Şekil 7. BDNF'nin protein yapısı..... | 17 |
| Şekil 8. BDNF'nin sinaptik salgılanması..... | 17 |
| Şekil 9. BDNF ve pro-BDNF'nin etki yolları..... | 18 |
| Şekil 10. BDNF izoformlarının reseptörleri ve hücre içi sinyal yolları..... | 19 |
| Şekil 11. Tüm vaka grubundaki KKH sınıflaması..... | 30 |
| Şekil 12. Vaka ve kontrol gruplarının bazal serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.. | 36 |
| Şekil 13. Opere olan ve olmayan hastaların bazal serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması..... | 37 |
| Şekil 14. Preoperatif ve postoperatif serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması..... | 38 |
| Şekil 15. Gebelik haftası ile bazal serum BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon analizi. | 40 |
| Şekil 16. Preoperatif plt sayısı ile serum BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon analizi. | 41 |
| Şekil 17. Preoperatif ve postoperatif kranial ultrasonografi verileri..... | 44 |
| Şekil 18. Preoperatif ve postoperatif inotropik skorların verileri..... | 44 |
| Şekil 19. Postoperatif 72. saatte serum BDNF düzeyleri ile laktat seviyeleri arasındaki ilişki..... | 47 |
| Şekil 20. Preoperatif ve postoperatif ilk 5 günde Thompson skoru verileri..... | 47 |
| Şekil 21. Preoperatif ve postoperatif ilk 5 günde nörolojik skor verileri..... | 48 |
| Şekil 22. Postoperatif 24. saat serum BDNF düzeyleri ile postoperatif 48. saat Thompson skoru arasında korelasyon analizi..... | 49 |

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

| | |
|--|----|
| Resim 1. Human BDNF kiti..... | 27 |
| Resim 2. Serum örneklerinin antijen kaplı plağın kuyucuklarına konulması..... | 27 |
| Resim 3. Antikor eklenmiş serum örneği..... | 27 |
| Resim 4. Antikor eklenmiş serum örneğinin yıkanması..... | 28 |
| Resim 5. Serum örneklerine substrat çözeltisinin eklenmesi..... | 28 |
| Resim 6. Serum örneklerine reaksiyonu sonlandırıcı reaktif eklenmesi..... | 28 |
| Resim 7. Serum örneklerinin ELISA mikropalak okuyucuda çalışılması..... | 29 |

EKLER DİZİNİ

Sayfa

| | |
|---|----|
| Ek 1. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izin belgesi..... | 73 |
| Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu..... | 76 |
| Ek 3. Demografik veri formu..... | 81 |
| Ek 4. Çalışma veri toplama formu..... | 82 |
| Ek 5. Nörolojik muayene skorlaması..... | 83 |
| Ek 6. Thompson skoru..... | 83 |

1. GİRİŞ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), fetal hayatta kalbin gelişimi sırasında kalbin iç duvarında oluşan, atriyum ile ventriküller arasındaki septumu, kalp kapakçıklarını ya da büyük arter ve venleri içeren yapısal defektlerdir. Bu hastalıklar doğuştan kalp hastalıkları olarak da bilinir (1). Sıklığı yaklaşık 1000 canlı doğumda 8-10'dur. Konjenital kalp cerrahisindeki teknikler ve gelişmeler mortalitede azalma sağlamıştır (2). Ancak, postoperatif kısa ve uzun dönemde konvülsiyon, motor, dil ve görsel fonksiyon gibi nörogelişimsel problemler görülmeye devam etmektedir (3).

Kalp cerrahisi ve kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulanan KKH olan bebeklerde perioperatif oluşabilecek merkezi sinir sistemindeki stresin / hasarın belirlenmesi halen araştırılan bir konudur. Günümüzde bu hastalarda istenmeyen nörolojik sonuçları gösteren klinik, biyokimyasal ve biyofiziksel belirteçler kesin olarak belirlenememiştir. Ayrıca, perioperatif yönetimin KKH'nın özelliklerine göre yapılması gerektiğine dair kanıtlar artmaktadır. Bu, özellikle kardiyak cerrahi veya baypas sonrası organ hasarı, inflamasyon ve nörobelirteçler açısından farklılıklar gösteren siyanotik KKH olan bebekler için geçerlidir (4). Bu nedenle, perioperatif dönemde kullanılabilir nörobelirteçlerin belirlenmesi morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önem taşıyabilecek bir faktördür.

Nörotrofinler, merkezi sinir sisteminde hücre ölümünün programlanmasında ve yürütülmesinde görev alırlar. Çeşitli nedenlere bağlı olarak azalma gösterdiklerinde beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanan biyolojik olaylar zinciri tetiklenir. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir (NT) (5). Santral sinir sistemi (SSS) nöronları ve astrositler tarafından salgılanır. Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanır. Trombositler BDNF'yi üretemezler ve belli uyarılar ile salarlar (6). BDNF / TrkB yolağının kardiyovasküler sistemden etkilenebildiği ve koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, hipertansiyon ve metabolik hastalıklar dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve sonucu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (7).

Hastanemizde, KKH'nın tanı ve tedavisi için bir referans hastane olarak fetal dönemden itibaren çok sayıda ve farklı kardiyak hastalıklar takip edilmektedir. Bu çalışma ile primer sonuç olarak yenidoğan döneminde konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere olan yenidoğanlarda preoperatif ve postoperatif dönemde serum BDNF düzeylerinin belirlenmesi

ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı. Sekonder sonuç olarak, BDNF düzeylerindeki değişiklikler ile erken dönemde nörolojik bulgular arasındaki ilişkinin belirlenmesi, konjenital kalp hastalığı tanısı, kardiyak kateterizasyon, yapılan ameliyat ve kranial ultrasonografide kanama bulgularının serum BDNF düzeylerine etkisinin belirlenmesi ve perioperatif bulguların etkisinin (ameliyat süresi, aortik kros klemp süresi, perfüzyon süresi, intraoperatif vücut sıcaklığı, inotropik destek, vital bulgular, laktat düzeyleri) karşılaştırılması amaçlandı.

2 . GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), fetal hayatta kalbin gelişimi sırasında kalbin iç duvarında oluşan, atriyum ile ventriküller arasındaki septumu, kalp kapakçıklarını ya da büyük arter ve venleri içeren yapısal defektlerdir. Bu hastalıklar doğuştan kalp hastalıkları olarak da bilinir (1). İntrauterin 8. haftada kalbin ve başlıca kan damarlarının gelişimi tamamlanırken, bu dönemdeki anormal organogenezis sonucu KKH oluşmaktadır.

2.1.1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Etiyolojisi

Konjenital kalp hastalıklarının etiyolojisi güncel bilgilerimize göre, henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Gelişiminde genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bir çok neden sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar (özellikle kızamıkçık), ilaçlar (lityum, antiepileptikler), madde bağımlılığı (kokain, alkol, sigara kullanımı), diabetes mellitus, fenilketonüri, sistemik lupus eritematozus gibi kollajen vasküler hastalıklar ve radyasyona maruz kalma ile ilişkili bulunmuştur. Genetik faktörler ve KKH arasındaki ilişki tanımlanmasına rağmen, halen spesifik genetik mutasyonlarla arasındaki belirsizlik ve karmaşıklık devam etmektedir. Nadiren, tek bir gen spesifik bir lezyona neden olmaktadır. Daha sıklıkla, genetik sendromlar ve kromozomal anormallikler kompleks lezyonların bir parçası olarak konjenital kalp hastalıklarına neden olurlar (2).

2.1.2. Konjenital Kalp Hastalıklarının Epidemiyolojisi

Prenatal (fetal ekokardiyografi ve ultrasonografi) ve postnatal (nabız oksimetre taraması) tanı ve takip olanaklarının artması nedeniyle yıllara göre hem erken tanıda hem de sıklığında artma görülmektedir. KKH prevalansı 1930-1934 yılları arasında 1000 canlı doğumda 0,6'dan 1995 yılından sonra 1000 yenidoğanda 9,1'e kadar önemli ölçüde artmıştır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde her 1000 yenidoğanda 8-10 ve dünyada 1000 yenidoğanda 17.9'unu etkileyen en yaygın doğumsal hastalıktır. Tanısal görüntüleme, ilaçlar, kateter teknikleri ve cerrahi müdahalelerdeki hızlı ilerlemeler nedeniyle 1990 ile 2017 arasında KKH ölüm oranı küresel olarak %34,5 oranında azalmıştır (2)

Konjenital kalp hastalığı olan hastaların %40-50'sinin tanısı ilk bir hafta içinde, %50-60 hastanın tanısı ise ilk bir ay içinde konulmaktadır. Dünyada 12 milyondan fazla KKH nedeniyle ameliyat olan ve yaşayan insan olduğu bildirilmiştir (2). Tablo I'de en sık görülen KKH'nın sıklığı verildi (1). Patent duktus arteriosus, büyük arterlerin transpozisyonu,

hipoplastik sol kalp sendromu, Fallot tetralojisi ve pulmoner atrezi yaşamın ilk haftasında en sık görülen anomalilerdir (9).

Tablo I. Majör KKH'nın sıklığı (1)

| HASTALIK | % |
|--|-------|
| Ventriküler septal defekt (VSD) | 30-35 |
| Atriyal septal defekt (sekundum) (ASD) | 6-8 |
| Patent duktus arteriozus (PDA) | 6-8 |
| Aort koarktasyonu (AK) | 5-7 |
| Fallot tetralojisi (TOF) | 5-7 |
| Pulmoner stenoz (PS) | 5-7 |
| Aort stenozu (AS) | 4-7 |
| Büyük arterlerin transpozisyonu (BAT) | 3-5 |
| Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS) | 1-3 |
| Hipoplastik sağ kalp sendromu (HRHS) | 1-3 |
| Trunkus arteriozus (TA) | 1-2 |
| Total anormal pulmoner venoz dönüş anomalisi (TAPVC) | 1-2 |
| Triküspit atrezisi | 1-2 |
| Tek ventrikül | 1-2 |
| Çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV) | 1-2 |
| Diğerleri | 5-10 |

Biküspit aortik kapak, fizyolojik periferik pulmoner stenoz, mitral kapak prolapsusu ve preterm yenidoğanlarda patent duktus arteriozus dahil edilmeden

2.1.3. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflaması

Konjenital kalp hastalıkları, sistemik venöz kanın akciğerlerde oksijenize olmadan doğrudan sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu gelişen siyanozun olup olmamasına göre iki gruba ayrılır: Asiyantotik ve siyanotik konjenital kalp hastalığı (9).

Asiyantotik konjenital kalp hastalıkları kalpte baskın olan fizyolojik yükün durumuna göre kendi içinde de sınıflandırılabilir. En sık hacim yükünde artış görülen soldan sağa şant lezyonlarıdır. İkinci en sık grup sağda ve solda basınç yükünde artış görülen obstrüktif lezyonlardır. Bir diğer grup ise, regürjitan lezyonlardır. (Tablo II). Asiyantotik konjenital kalp hastalığında siyanoz ya yoktur ya da hafiftir (1).

Tablo II. Asiyantotik KKH (1)

| Soldan sağa Şant lezyonları | Obstrüktif lezyonlar | Regürjitan lezyonlar |
|---|---|---|
| 1. Atriyal septal defekt | 1. İntakt ventriküler septum ile birlikte pulmoner kapak stenozu | 1. Pulmoner kapak yetersizliği ve pulmoner kapağın doğuştan yokluğu |
| 2. Ventriküler septal defekt | 2. İnfundibüler pulmoner stenoz ve çift odacıklı sağ ventrikül | 2. Doğuştan mitral yetersizlik |
| 3. Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomali si | 3. İntarakdiyak Şant ile kombine pulmoner stenoz | 3. Mitral kapak prolapsusu |
| 4. Atriyoventriküler septal defekt | 4. Periferik pulmoner stenoz | 4. Triküs pit yetersizliği |
| 5. Aort yetersizliği ile birlikte olan suprakristal ventriküler septal defekt | 5. Aort stenozu | |
| 6. Patent duktus arteriyozus | 6. Aort koarktasyonu | |
| 7. Aortikopulmoner pencere defekti | 7. Ventriküler septal defekt ile birlikte koarktasyon | |
| 8. Koroner arteriyovenöz fistül | 8. Diğer kardiyak anomaliler ve kesintili aortik ark ile birlikte koarktasyon | |
| 9. Rüptüre valsalva sinüs anevrizması | 9. Mitral stenoz | |
| | 10. Pulmoner venöz hipertansiyon | |

Siyanotik konjenital kalp hastalıkları patofizyolojisine göre 2 gruba ayrılır: pulmoner kan akımının azalması (Fallot tetralojisi, intakt septum ile birlikte pulmoner atrezi, triküs pit atrezisi, obstrüksiyonlu total anormal pulmoner venöz dönüş anomali si) (Tablo III) ve pulmoner kan akımının artması (büyük arterlerin transpozisyonu, tek ventrikül, trunkus arteriyozus, obstrüksiyonsuz total pulmoner venöz dönüş anomali si) (Tablo IV) (1).

Tablo III. Pulmoner kan akımı azalan siyanotik KKH (2)

| Sağ Ventrikül Hipertrofik | Sol Ventrikül Hipertrofik |
|--|----------------------------------|
| Fallot tetralojisi | Tek ventrikül, PS |
| Büyük arterlerin transpozisyonu, VSD, PS | Trunkus arteriyozus |
| Pulmoner stenoz | Ebstein anomali si |
| Çift çıkışlı sağ ventrikül, PS | |
| Pulmoner atrezi, intakt ventriküler septum | |

Tablo IV. Pulmoner kan akımı normal veya artan siyanotik KKH (2)

| Sağ Ventrikül Hipertofik | Sol Ventrikül Hipertrofik | Her İki Ventrikül Hipertrofik |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| BAT | Trunkus arteriyozus | Trunkus arteriyozus |
| TAPVC | Tek ventrikül | |
| DORV | | |
| HLHS | | |

2.1.4. Yenidoğan Döneminde Bulgu Veren Konjenital Kalp Hastalıkları

Yaşamın ilk yılında cerrahi veya kateterizasyon ile müdahale gerektiren lezyonlar olarak tanımlanan kritik KKH, KKH'nın yaklaşık %25'ini oluşturur (10). Yenidoğan dönemde bulgu veren KKH daha geç bebeklik döneminde bulgu verenlerden anatomik olarak oldukça farklıdır. Paralel yapıda olan fetal kan dolaşımının doğumdan sonra seri dolaşıma geçişteki aşamalarına göre farklılıklar gösteren bu anomalileri bulguların çıkış yaşına göre üç ayrı döneme ayırmak mümkündür (Tablo V) (11).

Tablo V. Konjenital kalp hastalığında semptom gösterme yaşını belirleyen etkenler (11)

| YAŞ | ETKENLER | FİZYOLOJİK SONUÇ |
|------------|---|--|
| 0-3 GÜN | Fetal dolaşım-neonatal dolaşım geçiş dönemi | Birbirine karışımı olmayan paralel anomaliler Kritik düzeyde darlıkla giden seri dolaşimli anomaliler |
| 4-14 GÜN | Duktus arteriyozusun kapanması | Pulmoner kan akımının kısıtlandığı anomaliler İnen aort akımının kısıtlandığı anomaliler |
| | Pulmoner vasküler direnç düşüş krizleri | Pulmoner ödem |
| 2-18 HAFTA | Kronik düşük vasküler direnç | Pulmoner ödem |

Doğumdan sonraki ilk üç günde bulgu veren KKH'nda, doğumdan sonra paralel kan dolaşımının devam ettiği BAT'ın yanısıra, seri dolaşıma geçilmiş olmakla birlikte sistemik ya da pulmoner debiyi ileri derecede kısıtlayan bir tıkanıklığın söz konusu olduğu KKH çok erken bulgu verir (Tablo VI) (11).

Tablo VI. Doğumdan sonra ilk üç günde semptom gösteren KKH (11)

| Patofizyoloji | Olası tanı |
|--|-------------------------------|
| Birbirine karışımı olmayan paralel kan dolaşımı | Büyük arter transpozisyonu |
| Ağır engelle karşılaşılan seri dolaşım | Hipoplastik sol kalp sendromu |
| | Hipoplastik sağ kalp sendromu |
| | Kritik aort darlığı |
| | Kritik pulmoner darlık |
| | Kesintili arkus aorta |
| | TAPVC (obstrüksiyonlu) |

Doğumdan sonraki ilk 4-14 günler arasında semptomatik olan KKH iki grupta değerlendirilir: (Tablo VII) (11).

İlk grupta duktusun açık olduğu sürece asemptomatik olan anomaliler yer alır. Duktusta kapanma sonucu nabızların zayıflaması, pulmoner ödem ya da siyanoz gibi bulgular ortaya çıkar.

İkinci grupta ise, pulmoner vasküler dirençteki düşme ile hem sistolde hem de diyastolde geçiş sonucu artan pulmoner debinin semptom oluşturduğu hastalıklar yer alır.

Tablo VII. Doğumdan sonraki ilk 4-14 günlük bebeklerde semptom gösteren KKH (11)

| Patofizyoloji | Olası tanı |
|------------------------------------|---|
| Kısıtlanmış pulmoner debi | Fallot tetralojisi (ağır) |
| | Triküspit atrezisi |
| | Büyük arterlerin transpozisyonu |
| | Pulmoner darlıklı tek ventrikül |
| Kısıtlanmış inen aort akımı | Ağır aort koarktasyonu |
| Pulmoner ödem | Trunkus arteriyozus |
| | Prematürede duktus arteriyozus açıklığı |
| | Arteriyovenöz malformasyon |
| | Aortikopulmoner pencere |

İkinci haftadan sonra pulmoner dirençteki düşüşe paralel olarak sol-sağ şant düzeyinin, dolayısı ile pulmoner debinin arttığı KKH semptom verir (Tablo VIII) (11).

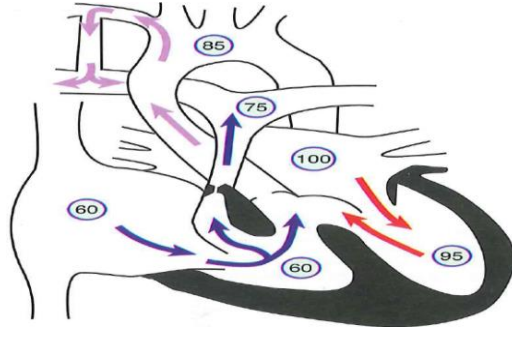
Tablo VIII. Doğumdan 14 gün sonra semptom gösteren KKH (11)

| Patofizyoloji | Olası tanı |
|-----------------------------------|---|
| Pulmoner ödem | Komplet atriyoventriküler septal defekt |
| | Hafif pulmoner darlıklı fallot tetralojisi |
| | Büyük ventriküler septal defekt |
| | TAPVC (obstrüksiyonsuz) |
| | Pulmoner darlıksız kompleks transpozisyon |
| | Pulmoner darlıksız tek ventrikül |
| | Pulmoner darlıksız çift çıkışlı sağ ventrikül |
| Anormal kökenli sol koroner arter | |

2.1.5. Fallot Tetralojisi

Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu, ventriküler septal defekt, aortun dekstropozisyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi olmak üzere Fallot tetralojisinin 4 ana bileşeni vardır (Şekil 1). Hastanın siyanozunun derecesi ve semptomuna göre ilk başvuru yaşı pulmoner darlığın derecesine bağlıdır. En ağır formu sağ ventrikül çıkım yolunun tam tıkanıklığıdır (VSD-pulmoner atrezi). Sağ ve sol ventriküle sistemik venöz dönüş ise normaldir. Pulmoner stenoz belirginse kan sağ ventrikülden VSD aracılığı ile aortaya geçer, siyanoz gelişir. Ancak sağ ventrikül çıkım yolu darlığı ileri derecede ise pulmoner kan akımı PDA aracılığıyla sağlanabilir. PDA kapandığında siyanoz daha belirginleşir. Siyanoz genellikle doğumda olmamasına karşın, hasta büyüdükçe sağ ventrikül infundibulumunun artan hipertrofisi sonucu bir yaş civarında siyanoz oluşmaya başlar. Yenidoğanda sağ ventrikül çıkış yolu darlığı şiddetli ise siyanoz görülebilir. Opere edilmemiş büyük çocuklarda eforla dispne, mavi deri, gri sklera ve parmaklarda çomaklaşma saptanır. Hayatın ilk 2 yılında aralıklı olarak hipersiyanotik ataklar olabilir (1). Siyanoz ciddi olanlarda gelişim geriliği oluşabilir. Subakut bakteriyel endokardit, beyin absesi ve serebrovasküler olaylar seyrek olmakla birlikte görülebilir.

Darlığın şiddetli olduğu yenidoğanlarda acil tıbbi veya cerrahi girişim gerekebilir. Bu hastalarda duktus arteriyozusun kapanmasını önlemek için intravenöz (IV) prostaglandin E1 infüzyonu ile duktusun açıklığı sağlanır ve böylelikle pulmoner kan akımı artar. Cerrahi olarak Fallot tetralojisinin tam düzeltici cerrahi tedavisi veya palyatif sistemik-pulmoner arter şantı (Blalock-Taussig şant) yapılabilir (1).

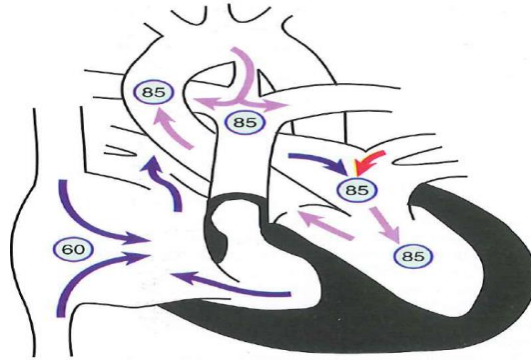


Şekil 1. Fallot tetralojisi (1)

2.1.6. Pulmoner Atrezi

Pulmoner atrezi (PA), ventriküler septal defekt veya intakt ventriküler septumla birlikte görülebilen kompleks bir konjenital kalp anomalisidir (Şekil 2). Pulmoner atrezi ile birlikte VSD varsa sağ ventrikül çıkışı tümüyle aortaya olur. Pulmoner kan akımı PDA veya kollateral dolaşım ile sağlanır.

İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi (IVS-PA) olan yenidoğanlarda pulmoner kan akımının tek kaynağı PDA'dır. PDA kapanmaya başladığında siyanoz belirginleşir. Girişimsel işlemler ve cerrahi yapılanaya kadar prostaglandin E1 infüzyonu gerekebilir. IVS-PA'da sağ ventrikül ve triküspit kapak hipoplazi derecesi farklı olmakla birlikte hipoplaziktir. Hafif ve orta sağ ventrikül hipoplazisi varsa ya cerrahi pulmoner valvulotomi yapılarak sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu açılır, ya da kardiyak kateterizasyon ile balon pulmoner valvüloplasti yapılır. Sağ ventrikül hipoplazisi düzelmezse hastalara Glen ameliyatı ve sonra Fontan ameliyatı yapılır (1).



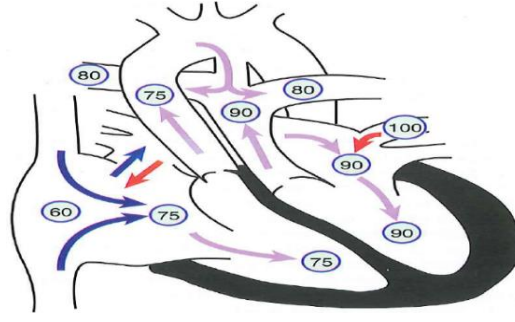
Şekil 2. İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi (1)

2.1.7. Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül

Çift çıkışlı sağ ventrikül anomalisinde aorta ve pulmoner arterin her ikisi sağ ventrikülden çıkar. Sol ventrikülden çıkan büyük damar olmadığından kan VSD ile sağ ventriküle gelir. VSD'nin pozisyonu ve pulmoner darlığın olması hemodinamik durumu etkiler ve DORV tiplerini belirler. VSD'nin aortaya veya pulmoner artere yakınlığına göre subaortik veya subpulmonik DORV olabilir. VSD subaortik ise, patofizyoloji Fallot tetralojisi gibidir. Pulmoner darlığı olmayan subaortik VSD'li vakalarda siyanoz hafifken, pulmoner darlık varsa siyanoz belirgindir. VSD subpulmonik ise, aortik darlık ve aort koarktasyonu da eşlik edebilir. Buna 'Taussing Bing malformasyonu' da denilir. Eğer VSD subaortik ise düzeltme ameliyatı Fallot tetralojisine benzer yapılır, VSD subpulmonik ise büyük damarlar yer değiştirilerek arteriyel switch ameliyatı yapılır. Eğer aortik obstrüksiyon veya ventrikül hipoplazisi de eşlik ediyorsa Norwood ameliyatı yapılır (1).

2.1.8. Büyük Arterlerin Transpozisyonu

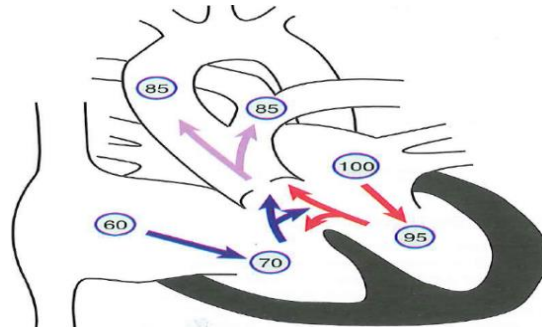
Büyük arterlerin transpozisyonu, sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır. Aort sağ ventrikülden, pulmoner arter sol ventrikülden çıkar (Şekil 3). Normalde aorta pulmoner arterin arkasında ve sağında yer alırken, BAT'da aorta pulmoner arterin önünde ve sağında yer alır. Aort sağ ventrikülden oksijen oranı daha düşük olan kanı vücuda gönderirken, pulmoner arter sol ventrikülden daha çok oksijenlenmiş kanı akciğerlere gönderir. Yenidoğan döneminde yaşam foramen ovale, VSD ve PDA gibi defektler aracılığı ile kanın karışmasıyla sağlanır. Hastalarda siyanoz doğumdan itibaren görülebilir. Yeterli karışımı sağlayan ASD veya VSD yoksa PDA'nın açıklığı için prostaglandin E1 infüzyonu başlanmalıdır. Buna rağmen hipoksik ve asidotik olan bebeklere Rashkind balon atriyal septostomi yapılmalıdır. İntakt ventriküler septumlu BAT'lı yenidoğanlarda arteriyel switch ameliyatı ile yaşamın ilk haftalarında düzeltme yapılır. Doğumdan sonra pulmoner vasküler direnin düşmesi ile birlikte sol ventrikül basıncı da düşmeye başlar. Bundan sonra hasta opere edilirse sol ventrikülün daha yüksek basınçlı sistemik dolaşıma kan pompalaması zorlaşmaya başlayacaktır (1).



Şekil 3. Büyük arterlerin transpozisyonu (1)

2.1.9. Trunkus Arteriozus

Trunkus arteriyozusta (TA), kalpten trunkal kapakla birlikte tek bir arter gövdesi ayrılır. Bu damar sistemik, pulmoner ve koroner dolaşımı sağlar (Şekil 4). Trunkal kapağın altında perimembranöz VSD her zaman vardır. Trunkus VSD üzerinden 'overriding' yaparak her iki ventrikülden de kan alır. Tip 1 TA'da, pulmoner arterler tek kök olarak trunkus arteriyozusun sol arkasından çıkarak sağ-sol pulmoner arterlere ayrılır. Tip 2 ve Tip 3 TA'da ana pulmoner arter yoktur. Sağ ve sol pulmoner arterlerin her biri TA'nın arkasından (Tip 2) veya lateralinden (Tip 3) çıkarlar. Yaşamın ilk 2 ayı içinde tedavi edilmezse pulmoner direnç artışına bağlı kalp yetmezliği oluşabilir. Yenidoğan döneminde cerrahi olarak VSD kapatılırken, pulmoner arterler trunkustan ayrılır ve sağ ventrikül ile pulmoner arterler arasında homogreftli kondüit konulur (1).

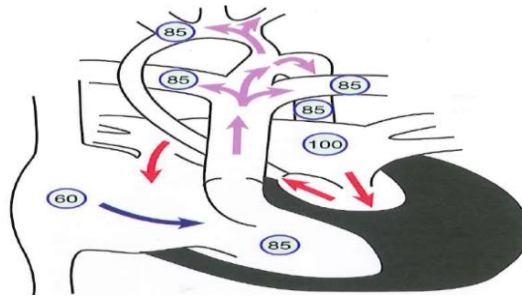


Şekil 4. Trunkus arteriyozus (1)

2.1.10. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), sol ventrikül, mitral kapak, aort kapak ve çıkan aortun değişik derecede hipoplazik ya da atrezik olduğu bir anomalidir (Şekil 5). Pulmoner venlerden gelen kan ASD veya foramen ovale yolu ile sağ ventriküle gelir.

Yenidoğan döneminde sağ ventrikül hem pulmoner dolaşımı, hem de PDA sayesinde sistemik dolaşımı sağlar. PDA kapanmaya başladığında sistemik perfüzyonun azalmasına bağlı semptomlar ve şok ortaya çıkabilir. Muayenede periferik nabızlar zayıf alınır veya hiç alınamaz. Preoperatif dönemde prostaglandin E1 infüzyonu veya balon atriyal septostomi yapmak gerekebilir. Cerrahi tedavide öncelikle aort ve pulmoner arter dokuları kullanılarak pulmoner kan akımı bozulmadan sistemik dolaşıma kan sağlanır. Cerrahide sıklıkla Norwood ameliyatı veya Sano modifikasyonu teknikleri kullanılır (1).



Şekil 5. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (1)

2.1.11. Tek Ventrikül Fizyolojisindeki Anomaliler (Çift Girişli Ventrikül)

Tek ventrikül fizyolojisindeki dolaşımda, sağ ve sol atrium iki ayrı atrioventriküler kapaktan veya ortak atrioventriküler kapaktan tek ventriküle açılır. Aorta ve pulmoner arter tek ventrikülden çıkabileceği gibi, bazen büyük damarlardan biri rudimenter ventrikülden de çıkabilir. Pulmoner stenoz veya pulmoner atrezi sıklıkla eşlik edebilir. Pulmoner kan akımında azalma varsa, kalp yetersizliği olmadan siyanoz görülebilir. Pulmoner kan akımında azalma yoksa, kalp yetersizliği oluşabilir ve hafif siyanoz görülür. Semptomlar pulmoner vasküler direncin azaldığı 4-6. haftadan itibaren belirginleşir. Pulmoner stenoz şiddetli ise, Blalock-Taussig aortopulmoner şant yapılarak pulmoner kan akımı artırılır. Pulmoner kan akımının arttığı durumlarda pulmoner arter basıncının yükselmesini engellemek için 'pulmoner band' ameliyatı yapılır. Kavopulmoner şantın yapıldığı Glenn ameliyatı 2-6 ay arasında, Fontan ameliyatı ise 2-3 yaşlarında yapılabilir (1).

2.1.12. Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu, sıklıkla istmus ile desendan aort bileşkesindeki darlık lezyonudur. En sık darlık duktus arteriyozus seviyesindedir (juktaduktal koarktasyon). Ağır juktaduktal koarktasyon veya transvers arkus hipoplazisinde duktus aracılığı ile sağ ventriküldeki kan

desenden aortaya pompalanır. Sağ ventrikül debisi ile vücudun alt tarafının kan akımı sağlanır. Duktustan şantın yönü sağdan sola doğru ise diferensiyel siyanoz ortaya çıkar ve üst ekstremitelerin pembe, alt ekstremitelerin ise mor olmasına neden olur. Koarktasyonun proksimalinde olan arterlerde kan basıncı yüksek, distalinde olan arterlerde ise hem kan basıncı, hem de nabız basıncı düşüktür. Ağır koarktasyonu olan yenidoğan ve süt çocuklarında, vücut perfüzyonunda azalma, asidoz ve ağır kalp yetersizliği belirtileri görülebilir. Aort koarktasyonu ile birlikte VSD varsa dirençli kalp yetmezliği oluşabilir. Yenidoğanlarda hipoperfüzyon ve asidozu önlemek için prosoglandin E1 infüzyonu gerekebilir. Balon anjiyoplasti, sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk ve cerrahi için yüksek riskli bebeklerde yapılabilir. Uygun hastalarda transkateter stent uygulamaları yapılabilir. Klinik stabil hastalarda cerrahi düzeltme uygulanır (1).

2.1.13. Konjenital Kalp Hastalıkları Cerrahisinde Kardiyopulmoner Baypas

Konjenital kalp hastalıklarının cerrahi olarak düzeltilmesi tedavinin en önemli parçasıdır. Kardiyak cerrahide, kalbin pompa ve akciğerin solunum fonksiyonunu yapan kalp-akciğer makinesinin (pompa) kullanılması işlemine kardiyopulmoner baypas (KPB) denilir.

Kirklin'in mekanik kalp-akciğer makinesi ile KPB daha geniş uygulanmaya başlanmış ve sağ kalım oranını arttırmıştır (12).

Kardiyopulmoner baypas devresi pompaları, kanülleri, tüpleri, rezervuarı, oksijenatörü, ısı değiştiricileri ve filtreleri içerir. Hasta işlem öncesi heparinize edilir ve KPB süresince heparinizasyona 'activated clotting time' (ACT) kontrolü ile devam edilir. KPB cihazı prime solüsyonu ile doldurulur ve venöz kanüller konulur. Pompa ile venöz kan oksijenatöre gönderilerek gaz değişimi sağlanır. Arteriyel kanül ile sistem aortaya bağlanır. Isı değiştiriciler sayesinde kanın sıcaklığı ayarlanır. Pompa ile istenilen debiye ulaşıldığı zaman hipotermi sağlanır. Aortik kros klemp yerleştirildikten sonra kalbin sistemik dolaşım ile ilişkisi kesilir. Kardiyoplejik solüsyon ile de kalbin durdurulması sağlanır (13).

Kardiyopulmoner baypas yapılırken oluşan iskemi ve reperfüzyon doku hasarının oluşmasında etkili faktörlerdir. Kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek ve beyin hasarı, KPB ekipman ve prosedürlerini iyileştirmeye yönelik devam eden çabalara rağmen görülmektedir. Ayrıca, gastrointestinal, pulmoner, hematolojik ve myokard dokusunda hasar oluşabilmektedir. Böbrek ve beyin hasarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte hipoksi ve inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (14).

2.1.14. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Cerrahisinin Nörogelişimsel Etkileri

Palyatif ve düzeltici KKH cerrahisindeki tıbbi ve teknolojik gelişmeler bu bebeklerin yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır. Bir çalışmada yenidoğanların %90'ının erişkin yaşama ulaştığı gösterilmiştir (15).

Konjenital kalp hastalıklarının nörogelişimsel etkilerinin olduğu bilinmektedir. Fetal hayatta azalmış beyin perfüzyonunun en önemli nedeni olduğu gösterilmiştir (16). Yenidoğan bebekler arasında KKH olan bebeklerde olmayanlara göre beyin hasarı daha fazladır (17). Beyin kan akımındaki oksijenin düşmesi ile seyreden KKH da beyin direncinin plasental dirence oranı azaltılarak beyin kan akımı korunur (18). Sistemik dolaşıma giden kanın oksijenizasyonun daha düşük olduğu HLHS, BAT gibi siyanotik KKH'da beyinin büyümesi ve gelişmesi olumsuz etkilenmektedir (16). Ayrıca bu hastalıklar opere edilerek düzeltilse bile beyin fetal dönemde etkilenmektedir (19). Yapılan bir çalışmada, KKH tanısı olan yenidoğanlar preoperatif magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile incelenmiş, hastaların %56'sında beyin hasarı saptanmıştır. Beyin hasarı olan hastaların %39'unda inme saptanmıştır. Hastalarda ameliyat sonrası en fazla beyaz cevher hasarı görülmüştür (20).

Santral sinir sistemi hasarı fetal, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bir çok faktöre bağlıdır. Kardiyak cerrahide serebral perfüzyon ve metabolizmanın değişmesi, ısı değişiklikleri ve kardiyojenik embolinin neden olduğu hipoksik iskemik reperfüzyon hasarı oluşabilir (18). Preoperatif dönemde düşük arteriyel hemoglobin saturasyonu, preoperatif baz açığı, ameliyata kadar geçen süre, kalp kateterizasyonu yapılması, kardiyak arrest olması, erkek cinsiyet, intraoperatif dönemde KPB stratejisi, azalan beyin oksijen saturasyonu, hematokrit düzeyinin <%24 olması, hava ya da partikül embolisi, inflamasyon, uzun süreli dolaşım durması (>40 dk), postoperatif dönemdeyse düşük kalp debisine bağlı hipotansiyon ve hipoksemi, morfolojik immatür beyin, tek ventrikül fizyolojisinin olması KKH'da beyin gelişimini olumsuz etkileyen faktörlerdir (20–24).

2.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

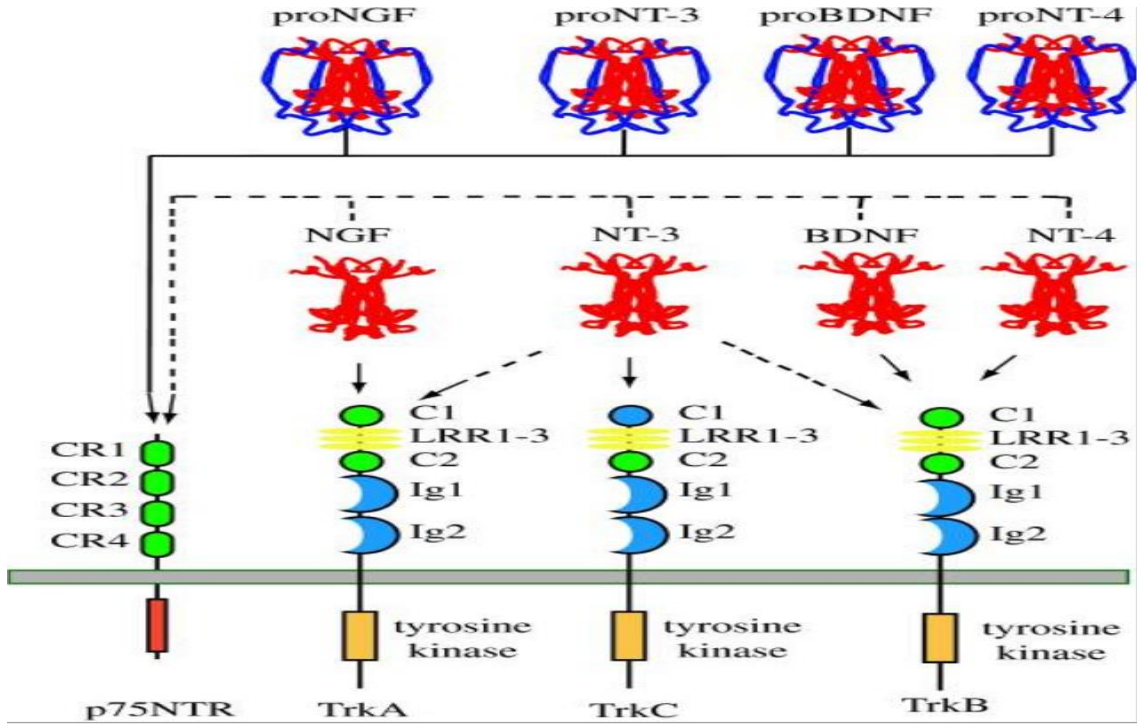
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi ve periferik sinir sisteminde, nöronların farklılaşması, dentritlerin büyümesi ve piramidal nöronların dallanmasında, ayrıca sinaptik iletim ve plastisiteyi de içeren birçok nöroprotektif ve nörorejeneratif etkisi gösterilmiş nörotrofik faktörlerin bir üyesidir (25).

2.2.1. Nörotrofinler

Sinir sisteminin gelişimi sırasında, nöronların hayatta kalması hedef hücreleriyle etkileşime bağlıdır. Spesifik proteinlerin hedef hücreler tarafından salındığı ve bu etkileşimlerde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (26).

Nörotrofinler (NT), merkezi ve periferik sinir sistemlerinin gelişimi ve işlevlerinin düzenlenmesinde büyük rol oynayan bir büyüme faktörleri ailesini oluşturur. Tüm nörotrofinlerin ortak özelliği, bir N-terminal sinyal peptidi, bir sonraki propeptit ve olgun nörotrofin içeren uzun öncüler prepronörotrofinler (preproNT) olarak hücrelerde sentezlenmeleridir (27). Nöron büyüme faktörü (NGF), BDNF ve diğer NT'ler (NT-3, NT-4, NT 4/5), memeli NT protein ailesini oluşturur (28,29). İlk keşfedilen nörotrofik faktör NGF'dir (30,31). BDNF, nörotrofin ailesinin ikinci üyesi olarak 1982'de domuz beyininden izole edilmiştir (32). NGF ve BDNF'den iki yıl sonra, NT ailesinin üçüncü bir üyesi olan nörotrofin-3 (NT-3) tanımlanmıştır (33).

Nörotrofinlerin pro-formu olan pronörotrofinlerin (proNT), olgun NT'ler tarafından ortaya çıkarılanlardan farklı biyolojik etkilere sahip olduğunu gösterilmiştir (34). ProNT'nin, apoptotik ve nörotrofik aktivite rolünden farklı ek fonksiyonlara sahip olduğu saptanmıştır (35).



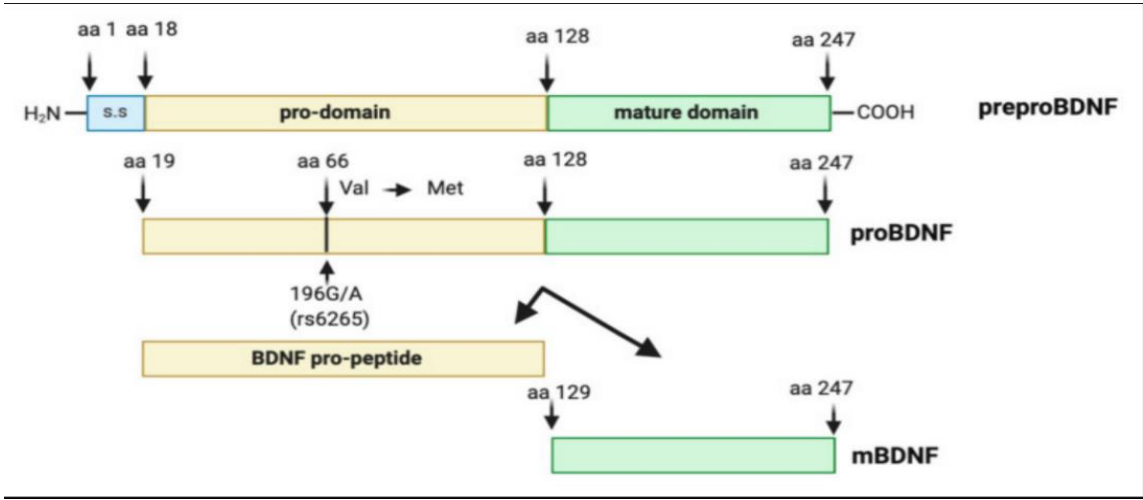
Şekil 6. Nörotrofin-reseptör etkileşimleri (36)

Nörotrofinler için iki farklı grup reseptör bulunmuştur. Bunlardan ilki tropomiyozin kinaz reseptörü (Trk), ikincisi nörotrofin reseptörü p75 (p75NTR)'dir. Hayatta kalma sinyali ağırlıklı olarak Trk aktivasyonu ile ilişkilidir. Bunun aksine, p75NTR, bazı istisnalar dışında, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin apoptozisinde kritik role sahiptir (37–40). TrkA, TrkB ve TrkC olmak üzere üç tip tropomiyozin kinaz reseptörleri vardır (41). NGF'nin TrkA'ya, BDNF'nin TrkB'ye, NT-3'ün hem TrkA'ya, hem de TrkC' ye bağlanarak nöronların hayatta kalmasına, büyüme ve dallanmasına etki ettiği gösterilmiştir (Şekil 6) (36,42,43).

2.2.2. BDNF'nin Sentezi, Salınması ve Etki Mekanizmaları

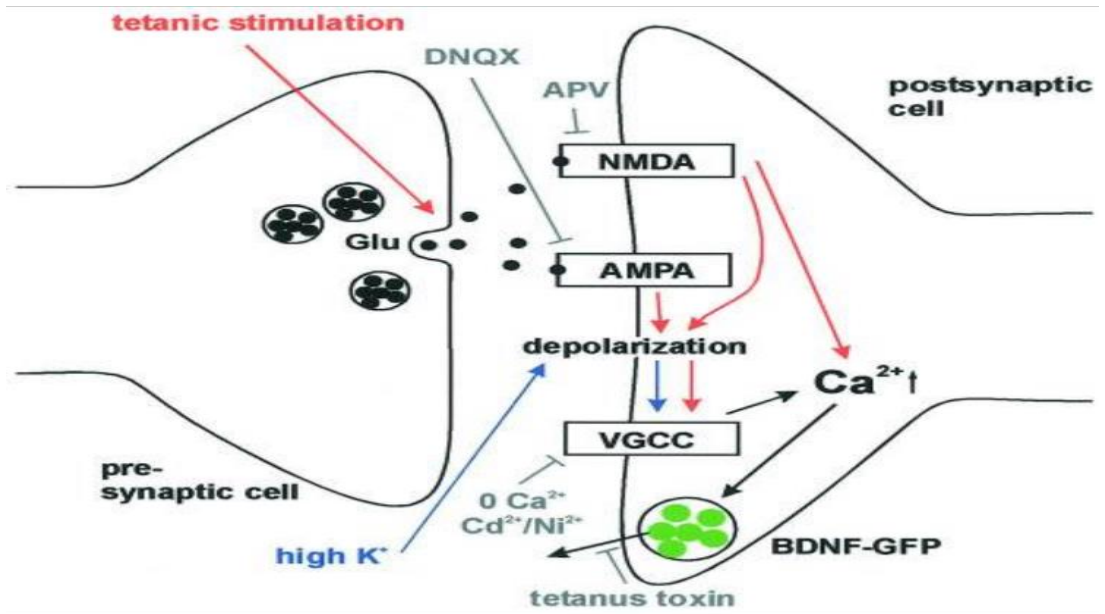
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, memeli beynindeki nöronlar ve glial hücreler tarafından üretilir. Astrositler önemli bir BDNF kaynağıdır ve astrositlerden salınan BDNF'nin, neogenezin uyarılması ve glial hücrelerin gelişimi gibi nöroprotektif ve nörorejeneratif etkileri vardır (44). Ek olarak, astrositler tarafından salınan sitokinler, mikroglialdan BDNF'nin salınımında etkilidir. Glial hücre kaynaklı BDNF, patolojik durumların onarım süreçlerinde yer alır (45). Yetişkin sıçan beyninde en yüksek BDNF seviyeleri hipokampusta olduğu, bunu hipotalamus, neokorteks, serebellum, talamus ve striatum düzeylerinin izlediği gösterilmiştir (46).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör başlangıçta endoplazmik retikulumda (32-35 kDa) olan 247 aminoasitlik öncü protein pre-pro-beyin kaynaklı nörotrofik faktör (preproBDNF) olarak sentezlenir. Sinyal peptidinin ayrılmasından sonra (28-32 kDa) pro-beyin kaynaklı nörotrofik faktör (proBDNF), yapısal düzenlenme için Golgi aparatına taşınır (47). Özellikle Golgi aparatı gibi hücre içi zarlarda bulunan Vps10p reseptör ailesine ait olan sortilin proBDNF'ye bağlanarak proBDNF'nin hücre içi taşınmasına aracılık eder (48). ProBDNF, Golgi aparatında subtilisin-kexin ailesinin bir üyesi olan furin endoproteazları tarafından veya hücre içi veziküllerde pro-konvertaz enzimleri tarafından biyolojik olarak aktif 13 kDa büyüklüğünde 119 aminoasitten oluşan olgun BDNF'ye dönüştürülür (Şekil 7) (49–53). Hücre dışına taşınan proBDNF'nin hücre dışında plazmin veya matriks metalloproteinazlar tarafından olgun BDNF'ye dönüştüğü de saptanmıştır (34,54–56).



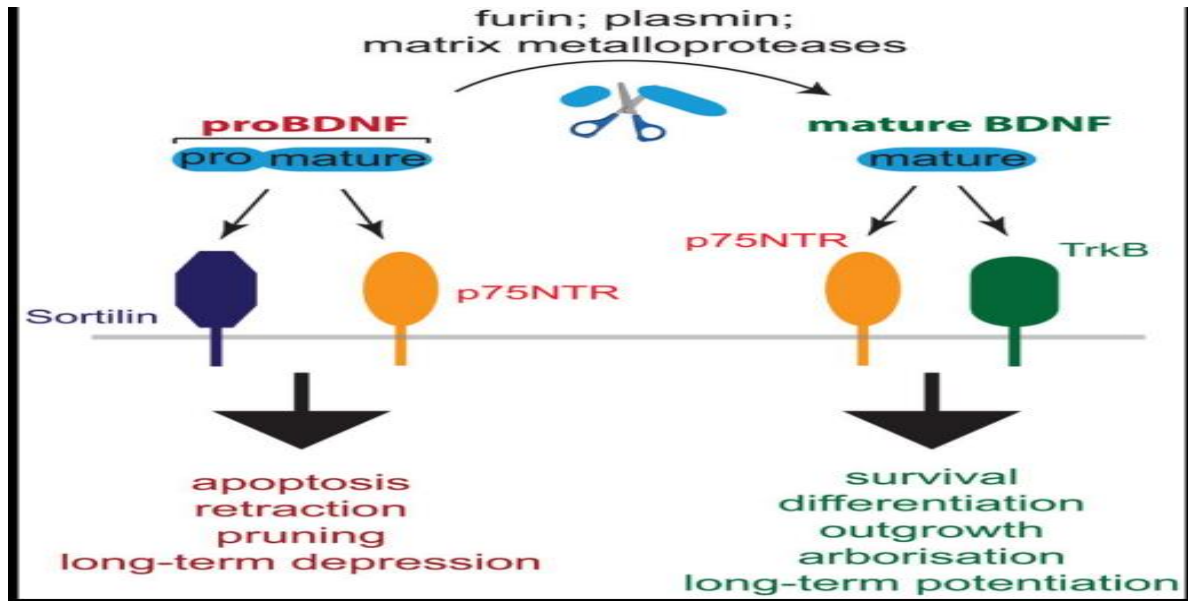
Şekil 7. BDNF'nin protein yapısı (57)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün presinaptik, postsinaptik veya her ikisinden mi salındığı tartışma konusu olsa da, elde edilen bulgular BDNF'nin aksonlardan salınabileceğini göstermektedir (58,59). Glutamaterjik sinapsların yüksek frekanslı aktivasyonuna bağlı postsinaptik iyonotropik glutamat reseptörlerinin (NMDA, AMPA) aktivasyonu veya K^+ kaynaklı depolarizasyon ile voltaj kapılı kalsiyum kanallarının (VGCC) aktivasyonu sonucunda postsinaptik Ca^{2+} akışına neden olur. Ca^{2+} 'un etkisi ile sinapslarda lokalize salgı veziküllerinden BDNF'nin salındığı gösterilmiştir (Şekil 8) (59).



Şekil 8. BDNF'nin sinaptik salgılanması (59)

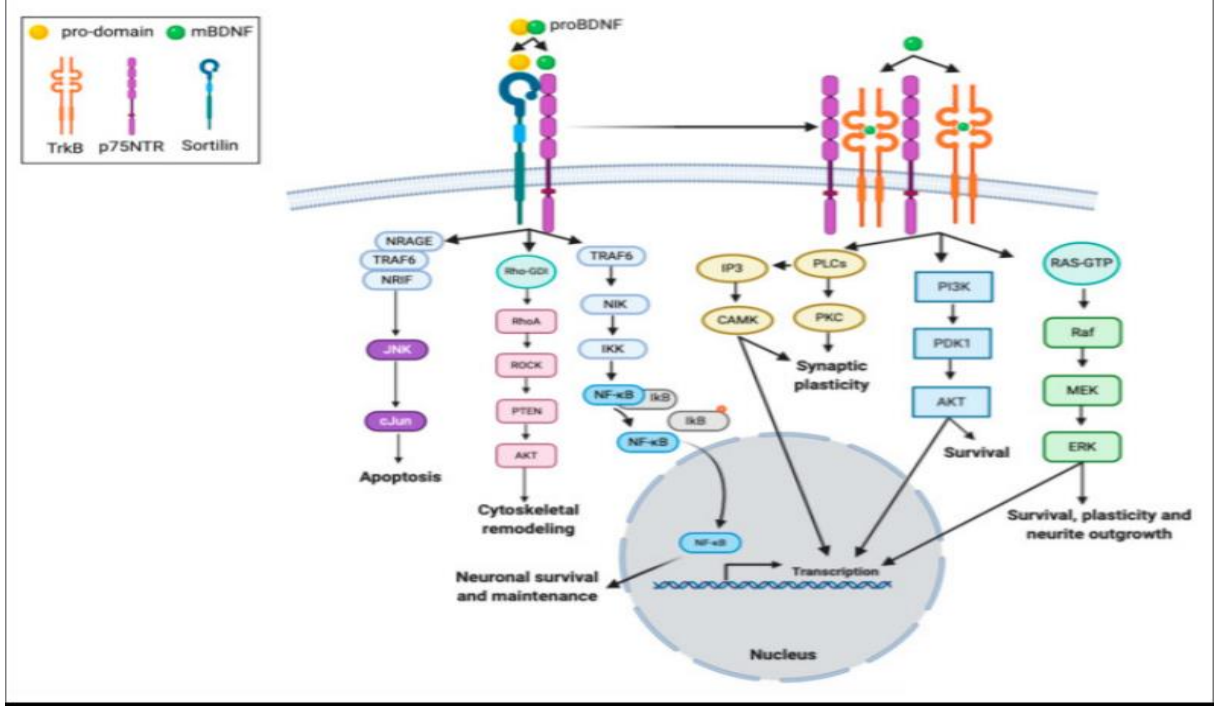
ProBDNF ve olgun BDNF, farklı nöronal eylemlere aracılık etmek için TrkB ve p75 nörotrofin reseptörü (p75(NTR)) gibi farklı reseptörler kullanırlar (60). ProBDNF'nin p75(NTR)'ye yüksek afinitesi nedeniyle olgun BDNF'nin aksine nöronların programlanmış hücre ölümü ve işlevsiz nöron bağlantılarının motor aksonal şekillendirilmesinde aktif bir rol oynadığı saptanmıştır. ProBDNF, tümör nekroz faktörü reseptörü üst ailesinin bir üyesi olan p75(NTR) ve sortilin reseptörü aracılığıyla hücre ölümünü indükleyebilir (Şekil 9) (61).



Şekil 9. BDNF ve pro-BDNF'nin etki yolları (61)

BDNF/TrkB ile uyarılma hücre içi sinyal, nöronların yaşaması, morfogenezi ve plastisitesi için önemlidir. BDNF'nin TrkB'ye bağlanması, mitojenle aktive olan protein kinaz/hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinaz (MAPK/ERK), fosfolipaz C-gama (PLC-gama) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolları dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive ettiği iyi bilinmektedir (Şekil 10) (57,62).

P75NTR'nin nükleer faktör kappa B (NF-kB), Rho-ilişkili protein kinaz (ROCK) ve Jun Kinaz (JNK) yollarını aktive ettiği ve çeşitli adaptör proteinlerle etkileşime girdiği gösterilmiştir (Şekil 10) (57,62). Yetişkinlerde p75(NTR)'in, epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumların oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca p75(NTR)'nin hem sinaptik iletimin hem de aksonal uzamanın düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (63)



Şekil 10. BDNF izoformlarının reseptörleri ve hücre içi sinyal yolları (57)

2.2.3. BDNF'nin Santral ve Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Beyin gelişimi, nörogenez ve gliogenez süreçleri, nöronal bağlantıların ve sinaptogenezin oluşumu, programlanmış hücre ölümü ve uygun olmayan şekilde oluşturulmuş bağlantıların ortadan kaldırılması yoluyla gerçekleşir ve birlikte yetişkin beyninin işlevsel ve morfolojik olarak ayarlanmış yapısının oluşumuyla sonuçlanır (64). Nöroplastisite, sinir sisteminin dış ve iç uyarılara yanıt olarak yapısını, işlevini ve bağlantılarını yeniden düzenleme yeteneğidir (65). BDNF, nöronların ve glial hücrelerin hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasında, akson büyümesinde, sinaps oluşumunda ve sinaptik iletim ve plastisitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (52). BDNF'nin nöronal progenitör hücrelerin göçünün düzenlenmesinde ve bulbus olfaktorius'a yerleşiminde rol oynadığı ve ayrıca nörogenezin sonraki aşamalarında da etki gösterdiği saptanmıştır (66–68). BDNF, hipokampusta ve diğer beyin bölgelerinde sinaptik iletimin ve sinaptik işlev gücünün önemli bir düzenleyicisi olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. BDNF'nin sinaptik işlevdeki etkilerine TrkB reseptörleri aracılık eder (69,70). Hem presinaptik hem de postsinaptik terminallerdeki BDNF-TrkB sinyalinin sinaptik işlev gücü induksiyonunda katkıda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır (71).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör proteini ve TrkB reseptörü, endotelial hücreler, kardiyomiyositler, vasküler düz kas hücreleri, lökositler, megakaryositler ve trombositler

dahil olmak üzere birkaç nöronal olmayan dokuda bulunmuştur (72–77). Trombositler, periferik BDNF'nin ana kaynağıdır ve diğer dokulardan salgılanan BDNF'nin depolanması için önemlidir (78). Trombositlerden salınan BDNF'nin serum BDNF seviyesindeki değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Megakaryositler ve nöronlar arasındaki BDNF sentezinin düzenlenmesindeki benzerlikler göz önüne alındığında, beyin ve serumdaki BDNF düzeyleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (79,80). BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği de bildirilmektedir (81).

2.2.4 BDNF ve Yenidoğan

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerde, gebelik haftasına göre normal (AGA) ve büyük (LGA) doğum ağırlıklı bebeklere göre daha yüksek BDNF düzeyi saptanmıştır. BDNF ile gebelik haftasına göre doğum ağırlığı arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (82). Ayrıca, serum BDNF düzeyinin gebelik haftası arttıkça arttığı saptanmıştır (83).

Kordon kanı BDNF düzeyleri bakımından cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır (84). Annede obezite öyküsü, gebelik döneminde annenin sigara ve alkol kullanımı yenidoğanlarda daha düşük BDNF seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (85). Anne sütünde BDNF, protein S100B (S100B) gibi faktörler saptanmıştır. Bu faktörlerin büyük olasılıkla trofik etki ettiği düşünülmektedir (86).

Antenatal steroid verilen yenidoğan bebeklerin BDNF seviyesi steroid verilmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bebeklerin yüksek BDNF seviyesinin nörogelişimde rol alabileceği düşünülmektedir (83,87). Kronik akciğer hastalığında verilen postnatal steroid tedavisinin BDNF seviyesini düşürdüğü ve nörogelişim üzerine negatif etki ettiği saptanmıştır (88).

İntrakranial kanamanın (İKK) şiddeti arttıkça BDNF seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Şiddetli İKK'sı olan yenidoğan sıçanlara mezenkimal kök hücre nakli yapılmış ve bu hücrelerden salınan BDNF'nin İKK üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (83,89).

TrkB reseptörleri ile BDNF'nin retinadaki nöral gelişimin düzenlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir (90). Doğumdan 10-14 gün sonra bakılan BDNF değerleri proliferatif prematüre retinopatisi (ROP) olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (91,92). BDNF geninin varyantlarının ROP gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir (93).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ile beyin glukoz kullanımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Akut glukoz artışının dolaşımda olan BDNF düzeyini düşürdüğü

gözlemlenmiştir (94). Maternal ve fetal kandaki düşük glukoz seviyelerinin BDNF konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir (95). Bir çalışmada, gestasyonel diyabetes mellituslu (GDM) anne bebeklerinin 12 aylıkken dil gelişimlerinin daha kötü ve BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (96).

Asfiksiden etkilenen yenidoğanların beyin omurilik sıvısında BDNF'nin arttığı gösterilmiştir (97). İskemiye bağlı artan BDNF TrkB reseptörünü uyararak KCC2 (potasyum klorür yardımcı taşıyıcı 2)'nin inhibisyonuna neden olur. KCC2 hücreden klor taşınmasında görev alır, ekspresyonun azalması sonucunda iskemiye bağlı fenobarbitale dirençli nöbetler oluşur (98).

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı olan çocukların serum BDNF düzeyleri önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ancak, yaşamın sonraki dönemlerinde OSB tanısının yenidoğan döneminde alınan BDNF düzeyleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür (99).

2.2.5. Konjenital Kalp Cerrahisi Sonrası BDNF ve Diğer Nörobellekler

Doğumdan sonra ilk 6 ayda kalp cerrahisi olan bebeklerin beklenen ortalamanın altında bilişsel ve motor gelişim gösterdiği bulunmuştur (100). Kalp cerrahisi sonrası beyin hasarının belirlenmesinde prognostik açıdan yardımcı ve güvenilir nörobelleklere ihtiyaç vardır (101). 2023 yılındaki bir yayında, KKH nedeni ile kalp cerrahisi olan hastalarda nörogelişimsel bozuklukların tahmini için bakılan birçok nörobelleklerle ilgili makaleler taranmıştır. En sık çalışılan nörobellekler pS100B, nöron spesifik enolaz (NSE) ve glial fibriler asidik protein (GFAP)'dir. Bu nörobellekler dışında BDNF, aktivin A, tau proteini, metaloproteazlar, ubikuitin C terminal hidroksilaz-L1, nörofilamentler, miyelin temel proteini, adrenomedullin, monosit kemoatraktan protein 1/kemokin (C-C motifi) ligandı 2 ve hücreler arası adezyon molekülü-5 gibi nörobelleklerle ilgili daha az çalışma yapılmıştır (102).

Nöron spesifik enolaz, nöronal ve nöroendokrin dokularda bulunan esas glikolitik enolazdır. Bazı çalışmalarda KPB sonrası NSE düzeyinin arttığını gösterilse de, kalp cerrahisi sonrası nörogelişimsel bozuklukla NSE arasındaki ilişki belirsizdir (102–105).

Protein S100B, Ca⁽²⁺⁾ bağlama bölgesi bulunan bir proteindir ve beyin hasarının bir biyolojik belirteci olarak kabul edilir (106). Protein S100B'nin kalp cerrahisi sonrası kısa dönemde nörobilişsel bozukluklarla ilişkisi anlamlı olsa da, uzun dönemde anlamlı bulunmamıştır (102–104,106–108).

Glial fibriler asidik protein, astroglial hücre iskeletinin yapımına katkıda bulunan bir proteindir ve sadece merkezi sinir sisteminde bulunur. Normal şartlarda serumda salgılanmaz,

sadece astroglialın yaralanması veya ölümü durumunda beyin hasarını gösteren nörobelirteç olarak serumda saptanır. Kalp ameliyatı geçiren çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, GFAP serum seviyelerinde önemli bir artış gözlenmiştir ve sinir sistemi için zarar verici risk faktörleri olan baypas süresi, aortik kros klemp süresi ve düşük sıcaklıkla pozitif korelasyon saptanmıştır (101,102,109,110).

Aktivinler, transforme edici büyüme faktörü β üst ailesine ait dimerik glikoproteinlerdir (111). Aktivin A'nın kalp ameliyatından sonra beyin hasarı riski taşıyan bebeklerin erken tanısında yardımcı olabileceği gösterilmiştir (112).

Konjenital kalp hastalığı nedeni ile kalp cerrahisi olan hastalarda BDNF ile ilgili sadece bir çalışma bulunmuştur. 2014 yılında yapılan bu çalışmaya 39 KKH nedeni ile ameliyat edilen 1-21 aylık bebekler alınmıştır. Kalp cerrahisi sonrası görülen nörogelişimsel bozukluklar ile serum NSE, pS100B, BDNF ve GFAP biyobelirteçleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (103). Serum NSE ve BDNF'nin kardiyak cerrahi olan çocuklarda nörogelişimsel bozuklukla ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni (13.08.2021 tarihli 21/59 no'lu karar) (Ek 1-3) alındıktan sonra, 12.08.2021-16.02.2023 tarihleri arasında Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Çocuk Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve kriterleri karşılayan yenidoğanlar ve sağlıklı yenidoğan kontrol grupları alınarak yapıldı.

3.1 Çalışma Planı

Bu çalışmaya, prospektif olarak yenidoğan döneminde (ilk 28 gün) KKH tanısı alan 44 yenidoğan alındı. Kontrol grubu olarak Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde anne yanında ve yenidoğan polikliniğinde takip edilen sağlıklı 36 yenidoğan alındı. Çalışmaya alınan 44 vaka grubu yenidoğan döneminde opere olan (30 hasta) ve opere olmayan (14 hasta) olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.08.2021 tarihli kararı ile onaylandı. Başkent Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (Proje kodu: KA21/320). Çalışmaya alınan bebeklerin velilerine bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı.

Yapılan biyoistatistik ön değerlendirmede çalışmaya alınacak yenidoğan sayısı %80 test gücü %95 güven aralığını sağlayacak şekilde minimum 26 KKH nedeni ile opere edilecek ve 26 sağlıklı kontrol grubu yenidoğan olmak üzere toplam 52 yenidoğan olarak belirlendi.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde veya Pediatrik Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan siyanotik KKH veya aort koarktasyonu tanısını postnatal dönemde alan hastalar çalışmaya vaka grubu olarak alındı. Bu hastaların tanıları Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından yapılan muayene ve ekokardiyografik inceleme ile konuldu. Bu çalışmada KKH olan yenidoğanlar ekokardiyografik tanı, anatomik sınıflandırma ve patofizyolojik sınıflandırma olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

Hastalar ekokardiyografik tanılarına göre 8 gruba ayrıldı:

- 1) Büyük arterlerin transpozisyonu
- 2) Pulmoner atrezi
- 3) Aort koarktasyonu
- 4) Hipoplastik sol kalp sendromu
- 5) Hipoplastik sağ kalp sendromu
- 6) Fallot tetralojisi ve DORV

- 7) Taussig–Bing anomalisi
- 8) Trunkus arteriozus

Hastalar KKH tanılarına göre anatomik olarak 4 gruba ayrıldı:

- 1) Tek ventrikül hastalıkları (HLHS, HRHS, DORV)
- 2) Konal defektler (BAT, TOF, Taussig-Bing anomalisi)
- 3) Aort patolojileri (AK)
- 4) Diğer (TA, PA)

Hastalar KKH patofizyolojisine göre 3 gruba ayrıldı (1):

- 1) Pulmoner kan akımının azalması (TOF, PA, HRHS, DORV)
- 2) Pulmoner kan akımının artması (BAT, Taussig-Bing anomalisi, HLHS, TA)
- 3) Sistemik kan akımının azalması (AK)

Opere edilme kararı Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ile Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı arasında ortak yapılan konsey kararı ile verildi. Hastalar aynı pediatrik kalp damar cerrahisi uzmanı tarafından opere edildi. Preoperatif ve postoperatif takibi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve Pediatrik Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım'da aynı yenidoğan, pediatrik kardiyovasküler cerrahi (KVC) ve pediatrik kardiyoloji ekibi tarafından yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm yenidoğan bebeklerin anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum haftasına göre küçük (SGA, <10 P), normal (AGA, 10-90 P) veya büyük (LGA, >90 P) ağırlıkta olması, cinsiyeti, doğum şekli, doğum yeri, APGAR skorları, kaydedildi. Vaka grubundaki bebeklerin antenatal tanısının olup olmadığı da kaydedildi.

Opere edilmeyen hastalardan bir kez bazal serum BDNF düzeyi için kan alındı. Opere edilen hastalardan preoperatif, postoperatif 24. saat ve postoperatif 72. saat olmak üzere toplam üç kez serum BDNF düzeyi çalışıldı. Kontrol grubunu oluşturan yenidoğanlardan bazal serum BDNF düzeyi için kan örneği alınan diğer kanlar ile birlikte postnatal ilk 28 gün içinde bir kez alındı.

Ek anomali ve İKK varlığı açısından KKH olan tüm bebeklere Radyoloji Anabilim Dalı'ndan aynı uzman tarafından kranial ultrasonografi (USG) yapıldı. Ayrıca, opere edilen yenidoğanlara postoperatif (24. saat ve 72. saat) kranial USG yapıldı. Ultrasonografi bulguları Volpe intraventriküler kanama (IVK) sınıflaması ile evrelere ayrıldı (113).

Evre 1: Germinal matriks kanaması. Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <math><10\%</math>unu doldurur.

Evre 2: Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama

Evre 3: Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)

Periventriküler hemorajik infarkt: Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Opere edilen yenidoğanların ameliyat olduğu yaş, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, kardiyak cerrahi tekniği (arteriyal switch, koarktasyon onarımı, trunkus onarımı, Norwood ameliyatı, şant), KPB yapılması, aortik kreos klemp süresi, perfüzyon süresi, intraoperatif vücut sıcaklığı ve ameliyat süresi kaydedildi. Kan gazı cihazında venöz kandan preoperatif, postoperatif 24. saat ve postoperatif 72. saat laktat düzeyleri çalışıldı. Laktat değeri $\geq 2,5$ mmol/L olanlar doku hipoksi varlığı olarak kabul edildi. Alınan tam kan sayımından hemogloblin (Hb) ve trombosit (plt) değerleri preoperatif, postoperatif 24. saat ve 72. saatde kaydedildi.

Opere olan KKH'lı yenidoğanların nörolojik açıdan değerlendirilmesi 'Thompson skoru' ve Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018 güncellemesine göre neonatal ensefalopatide klinik bulgular esas alınarak oluşturulan 'nörolojik skor'lara göre yapıldı (114,115) Hastalar preoperatif ve postoperatif (24., 48., 72., 96. ve 144. saat) Thompson skorlaması ile en düşük 0, en yüksek 22 olarak ve nörolojik muayene skorlaması ile en düşük 0, en yüksek 20 olarak skorlandı.

Duktus bağımlı kalp hastalığı olan yenidoğanlara prostaglandin E1 infüzyon tedavisi 0,01-0,1 mcg/kg/dk dozunda verildi.

Tüm KKH olan hastaların bazal serum BDNF aldığı gün nabız oksimetredeki saturasyon (SpO₂) değerleri min-max olarak kaydedildi. Opere olan KKH'dan preoperatif ve postoperatif 24. saat ve 72. saat sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) ölçüldü. Hastaların gebelik haftalarına göre SKB 55-65 mmHg ve OKB 45-55 mmHg olması normal kabul edildi. Kan basıncının bu değerlerin altında olması hipotansiyon olarak değerlendirildi ve hastaların inotropik ilaç ihtiyaçları buna göre belirlendi. Kan basıncı takibine göre dopamin 2-20 mcg/kg/dk, adrenalin 0,03-1 mcg/kg/dk ve milrinon 0,5-0,75 mcg/kg/dk doz aralığında başlandı. İnotropik skor (IS) = 1 X dopamin dozu (mcg/kg/dk) + 1 X dobutamin dozu (mcg/kg/dk) + 100 X adrenalin dozu (mcg/kg/dk) olarak hesaplandı. Vazotropik inotrop skor (VIS) = inotropik skor (IS) + 10 X milrinon dozu (mcg/kg/dk) + 10000 X vazopressin dozu (U/kg/dk) + 100 X norepinefrin dozu (mcg/kg/dk) şeklinde hesaplandı.

3.1.1 Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1) Gebelik haftası <36 hafta olan prematüre yenidoğanlar
- 2) Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanısı alan yenidoğanlar
- 3) Kromozom anomalisi veya doğumsal metabolik hastalık saptanan yenidoğanlar
- 3) Preoperatif dönemde intrakranial kanaması olan yenidoğanlar
- 4) Annesinde preeklampsi tanısı olan yenidoğanlar
- 5) Annesinde GDM tanısı olan yenidoğanlar
- 6) Annesinde ciddi koriyoamniyonit tanısı olan yenidoğanlar
- 7) Annesinde majör depresif bozukluk veya diğer psikolojik hastalık olan yenidoğanlar

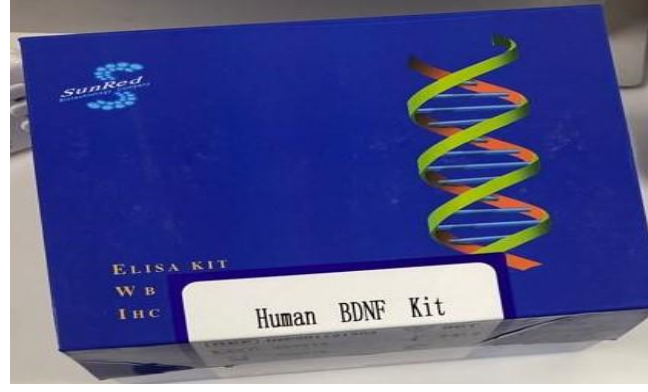
3.1.2 Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 1) Postoperatif serum BDNF düzeyi için kan alınmadan eksitus olan yenidoğanlar
- 2) Bilgilendirme formunun velisi tarafından imzalanmamış yenidoğanlar

3.1.3 Serum BDNF Düzeylerinin Ölçülmesi

Çalışmaya dahil edilen opere olan vakaların her birinden üçer kez (preoperatif, postoperatif 24. saat ve postoperatif 72. saat), opere olmayan vaka grubundan ve kontrol grubunun her birinden birer kez bazal serum BDNF düzeyi için kan örneği alındı. Jelli düz tüpe alınan kan örnekleri 3500 g/10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri BDNF analizi yapılincaya kadar -80°C’de derin dondurucuda saklandı.

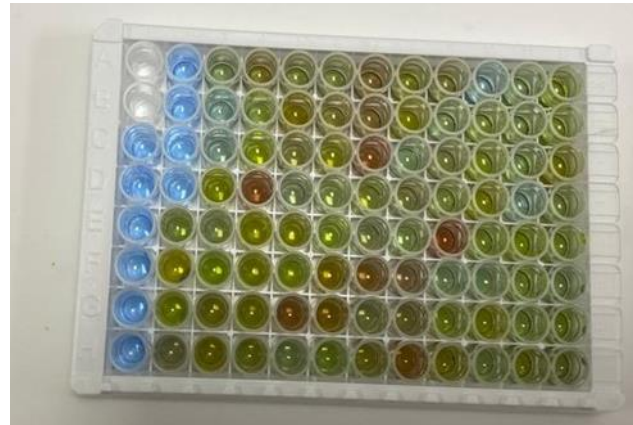
Serum örneklerinde BDNF düzeyleri Elabscience ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ticari kiti (Katalog No: 201-12-1303, Human BDNF) (Resim 1) kullanılarak çalışıldı. Çalışma sırasında örnekler antijen kaplı plağın kuyucuklarına konuldu ve antikor eklendi (Resim 2,3). Daha sonra 60 dakika 37°C’de inkübe edildi. Yıkama basamaklarından sonra substrat solüsyonu eklendi (Resim 4,5). Mavi renkler oluştuktan sonra reaksiyonu sonlandırıcı reaktif eklendi ve oluşan sarı renk mikropalak okuyucuda (Resim 6,7) ELISA plate analyser (MİCRO READ 1000) 450 nm’de okundu. Örneklerdeki konsantrasyonlar kitin içinden çıkan standartlar yardımı ile cihaz tarafından çizilen grafikten otomatik olarak hesaplandı. BDNF kitinin sensitivitesi 0,05 ng/mL olup, örneklerdeki BDNF konsantrasyonunu saptama aralığı 0,1 ng/mL-10 ng/mL’dir.



Resim 1. Human BDNF kiti



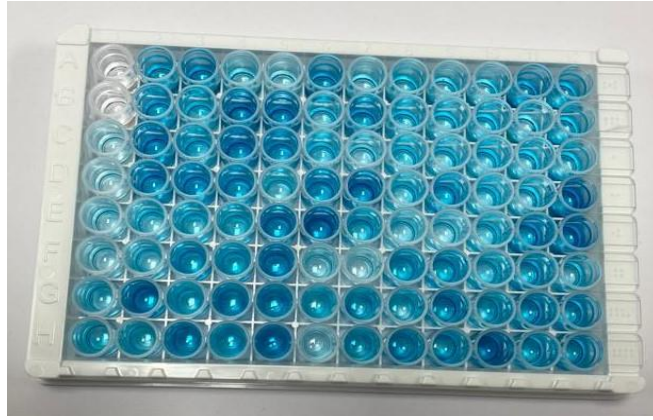
Resim 2. Örneklerin antijen kaplı plağın kuyucuklarına konulmuş hali



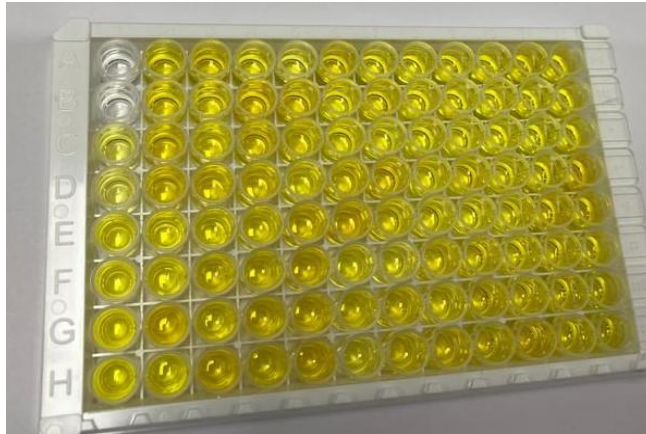
Resim 3. Antikor eklenmiş serum örneği



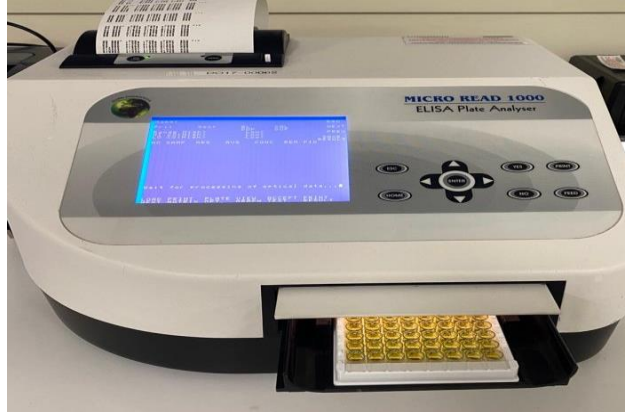
Resim 4. Antikor eklenmiş serum örneğinin yıkanması



Resim 5. Örneklere substrat çözeltisi konulmuş hali



Resim 6. Serum örneklerine reaksiyonu sonlandırıcı reaktif eklenmesi



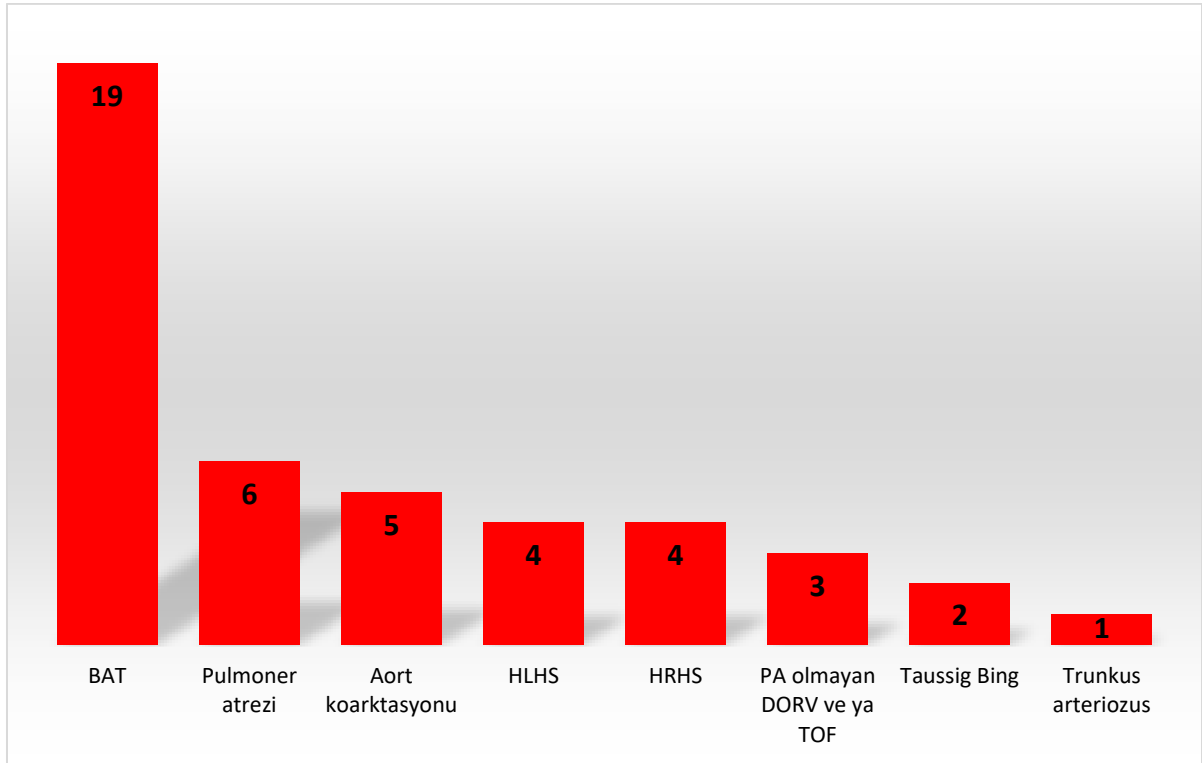
Resim 7. Serum örneklerinin ELISA mikropalak okuyucuda çalışılması

3.1.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum (min-max)) değerleri ile verildi. Sürekli değişkenlerde ise, normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Üç ve üzeri kategorik bağımlı grup analizinde Cochran Q yönteminden yararlandı. Sürekli değişkenlerde ise 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, ≥ 3 grup karşılaştırmasında ise yerine göre Kruskal-Wallis veya Friedman istatistikleri kullanıldı. En az biri non-parametrik dağılım gösteren iki sürekli değişken arasındaki korelasyon analizi Spearman testine göre yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya KKH olan 44 yenidoğan (24 erkek ve 20 kız) ve 36 sağlıklı yenidoğan kontrol (19 erkek ve 17 kız) dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 7,2 (1,4-25,6) gün, kontrol grubunun ortanca yaşı ise 2,9 (1,5-7,2) gün idi ($p<0,001$). Vaka grubunda 5 (%11,4), kontrol grubunda ise 1 (%2,8) yenidoğan haricinde tüm doğumlar hastanemizde gerçekleşmişti. Gruplar arasında gebelik haftası açısından anlamlı farklılık saptanmadı (38,4 ve 38,3 hafta, $p=0,923$). Vaka grubunun ortanca doğum ağırlığı 3175 (1800-4100) gram (g) olup, 35 (%81,4) hasta gebelik haftasına göre uygun (AGA), 4 (%9,3) hasta gebelik haftasına göre küçük (SGA), 4 (%9,3) hasta ise gebelik haftasına göre büyük (LGA) bulundu. Tüm vaka grubu yenidoğanların doğum şekli sezaryen iken, kontrol grubunda sezaryen doğum oranı %86,1 idi ($p=0,016$). Vaka grubunun 1. dakika APGAR skoru ortanca (min-max) 8 (6-9) ve kontrol grubunun 9 (7-9) olup, vaka grubunda anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Vaka grubunun 5. dakika APGAR skoru ise, ortanca (min-max) 9 (7-10) ve kontrol grubunun 10 (8-10) olup, vaka grubunda anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo IX). Ortalama anne yaşı vaka grubunda $30,8\pm 3,8$ yıl, kontrol grubunda ise $32,7\pm 5,9$ yıl idi ($p=0,097$).



Şekil 11. Tüm vaka grubundaki KKH sınıflaması

Tablo IX. Çalışma gruplarının demografik verileri ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırılması

| | KKH (n:44) | Kontrol (n:36) | p |
|---|----------------------|--------------------------|------------------|
| Gebelik haftası , ortanca (min-max) (hafta) | 38,4 (36,0-39,5) | 38,3 (36,0-40,3) | 0,923 |
| Doğum ağırlığı , ortanca (min-max) (g*) | 3175 (1800-4100) | 3200 (2200-3800) | 0,775 |
| AGA (10-90 P) | 35 (81,4) | 27 (75,0) | 0,384 |
| SGA (<10 P) | 4 (9,3) | 7 (19,4) | |
| LGA (>90 P) | 4 (9,3) | 2 (5,6) | |
| Cinsiyet | | | 0,875 |
| Erkek | 24 (54,5) | 19 (52,8) | |
| Kız | 20 (45,5) | 17 (47,2) | |
| Doğum şekli | | | 0,016 |
| Normal vajinal doğum | 0 (0,0) | 5 (13,9) | |
| Sezaryen doğum | 44 (100,0) | 31 (86,1) | |
| APGAR skoru , ortanca (min-max) | | | |
| 1. dk | 8 (6-9) | 9 (7-9) | <0,001 |
| 5. dk | 9 (7-10) | 10 (8-10) | <0,001 |

*Bir hastanın doğum ağırlığı verisine ulaşamadır (kayıp veri)

Konjenital kalp hastalığı olan hastalardan 23`ünde (%52,3) konal defektler, 10`unda (%22,7) tek ventrikül, 5`inde (%11,4) aortik patolojiler, 6`sında (%13,6) ise diğer anatomik kardiyak defektler saptandı. Yirmi iki (%50) hastada pulmoner kan akımında artma, 17 (%38,6) hastada pulmoner kan akımında azalma, 5 (%11,4) hastada ise sistemik kan akımında azalma ile karakterize KKH vardı. En sık görülen KKH BAT olup (%43,2), diğerleri sırasıyla PA (%13,6), AK (%11,4), HLHS (%9,1), HRHS (%9,1), TOF (%6,8), Taussig-Bing anomalisi (%4,5) ve TA (%2,3) idi (Şekil 11). Toplam 12 (%27,3) hastaya kardiyak kateterizasyon uygulandı. Yirmi dört (%54,5) hastada prostaglandin E1 kullanımı vardı. Konjenital kalp hastalıklarının antenatal tanı oranı %88,6 idi. Hastaların ortanca yenidoğan ve pediatrik KVC yoğun bakım yatışı süresi 12 (2-49) gün, hastanede toplam yatış süresi ise 15 (2-49) gün idi (Tablo X).

Tablo X. Konjenital kalp hastalığı olan vakaların tanısal ve klinik özellikleri

| | Sıklık (%), (n:44) |
|---|---------------------------|
| Anatomik sınıflama | |
| Konal defektler | 23 (52,3) |
| Tek ventrikül | 10 (22,7) |
| Aortik patoloji | 5 (11,4) |
| Diğerleri | 6 (13,6) |
| Patofizyolojik sınıflama | |
| Pulmoner kan akımında artma | 22 (50,0) |
| Pulmoner kan akımında azalma | 17 (38,6) |
| Sistemik kan akımında azalma | 5 (11,4) |
| Tanı | |
| Büyük arterlerin transpozisyonu | 19 (43,2) |
| Pulmoner atrezi | 6 (13,6) |
| Aort koarktasyonu | 5 (11,4) |
| Hipoplastik sol kalp sendromu | 4 (9,1) |
| Hipoplastik sağ kalp sendromu | 4 (9,1) |
| Fallot tetralojisi | 3 (6,8) |
| Taussig–Bing anomalisi | 2 (4,5) |
| Trunkus arteriozus | 1 (2,3) |
| Kardiyak kateterizasyon | 12 (27,3) |
| Prostaglandin E1 infüzyonu | 24 (54,5) |
| Antenatal tanı varlığı | 39 (88,6) |
| Yoğun bakım yatış süresi, ortalama (min-max) (gün) | 12 (2-49) |
| Toplam yatış süresi, ortalama (min-max) (gün) | 15 (2-49) |

Opere olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Opere olan ve olmayan hastalar arasında yaş farkı yoktu ($p=0,715$). Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,679$). Hastaların gebelik haftası ($p=0,899$) ve doğum ağırlığı ($p=0,137$) açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı. Opere olan hastaların 1. dakika

APGAR skoru 8 (6-9), opere olmayanların 8,5 (7-9) olup aralarında fark yoktu ($p=0,083$). Opere olan hastaların 5. dakika APGAR skoru 9 (7-10), opere olmayanların 9 (8-10) olup, aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,190$, Tablo XI).

Tablo XI. Opere olan ve olmayan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

| | Konjenital Kalp Hastalığı | | p |
|---|---------------------------|-------------------------|-------|
| | Opere olan (n:30) | Opere olmayan (n:14) | |
| Yaş, ortanca (min-max) (gün) | 7,6 (1,4-25,6) | 6,7 (4,0-17,2) | 0,715 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 17 (56,7) | 7 (50,0) | 0,679 |
| Kız | 13 (43,3) | 7 (50,0) | |
| Gebelik haftası, ortanca (min-max) (hafta) | 38,4 (36,0-39,5) | 38,4 (36,1-39,5) | 0,899 |
| Doğum ağırlığı, ortanca (min-max) (g*) | 3200 (2480-4040) | 3000 (1800-4100) | 0,137 |
| APGAR skoru, ortanca (min-max) | | | |
| 1. dk | 8 (6-9) | 8,5 (7-9) | 0,083 |
| 5. dk | 9 (7-10) | 9 (8-10) | 0,190 |

*Bir hastanın doğum ağırlığı verisine ulaşılammıştır (kayıp veri)

Opere olan hastalar %73,3 oranında konal defektlere sahipken, opere olmayan hastalarda bu oran %7,1 idi ($p<0,001$). Pulmoner kan akımında artma (%66,7 ve %14,3, $p=0,002$) ve BAT (%63,3 ve % 0,0, $p=0,002$) olan hasta sayısı opere olan grupta olmayanlara göre daha fazla bulundu. Gruplar arasında kardiyak kateterizasyon ($p=0,722$) ve antenatal tanı ($p=0,647$) oranları açısından farklılık yokken, opere olan hastalarda prostaglandin E1 kullanımı daha fazla idi ($p<0,001$). Ortanca yoğun bakım yatış süresi opere olan hastalarda 14 (5-36) gün, opere olmayanlarda 5 (2-49) gün ($p=0,008$); toplam hastane yatış süresi opere olan hastalarda 18 (10-48) gün, opere olmayanlarda ise 5 (2-49) gün idi ($p=0,002$, Tablo XII). Opere olan hastaların preoperatif en düşük SpO2 yüzdeleri (%) ortanca (min-max) 75,5 (57-96), opere olmayanlarda 96 (62-100) olup, aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,058$). Opere olanlarda preoperatif en yüksek SpO2 değerleri ortanca (min-max) 91 (74-100), opere olmayanlarda 96 (62-100) olup, aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,095$).

Tablo XII. Opere olan ve olmayan hastaların tanısal ve klinik verilerinin karşılaştırılması

| | Konjenital Kalp Hastalığı | | <i>p</i> |
|--|-------------------------------|----------------------------------|------------------|
| | Opere olan (<i>n</i> :30) | Opere olmayan (<i>n</i> :14) | |
| Anatomik sınıflama | | | |
| Konal defektler ^{&} | 22 (73,3) | 1 (7,1) | <0,001 |
| Tek ventrikül | 4 (13,3) | 6 (42,9) | |
| Aortik patoloji | 1 (3,3) | 4 (28,6) | |
| Diğerleri | 3 (10) | 3 (21,4) | |
| Patofizyolojik sınıflama | | | |
| Pulmoner kan akımında artma ^{&} | 20 (66,7) | 2 (14,3) | 0,002 |
| Pulmoner kan akımında azalma | 9 (30) | 8 (57,1) | |
| Sistemik kan akımında azalma | 1 (3,3) | 4 (28,6) | |
| Tanısal sınıflama | | | |
| Büyük arterlerin transpozisyonu ^{&} | 19 (63,3) | 0 (0,0) | 0,002 |
| Pulmoner atrezi | 3 (10) | 3 (21,4) | |
| Aort koarktasyonu | 1 (3,3) | 4 (28,6) | |
| Hipoplastik sol kalp sendromu | 2 (6,7) | 2 (14,3) | |
| Hipoplastik sağ kalp sendromu | 1 (3,3) | 3 (21,4) | |
| Fallot tetralojisi | 1 (3,3) | 2 (14,3) | |
| Taussig–Bing anomalisi | 2 (6,7) | 0 (0,0) | |
| Trunkus arteriozus | 1 (3,3) | 0 (0,0) | |
| Kardiyak kateterizasyon | 9 (30,0) | 3 (21,4) | 0,722 |
| Prostaglandin E1 infüzyonu | 22 (73,3) | 2 (14,3) | <0,001 |
| Antenatal tanı varlığı | 27 (90,0) | 12 (85,7) | 0,647 |
| Yoğun bakım yatış süresi ortanca (min-max) (gün) | 14 (5-36) | 5 (2-49) | 0,008 |
| Toplam yatış süresi ortanca (min-max) (gün) | 18 (10-48) | 5 (2-49) | 0,002 |

[&]Post-hoc analizinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$)

Konjenital kalp hastalığı olan 30 yenidoğan hastaya kardiyak cerrahi yapıldı. Opere edilen bebeklerin ortanca ameliyat yaşı 5,5 (1-28) gün idi. Yirmi dört (%80) hastaya düzeltici, 6 (%20) hastaya ise palyatif cerrahi ameliyatı yapıldı (4 hastada şant, 2 hastada Norwood).

Toplam 26 (%86,7) hastaya KPB yapıldı. Ortanca aortik kros klemp süresi 87,5 (27-150) dk, perfüzyon süresi 140 (106-228) dk, ameliyat süresi 210 (150-315) dk, intraoperatif vücut sıcaklığı ise 25 (22-31) °C idi (Tablo XIII).

Tablo XIII. Opere olan KKH'nın ameliyat verileri

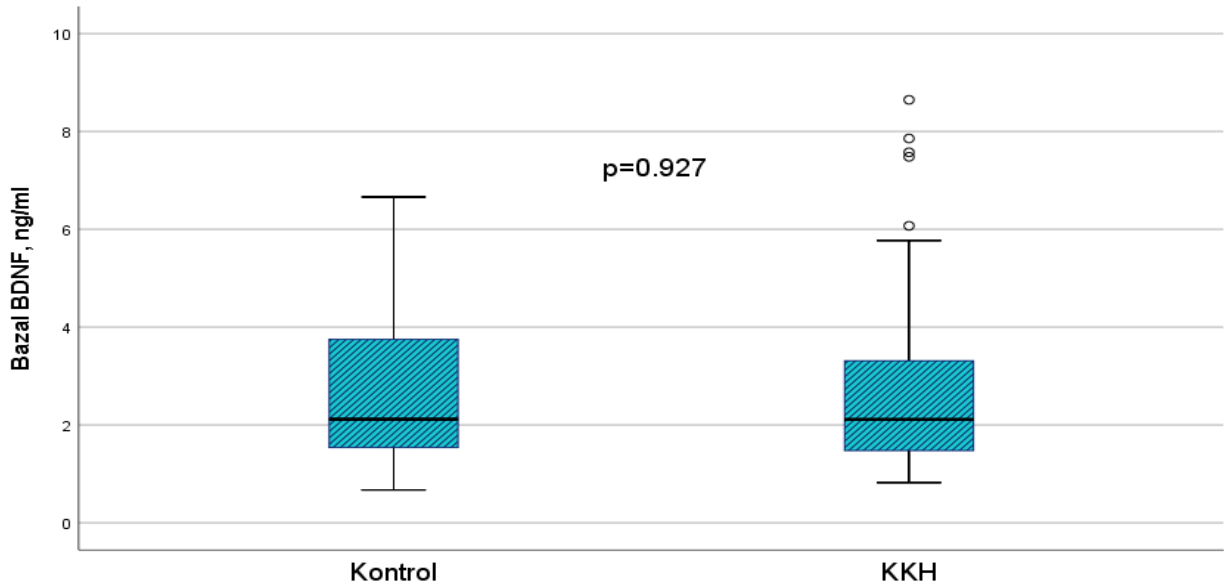
| | Sıklık (%), (n:30) |
|---|---------------------------|
| Ameliyat yaşı , ortanca (min-max) (gün) | 5,5 (1-28) |
| Ameliyat tipi | |
| Düzeltilici | 24 (80) |
| Palyatif | 6 (20) |
| <i>Şant</i> | 4 (13,3) |
| <i>Norwood</i> | 2 (6,7) |
| Kardiyopulmoner baypas | |
| Var | 26 (86,7) |
| Yok | 4 (13,3) |
| Aortik kros klemp süresi , ortanca (min-max) (dk) | 87,5 (27-150) |
| Perfüzyon süresi , ortanca (min-max) (dk) | 140 (106-228) |
| Ameliyat süresi , ortanca (min-max) (dk) | 210 (150-315) |
| İntraoperatif vücut sıcaklığı , ortanca (min-max) (°C) | 25 (22-31) |

Tüm vaka grubunda bazal ortanca serum BDNF düzeyi 2,1 (0,8-8,6) ng/mL ölçülürken, kontrol grubunda 2,1 (0,6-6,6) ng/mL saptandı (p=0,927, Şekil 12). Kontrol grubu bazal serum BDNF düzeyi ile opere olmayan KKH'nın bazal serum BDNF düzeyi (p=0,177) ve opere olan KKH'nın preoperatif serum BDNF düzeyi (p=0,354) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Opere olan grupta preoperatif ortanca serum BDNF düzeyleri 1,9 (0,8-7,8) ng/mL, opere olmayan grupta 2,7 (1,4-8,6) ng/mL olup, opere olan grupta anlamlı daha düşük saptandı (p=0,047, Tablo XIV, Şekil 13).

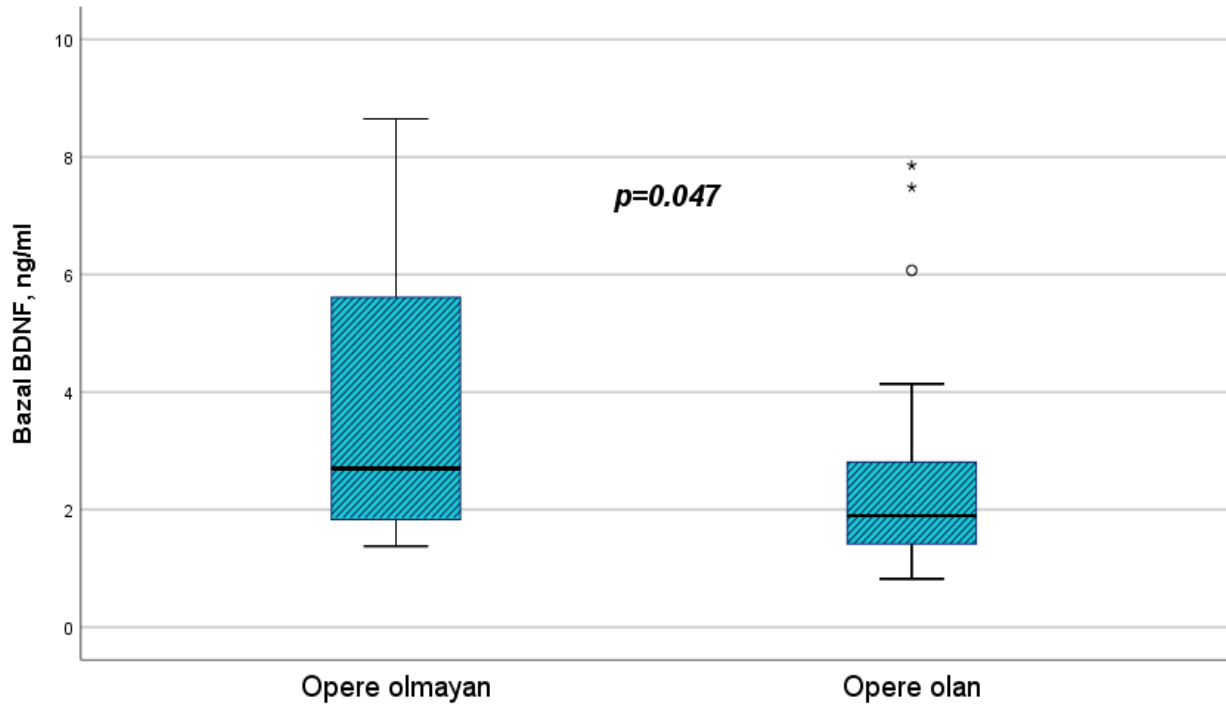
Tablo XIV. Bazal serum BDNF düzeylerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması

| | KKH (n:44) | Kontrol (n:36) | <i>p</i> |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Bazal BDNF^ε (ng/mL) | 2,1 (0,8-8,6) | 2,1 (0,6-6,6) | 0,927 |
| | Opere olan KKH (n:30) | Kontrol (n:36) | |
| Bazal BDNF^ε (ng/mL) | 1,9 (0,8-7,8) | 2,1 (0,6-6,6) | 0,354 |
| | Opere olmayan KKH (n:14) | Kontrol (n:36) | |
| Bazal BDNF^ε (ng/mL) | 2,7 (1,4-8,6) | 2,1 (0,6-6,6) | 0,177 |
| | Opere olan KKH (n:30) | Opere olmayan KKH (n:14) | |
| Bazal BDNF^ε (ng/mL) | 1,9 (0,8-7,8) | 2,7 (1,4-8,6) | 0,047 |

^εOrtanca (min-max) ile verildi



Şekil 12. Vaka ve kontrol gruplarının bazal serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması



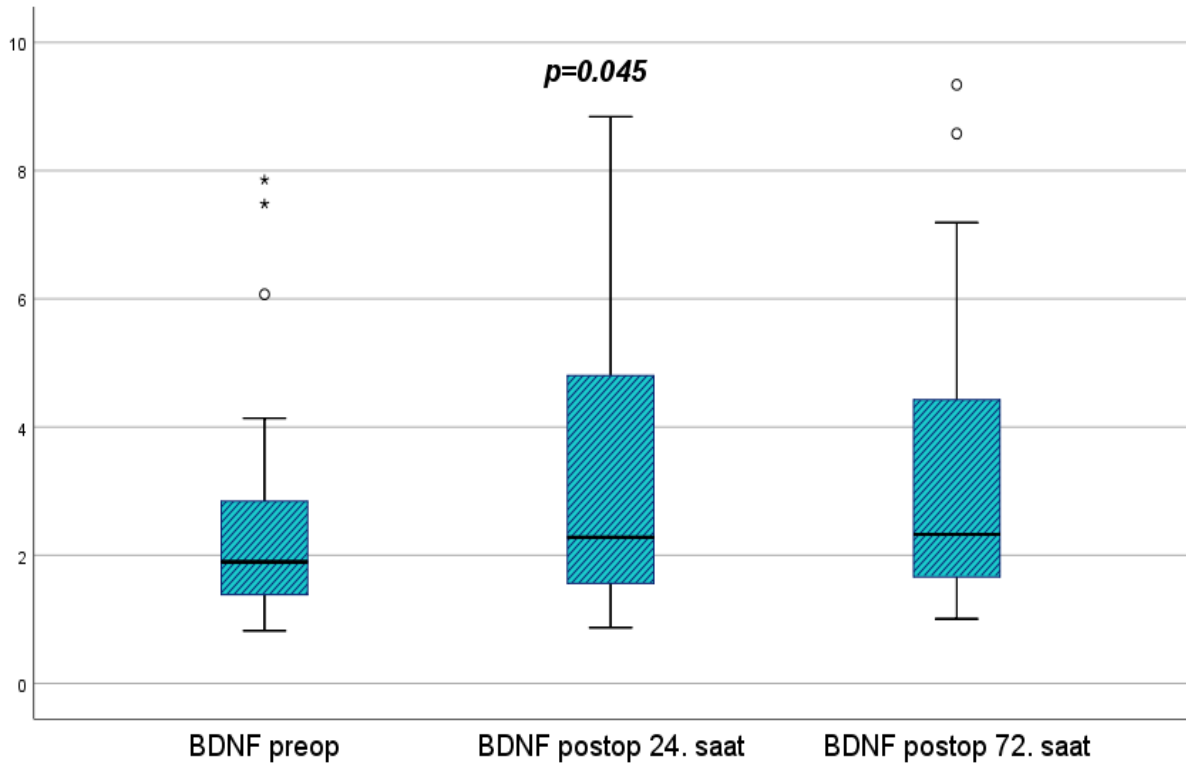
Şekil 13. Opere olan ve olmayan hastaların bazal serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu bazal serum BDNF düzeyleri ile postoperatif 24. saat serum BDNF düzeyleri ($p=0.503$) ve postoperatif 72. saat serum BDNF düzeyleri ($p=0,512$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo XV). Opere olan hastaların preoperatif ve postoperatif verileri karşılaştırıldığında, preoperatif serum BDNF düzeyinin 1,9 (0,8-7,8) ng/mL iken, postoperatif 24. saatte 2,3 (0,9-15,6) ng/mL, postoperatif 72. saatte ise 2,3 (1-93) ng/mL olduğu saptandı ($p=0,045$, Şekil 14). Post-hoc analizinde istatistiksel farkın preoperatif ve postoperatif 24. saat değerlerinden kaynaklandığı bulundu.

Tablo XV. Kontrol grubu ile opere olan hastaların postoperatif serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

| | Kontrol | Postoperatif 24. saat | Postoperatif 72. saat | * p | ** p |
|---------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------|
| BDNF[€] (ng/mL) | 2,1 (0,6-6,6) | 2,3 (0,8-15,6) | 2,3 (1,0-9,3) | 0,503 | 0,512 |

[€]Ortanca (min-max) ile verildi. * Postoperatif 24. saat ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma. ** Postoperatif 72. saat ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma



Şekil 14. Preoperatif ve postoperatif serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda KKH tanısı alan yenidoğanlarda bazal serum BDNF düzeyi ile ilişkili demografik ve klinik faktörler araştırıldı. Tüm KKH tanısı alan (n:44) hastaların bazal serum BDNF düzeyi ile cinsiyet (p=0,138) ve doğum ağırlığı (p=0,932) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tüm yenidoğanların (n:80) gebelik haftası ile bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0,305, p=0,006) (Tablo XVI, Şekil 15).

Anatomik (p=0,620), patofizyolojik (p=0,418) ve tanısal (p=0,638) sınıflama grupları ile bazal serum BDNF düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo XVI).

Prostaglandin E1 kullanımı ile vaka grubu (n=44) bazal serum BDNF düzeyleri arasında ilişki bulunmadı (p=0,588). Opere olan grupta (n:30) ise prostaglandin E1 kullanımının daha yüksek preoperatif serum BDNF düzeyleri ile ilişkili olduğu bulundu (2,1 ng/mL ve 1,2 ng/mL, p=0,012, Tablo XVI). Opere olan grupta (n:30) laktat düzeyi <2,5 mmol/L olan hastaların preoperatif serum BDNF düzeyi 1,9 (0,9-4,1) ile laktat düzeyi >2,5 mmol/L olan hastalar 2,1 (0,8-7,8) arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,746, Tablo XVI).

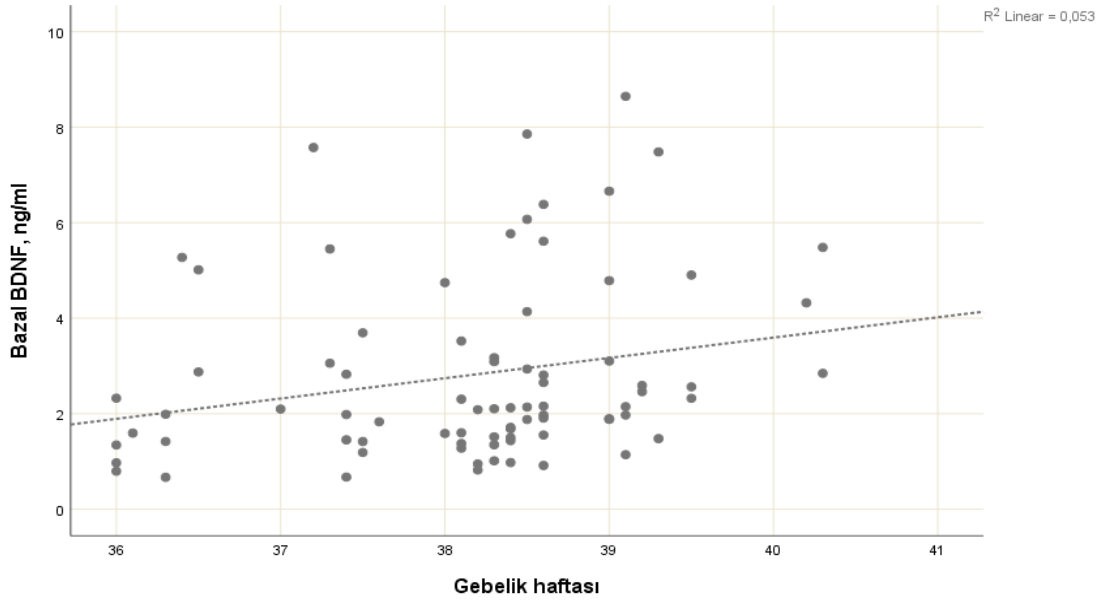
Opere olan hastalardan preoperatif dönemde 11 (%36,7)'i, postoperatif 24. saatte 30 (%100)'ü, 48. saatte 22 (%73,3)'si, 72. saatte 14 (%46,7)'ü, 96. saatte 9 (%31)'u ve 144.

saatte 5 (%17,2)'i entübe olarak takip edildi. Entübe olarak takip dilen hastalara ağrı skorlarına uygun sedatif olarak midazolam, analjezik olarak fentanil verildi.

Tablo XVI. Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde bazal serum BDNF düzeyi ile demografik ve klinik veriler arasında ilişki

| | KKH (n:44) | | Opere olan (n:30) | | Opere olmayan (n:14) | |
|----------------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|----------|
| | BDNF[€] (ng/mL) | P | BDNF[€] (ng/mL) | P | BDNF[€] (ng/mL) | P |
| Cinsiyet | | | | | | |
| Erkek | 2,4 (0,8-8,6) | 0,138 | 2,1 (0,8-7,8) | 0,245 | 5,3 (1,5-8,6) | 0,318 |
| Kız | 1,9 (0,9-7,6) | | 1,5 (0,9-2,9) | | 2,3 (1,4-7,6) | |
| Doğum ağırlığı | | | | | | |
| AGA | 1,9 (0,8-8,6) | 0,932 | 1,9 (0,8-7,8) | 0,842 | 2,9 (1,4-8,6) | 0,943 |
| SGA | 2,0 (1,5-5,3) | | - | | 2,4 (1,6-5,3) | |
| LGA | 2,5 (1,0-4,1) | | 2,6 (0,9-4,1) | | - | |
| Anatomik sınıflama | | | | | | |
| Konal defektler | 1,9 (0,9-7,9) | 0,620 | 2,0 (0,9-7,8) | 0,496 | - | 0,445 |
| Tek ventrikül | 2,3 (1,3-8,6) | | 1,8 (1,3-2,8) | | 2,7 (1,5-8,6) | |
| Aortik patoloji | 2,3 (1,9-7,6) | | - | | 3,0 (1,9-7,6) | |
| Diğerleri | 1,8 (0,8-5,8) | | 1,3 (0,8-2,1) | | 5,3 (1,6-5,7) | |
| Patofizyolojik sınıflama | | | | | | |
| Pulmoner kan akımında artma | 2,2 (0,9-8,6) | 0,418 | 2,0 (0,9-7,8) | 0,477 | 5,5 (2,4-8,6) | 0,420 |
| Pulmoner kan akımında azalma | 1,8 (0,8-5,8) | | 1,5 (0,8-3,1) | | 2,4 (1,4-5,8) | |
| Sistemik kan akımında azalma | 2,3 (1,9-7,6) | | - | | 3,0 (1,9-7,6) | |
| Tanısal sınıflama | | | | | | |
| BAT | 1,9 (0,9-7,9) | 0,638 | 1,9 (0,9-7,8) | 0,885 | - | 0,578 |
| Diğer | 2,3 (1,9-7,6) | | 1,9 (0,8-2,8) | | 2,7 (1,4-8,6) | |
| Prostaglandin E1 ihtiyacı | | | | | | |
| Var | 2,1 (0,9-7,8) | 0,588 | 2,1 (0,9-7,8) | 0,012 | 2,6 (1,6-3,7) | 0,659 |
| Yok | 1,9 (0,8-8,6) | | 1,2 (0,8-2,3) | | 2,7 (1,4-8,6) | |

*Bir hastanın doğum ağırlığı verisine ulaşılamamıştır (kayıp veri). €Ortanca (min-max) ile verildi

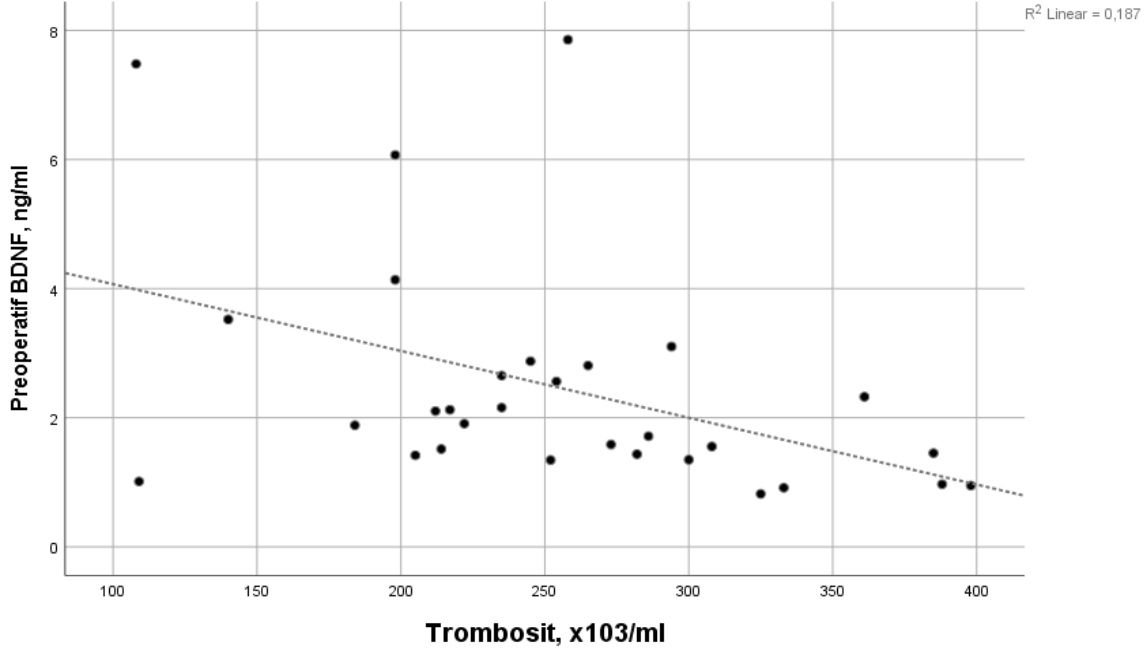


Şekil 15. Gebelik haftası ile bazal serum BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Opere olan hastalarda preoperatif serum BDNF düzeyi ile inotropik skor, vazoaktif inotrop skoru, Thompson skoru, nörolojik skor, Hb veya laktat seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi. Bununla birlikte, preoperatif serum BDNF düzeyi ile plt sayısı arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,472$, $p=0,009$, Şekil 16, Tablo XVII).

Tablo XVII. Konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere olan hastalarda preoperatif serum BDNF düzeyi ile klinik ve laboratuvar verileri arasında korelasyon analizi

| | Opere olan KKH (n:30) | |
|-------------------------|-----------------------|--------------|
| | r | p |
| İnotropik skor | 0,225 | 0,231 |
| Vazoaktif inotrop skoru | -0,049 | 0,797 |
| Hemoglobin | 0,136 | 0,472 |
| Trombosit | -0,472 | 0,009 |
| Laktat | -0,007 | 0,973 |
| Thompson skoru | 0,149 | 0,431 |
| Nörolojik skor | 0,176 | 0,353 |



Şekil 16. Preoperatif plt sayısı ile serum BDNF düzeyi arasındaki korelasyon analizi

Operate olan konjenital kalp hastalarının en düşük ve en yüksek ortanca vücut sıcaklıkları sırasıyla preoperatif ölçümlerde 36,1 (33,8-36,7) °C ve 37,1 (36,2-38,0) °C, postoperatif 24. saatte 35,5 (33,2-36,1) °C ve 36,7 (36,0-37,9) °C, postoperatif 72. saatte ise 36,0 (33,8-36,5) °C ve 36,9 (36,3-37,4) °C idi (Tablo XVIII).

En düşük ortanca kalp hızı preoperatif ölçümlerde 130 (70-144)/dk, postoperatif 24. saatte 152 (123-180)/dk, postoperatif 72. saatte 127 (100-156)/dk idi ($p < 0,001$). En yüksek ortanca kalp hızı preoperatif ölçümlerde 164 (132-188)/dk, postoperatif 24. saatte 183 (158-232)/dk, postoperatif 72. saatte 160 (139-205)/dk bulundu ($p < 0,001$, Tablo XVIII).

En düşük SKB postoperatif 24. saatte diğer ölçümlere göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p = 0,001$). En yüksek SKB ise postoperatif 72. saatte 92 (69-116) mmHg olup, diğer iki ölçümden daha yüksekti ($p < 0,001$). En düşük DKB ölçümler arasında farklılık göstermemekle birlikte, en yüksek DKB postoperatif 72. saatte önceki ölçümlere göre daha yüksek saptandı ($p = 0,003$). OKB ölçümleri ile DKB ölçümleri benzerdi (Tablo XVIII).

Hastaların preoperatif Hb düzeyleri 16 (8,3-19,9) g/dL olup, postoperatif ölçümlere göre anlamlı daha yüksekti ($p < 0,001$). Benzer şekilde ortanca plt sayısı ve laktat düzeylerinde de postoperatif 24. ve 72. saatlerde düşüş eğilimi saptandı (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Opere olan hastaların preoperatif ve postoperatif verilerinin karşılaştırılması

| Özellikler ^ε | Konjenital Kalp Hastalığı, (n:30) | | | p |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|
| | Preoperatif | Postoperatif 24. saat | Postoperatif 72. saat | |
| Kranial USG, n (%) | | | | |
| Normal | 30 (100) | 23 (76.7) | 22 (73,3) | 0,002 |
| Patolojik | 0 (0) ^a | 7 (23,3) ^b | 8 (26,7) ^b | |
| İnotropik skor | 0 (0-7) ^a | 20,5 (5-50) ^b | 5 (0-22) ^a | <0,001 |
| Vazoaktif inotrop skoru | 0 (0-7,5) ^a | 27,5 (10-57,5) ^b | 7,5 (0-27) ^a | <0,001 |
| En düşük vücut sıcaklığı (°C) | 36,1 (33,8-36,7) ^a | 35,5 (33,2-36,1) ^b | 36 (33,8-36,5) ^a | <0,001 |
| En yüksek vücut sıcaklığı (°C) | 37,1 (36,2-38,0) ^a | 36,7 (36-37,9) ^b | 36,9 (36,3-37,4) | 0,008 |
| En düşük kalp hızı (/dk) | 130 (70-144) ^a | 152 (123-180) ^b | 127 (100-156) ^a | <0,001 |
| En yüksek kalp hızı (/dk) | 164 (132-188) ^a | 183 (158-232) ^b | 160 (139-205) ^a | <0,001 |
| En düşük SKB (mmHg) | 62,5 (41-80) ^a | 52 (47-73) ^b | 62,5 (45-77) ^a | 0,001 |
| En yüksek SKB (mmHg) | 75 (47-127) ^a | 77 (61-108) ^a | 92 (69-116) ^b | <0,001 |
| En düşük DKB (mmHg) | 32 (18-44) | 33,5 (21-44) | 32,5 (18-47) | 0,830 |
| En yüksek DKB (mmHg) | 44 (26-70) ^a | 49,5 (38-63) ^a | 58,5 (35-73) ^b | 0,003 |
| En düşük OKB (mmHg) | 42 (25-56) | 40 (31-49) | 42,5 (32-54) | 0,156 |
| En yüksek OKB (mmHg) | 55,5 (33-87) ^a | 57,5 (46-76) ^a | 69 (50-83) ^b | <0,001 |
| Hemoglobin (g/dL) | 16 (8,3-19,9) ^a | 11,7 (6,6-14,3) ^b | 11,3 (9,6-12,8) ^b | <0,001 |
| Trombosit (x10 ³ /mL) | 253 (108-398) ^a | 182 (63-319) ^a | 150 (45-301) ^b | <0,001 |
| Laktat (mmol/L) | 2,8 (1,4-9,8) ^a | 2 (1-14,8) ^a | 1,4 (0,7-7) ^b | <0,001 |
| <2.5 | 12 (39,3) | 20 (66,7) | 28 (93,3) | |
| ≥2.5 | 18 (60,7) | 10 (33,3) | 2 (6,7) | |

*Post-hoc analizinde a ve b arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ^εOrtanca (min-maks) ile verildi. DKB: diyastolik kan basıncı, OKB: ortalama kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı

Preoperatif, postoperatif 24. ve 72. saat SKB <55 mmHg ve \geq 55 mmHg olan gruplar karşılaştırıldığında serum BDNF düzeyleri açısından fark saptanmadı. Preoperatif, postoperatif 24. ve 72. saat OKB <45 mmHg ve \geq 45 mmHg olan gruplar karşılaştırıldığında serum BDNF düzeyleri açısından fark saptanmadı (Tablo XIX).

Tablo XIX. Sistolik ve ortalama kan basıncı ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişki

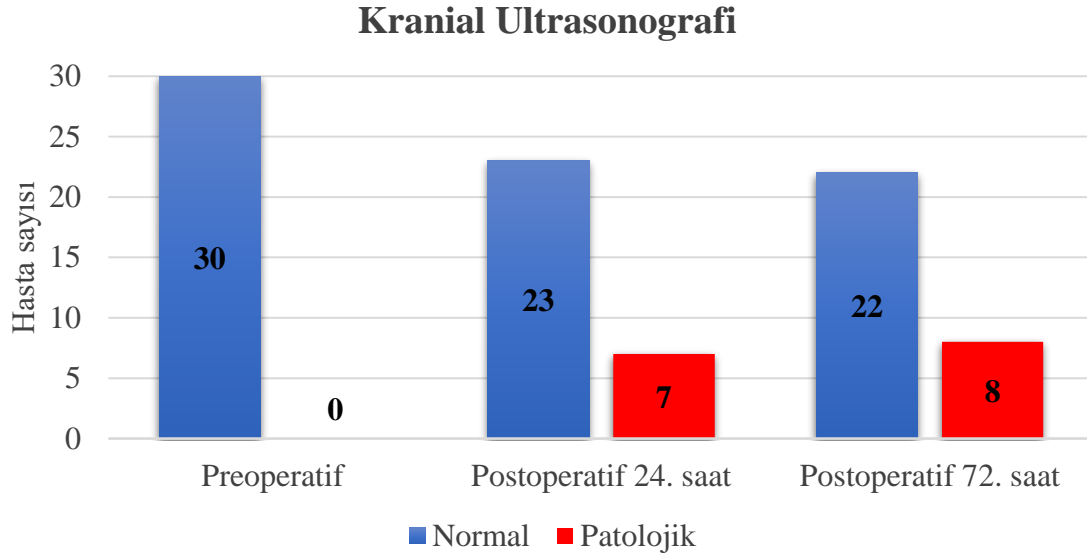
| | SKB (<55mmHg) | SKB (\geq 55 mmHg) | p | OKB (<45 mmHg) | OKB (\geq 45 mmHg) | p |
|--|------------------|--------------------------|-------|-------------------|--------------------------|-------|
| Preoperatif BDNF[€] (ng/mL) | 1,8 (0,4-3,5) | 2,1 (0,8-7,8) | 0,689 | 1,5 (0,8-7,8) | 2,1 (0,9-7,4) | 0,326 |
| Postoperatif 24. saat BDNF[€] (ng/mL) | 2,1 (0,8-15,6) | 2,2 (1,2-8,8) | 0,713 | 2,1 (0,8-13,9) | 3,4 (1,4-15,6) | 0,359 |
| Postoperatif 72. saat BDNF[€] (ng/mL) | 2,5 (1,1-9,3) | 2,3 (1,0-8,5) | 0,521 | 2,3 (1,0-9,3) | 2,3 (1,1-8,5) | 1,000 |

SKB: Sistolik kan basıncı. OKB: ortalama kan basıncı. [€]Ortanca (min-maks) ile verildi

Opere olan hastalarda preoperatif serum BDNF düzeyleri ($r=-0,338$, $p=0,068$), postoperatif 24. saat serum BDNF düzeyleri ($r=-0,200$, $p=0,289$) ve postoperatif 72. saat serum BDNF düzeyleri ($r=0,026$, $p=0,895$) ile ameliyat yaşı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

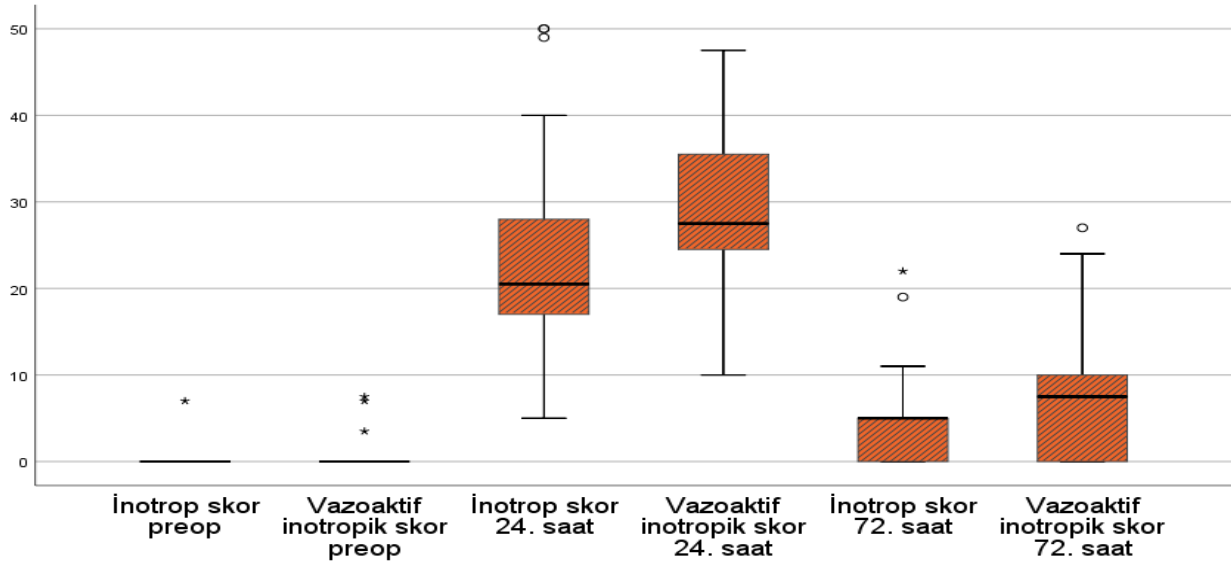
Kardiyak kateterizasyon yapılan hastaların ortanca (min-max) değerleri 2,3 (0,97-7,86) ng/mL, yapılmayan hastaların 2,0 (0,82-8,65) ng/mL olup preoperatif serum BDNF düzeyleri ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,412$).

Kranial ultrasonografide tüm vaka grubunda (n:44) normal bulgular saptanırken, opere olan hastaların (n:30) postoperatif 24. saatte 7 (%23,3) ve 72. saatte 8 (%26,7) hastada intrakranial kanama bulgusu saptandı ($p=0,002$, Şekil 17). Volpe evrelemesine göre kranial USG bulguları bir hastada periventriküler hemorajik infarkt, bir hastada evre 3, bir hastada evre 2 ve diğer kranial USG'de patoloji saptanan hastalarda evre 1 IVK olarak değerlendirildi.



Şekil 17. Preoperatif ve postoperatif kranial ultrasonografi verileri

İnotropik skor preoperatif 0 (0-7), postoperatif 24. saatte 20,5 (5-50), postoperatif 72. saatte ise 5 (0-22) idi ($p < 0,001$). Vazoaktif inotrop skoru preoperatif 0 (0-7,5), postoperatif 24. saatte 27,5 (10-57,5), postoperatif 72. saatte 7,5 (0-27) bulundu. Her iki skorda postoperatif 24. saatte en yüksekti ($p < 0,001$, Şekil 18).



Şekil 18. Preoperatif ve postoperatif inotropik skorların verileri

Postoperatif 24. ve 72. saatlerde ölçülen serum BDNF düzeyleri ile aynı saatlerde değerlendirilen inotropik skor ve vazoaktif inotrop skorlar arasında negatif yönlü korelasyon

bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Benzer şekilde, operasyon sırasında intraoperatif vücut sıcaklığı ile postoperatif serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Postoperatif 24. ve 72. saatlerdeki serum BDNF düzeyleri ile ameliyat sırasında aortik kros klemp süresi, perfüzyon süresi veya ameliyat süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Benzer şekilde, postoperatif 24. ve 72. saatlerde bakılan serum BDNF düzeyleri ile aynı saatlerde alınan Hb ve plt düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XX).

Tablo XX. Postoperatif serum BDNF düzeyi ile klinik ve laboratuvar veriler arasındaki ilişki

| | Postoperatif 24.saat BDNF | | Postoperatif 72.saat BDNF | |
|---------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | r | p | r | p |
| İnotropik skoru | -0,099 | 0,604 | -0,226 | 0,248 |
| Vazoaktif inotrop skoru | -0,059 | 0,758 | -0,150 | 0,446 |
| İntraoperatif vücut ısısı | -0,311 | 0,115 | -0,234 | 0,250 |
| Aortik klemp süresi | -0,050 | 0,808 | 0,040 | 0,849 |
| Perfüzyon süresi | 0,177 | 0,377 | 0,234 | 0,249 |
| Ameliyat süresi | 0,230 | 0,249 | 0,288 | 0,154 |
| Hemoglobin | -0,079 | 0,679 | 0,230 | 0,240 |
| Trombosit | 0,133 | 0,484 | -0,147 | 0,455 |

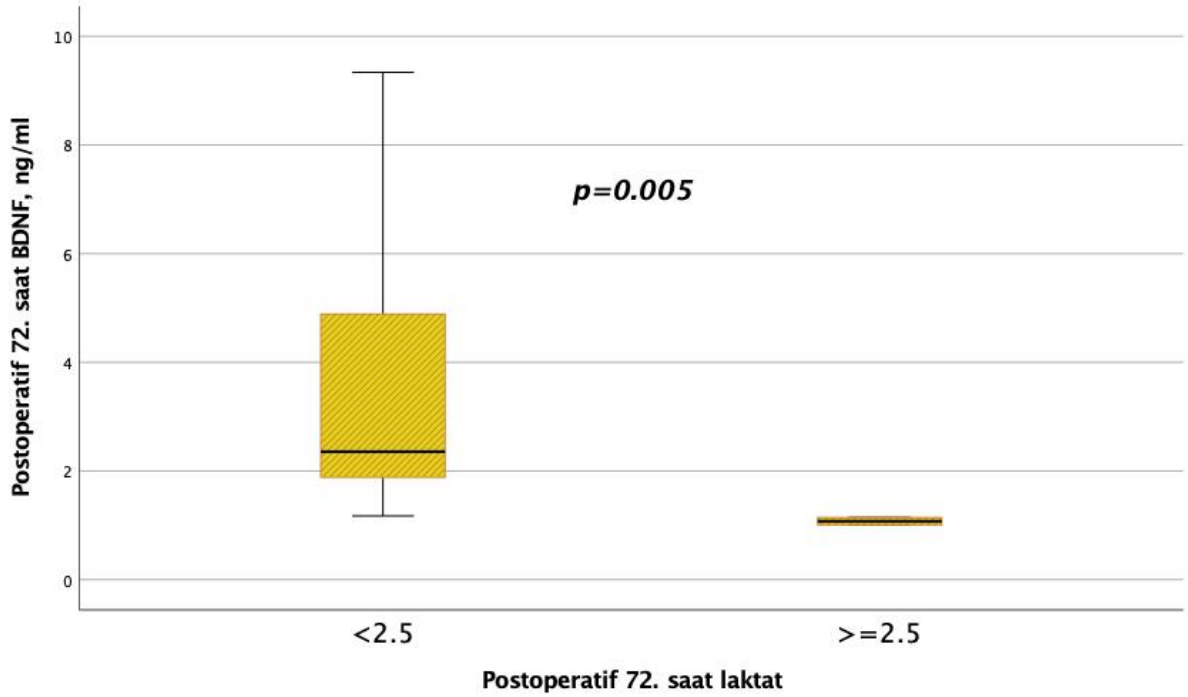
Çalışmamızda postoperatif serum BDNF düzeyleri ile klinik veriler arasında ilişkiler araştırıldı. Yapılan analizlerde pulmoner kan akımında artma olan KKH'lı yenidoğanlarda postoperatif 24. saatte ortanca serum BDNF düzeyi pulmoner kan akımında azalma olanlara göre anlamlı daha yüksek saptandı (2,6 ng/mL ve 1,5 ng/mL, p=0,029). Benzer şekilde postoperatif 72. saatte ölçülen serum BDNF düzeyi de pulmoner kan akımında artmaya neden olan hastalıklarda daha yüksek olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Postoperatif 24. ve 72. saat serum BDNF düzeyleri ile aynı saatlerdeki kranial USG bulguları (p=0,174 ve p=0,566) ve yapılan ameliyat tipi (p=0,347 ve p=0,601) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. KPB uygulanan hastalarda postoperatif 24. ve 72. saatlerde ortanca serum BDNF düzeyi uygulanmayanlara göre yüksek görülse de fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,052 ve p=0,145). Postoperatif 24. saatte laktat seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,779). Postoperatif 72. saatteki ölçümler değerlendirildiğinde ise laktat düzeyi

≥2,5 mmol/L olan hastalarda serum BDNF düzeyleri anlamlı düşük saptandı (2,3 ng/mL ve 1,1 ng/mL, p=0,005, Tablo XXI, Şekil 19).

Tablo XXI. Postoperatif serum BDNF düzeyleri ile klinik veriler arasında ilişki

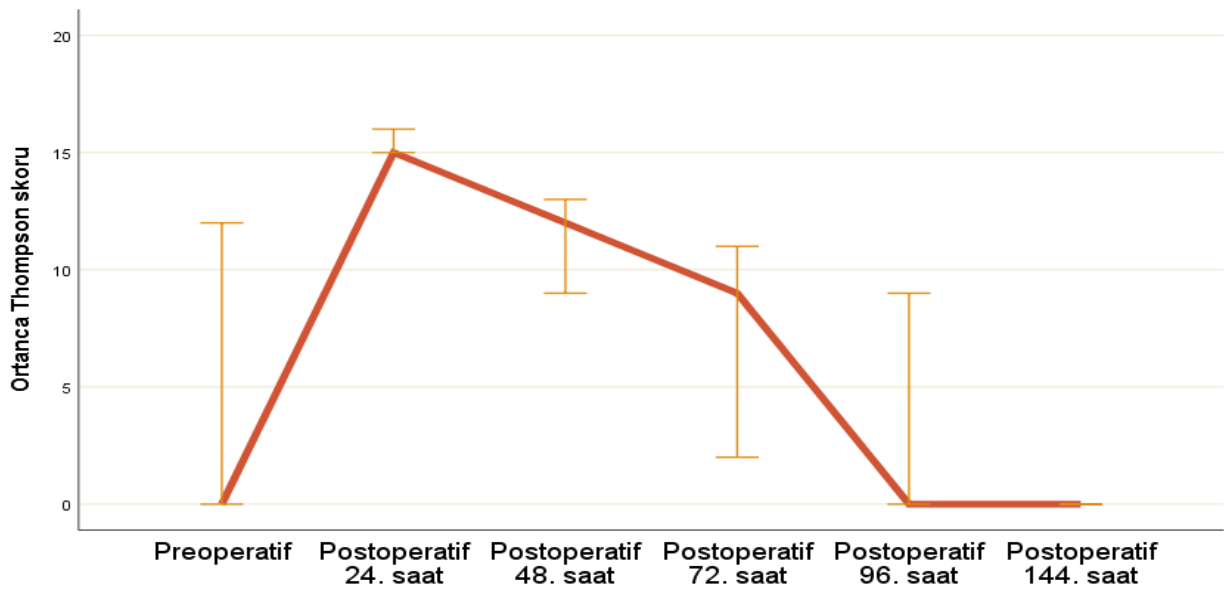
| | Postoperatif 24. saat BDNF[€] (ng/mL) | p | Postoperatif 72. saat BDNF[€] (ng/mL) | p |
|--|---|--------------|---|--------------|
| Anatomik sınıflama | | | | |
| Konal defektler | 2,3 (1,0-15,6) | 0,109 | 2,3 (1,0-93,0) | 0,374 |
| Tek ventrikül | 2,3 (0,8-3,8) | | 2,0 (1,1-4,9) | |
| Aortik patoloji | - | | - | |
| Diğerleri | 1,5 (1,2-1,6) | | 1,9 (1,5-2,3) | |
| Patofizyolojik sınıflama | | | | |
| Pulmoner kan akımında artma | 2,6 (1,0-15,6) | 0,029 | 2,4 (1,2-9,3) | 0,098 |
| Pulmoner kan akımında azalma | 1,5 (0,8-3,8) | | 1,8 (1,0-4,9) | |
| Sistemik kan akımında azalma | - | | - | |
| Kranial USG (24. ve 72. saat) | | | | |
| Normal | 2,3 (1,0-15,6) | 0,174 | 2,3 (1,0-9,3) | 0,566 |
| Patolojik | 1,6 (0,8-8,8) | | 2,2 (1,1-5,7) | |
| Ameliyat tipi | | | | |
| Düzeltilici | 2,3 (0,9-15,6) | 0,347 | 2,3 (1,0-9,3) | 0,601 |
| Palyatif | 1,9 (1,2-3,8) | | 2,0 (1,5-4,9) | |
| Kardiyopulmoner baypas | | | | |
| Var | 2,6 (0,9-15,6) | 0,052 | 2,4 (1,0-9,3) | 0,145 |
| Yok | 1,4 (1,2-2,2) | | 1,6 (1,5-2,0) | |
| Laktat (mmol/L) | | | | |
| <2.5 | 2,0 (1,0-15,6) | 0,779 | 2,3 (1,2-9,3) | 0,005 |
| ≥2.5 | 3,0 (0,9-11,4) | | 1,1 (1,0-1,1) | |

[€]Ortanca (min-max) ile verildi

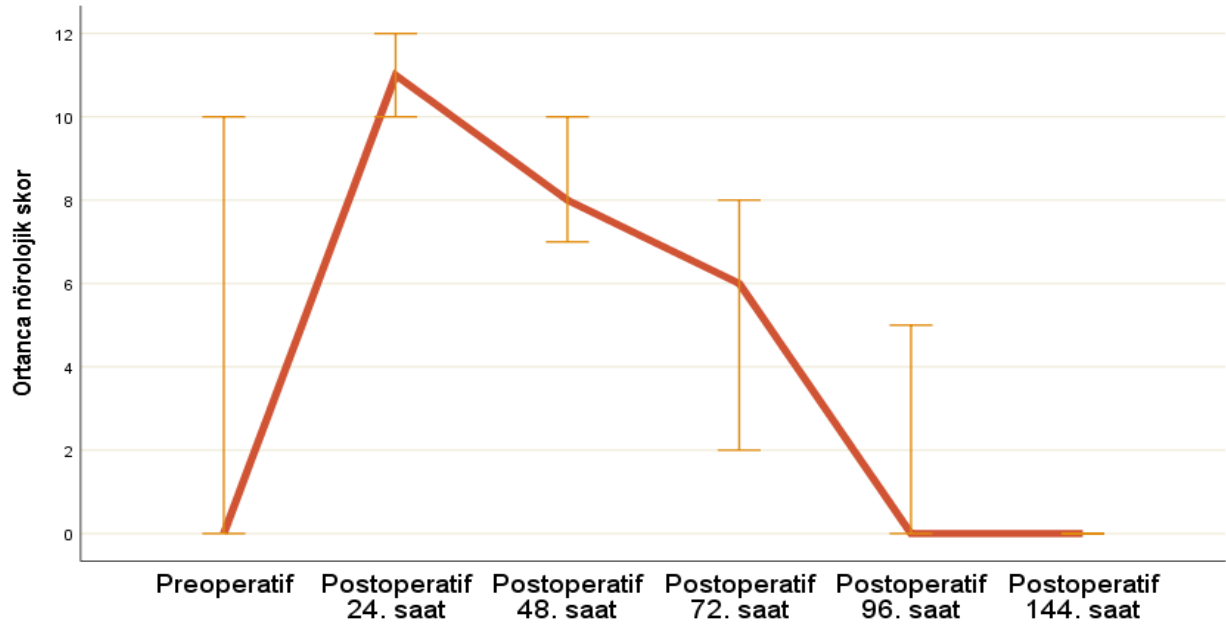


Şekil 19. Postoperatif 72. saatte serum BDNF düzeyleri ile laktat seviyeleri arasındaki ilişki

Opere olan hastaların postoperatif ilk 5 günde Thompson skoru ve nörolojik skoru değerlendirildi. Preoperatif ortanca Thompson skoru 0 (0-16) iken, operasyon sonrası 24. saatte 15 (9-18), 48. saatte 12 (0-16), 72. saatte 9 (0-13), 96. ve 144. saatlerde ise 0 (0-15) olarak değerlendirildi ($p<0,001$, Şekil 20). Benzer şekilde nörolojik skor postoperatif 24. ve 72. saatlerde diğer değerlendirmelere göre anlamlı daha yüksekti (Şekil 21, Tablo XXII).



Şekil 20. Preoperatif ve postoperatif ilk 5 günde Thompson skoru verileri



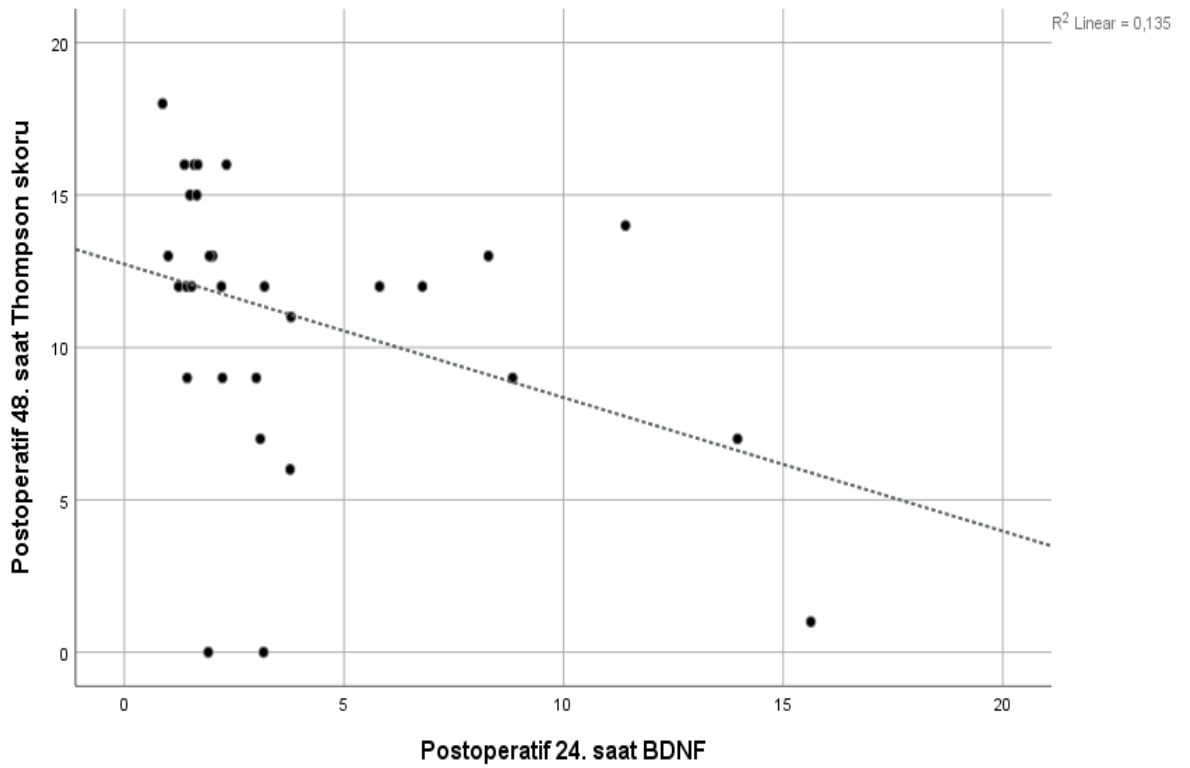
Şekil 21. Preoperatif ve postoperatif ilk 5 günde nörolojik skor verileri

Tablo XXII. Opere olan hastaların preoperatif ve postoperatif nörolojik skorlarının karşılaştırılması

| Zaman | Thompson skoru [€] | Nörolojik skor [€] |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Preoperatif | 0 (0-16) ^a | 0 (0-12) ^a |
| Postoperatif 24. saat | 15 (9-18) ^b | 11 (6-15) ^b |
| Postoperatif 48. saat | 12 (0-16) ^b | 8 (0-13) ^b |
| Postoperatif 72. saat | 9 (0-13) ^a | 6 (0-10) ^a |
| Postoperatif 96. saat | 0 (0-15) ^a | 0 (0-10) ^a |
| Postoperatif 144. saat | 0 (0-15) ^a | 0 (0-11) ^a |
| <i>p</i> | <0,001 | <0,001 |

*Post-hoc analizinde a ve b arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. [€]Ortanca (min-max) ile verildi

Postoperatif 24. ve 72. saatlerdeki serum BDNF düzeyleri ile nörolojik skorlamalar arasında korelasyon incelendi. Yapılan analizlerde postoperatif 24. saatteki serum BDNF düzeyi ile operasyon sonrası postoperatif ilk 5 gün değerlendirilen Thompson skoru ve nörolojik skor arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Postoperatif 24. saatte bakılan serum BDNF düzeyi ile postoperatif 48. saatteki Thompson skoru arasındaki negatif yönlü korelasyon istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($r=-0,465$, $p=0,01$, Şekil 22). Postoperatif 72. saatte bakılan serum BDNF düzeyi ile postoperatif 48. ve 72. saatlerdeki Thompson skoru ve nörolojik skor arasında negatif yönlü korelasyon dikkat çekmekle birlikte, ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo XXIII, Tablo XXIV).



Şekil 12. Postoperatif 24. saat serum BDNF düzeyleri ile postoperatif 48. saat Thompson skoru arasında korelasyon analizi

Tablo XXIII. Opere olan hastalarda postoperatif serum BDNF düzeyleri ile Thompson skoru arasında korelasyon analizi

| | Postoperatif 24. saat BDNF | | Postoperatif 72. saat BDNF | |
|-----------------------|----------------------------|-------------|----------------------------|-------|
| | r | p | r | p |
| Thompson skoru | | | | |
| Postoperatif 24. saat | -0,050 | 0,795 | 0,103 | 0,602 |
| Postoperatif 48. saat | -0,465 | 0,01 | -0,303 | 0,118 |
| Postoperatif 72. saat | -0,218 | 0,248 | -0,084 | 0,671 |
| Postoperatif 96. saat | -0,138 | 0,474 | 0,091 | 0,652 |
| Postoperaif 144. saat | -0,202 | 0,292 | 0,014 | 0,943 |

Tablo XXIV. Opere olan hastalarda postoperatif serum BDNF düzeyleri ile nörolojik skor arasında korelasyon analizi

| | Postoperatif 24. saat BDNF | | Postoperatif 72. saat BDNF | |
|-----------------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | r | p | r | p |
| Nörolojik skor | | | | |
| Postoperatif 24. saat | -0,145 | 0,444 | 0,252 | 0,196 |
| Postoperatif 48. saat | -0,358 | 0,052 | -0,208 | 0,289 |
| Postoperatif 72. saat | -0,154 | 0,416 | -0,065 | 0,741 |
| Postoperatif 96. saat | -0,190 | 0,324 | 0,005 | 0,979 |
| Postoperaif 144. saat | -0,199 | 0,301 | 0,017 | 0,932 |

5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları, intrauterin gelişim sırasında ortaya çıkan kalp ve/veya büyük arterlerin anatomik malformasyonları ile karakterize yapısal defektlerdir. Bu hastalıkların görülme sıklığı yaklaşık 8-10/1000 canlı doğum arasında değişmektedir. KKH ile doğan yenidoğanların yaklaşık %30'u kritik KKH'dır ve yaşamın ilk yılında cerrahi düzeltmeye ihtiyaç duyarlar. Konjenital kalp hastalarında yeni cerrahi teknikler, preoperatif ve postoperatif bakımdaki gelişmeler mortalitede azalma sağlamıştır (2). Ancak, postoperatif kısa ve uzun dönemde konvülsiyon, motor, dil ve görsel fonksiyon gibi nörogelişimsel problemler görülmeye başlanmıştır (3).

Sağlıklı yenidoğanlara göre KKH olan yenidoğanlarda edinilmiş beyin hasarı daha fazladır (17). HLHS, BAT gibi siyanotik KKH'da sistemik dolaşıma giden kanın oksijenizasyonu daha düşük olduğu için beyinin büyümesi ve gelişmesini olumsuz etkilemektedir (16). Doğumdan sonra ilk 6 ayda kalp cerrahisi olan bebeklerin beklenen ortalamanın altında bilişsel ve motor gelişim gösterdiği bulunmuştur (100). Ayrıca bu hastalıklar opere edilerek düzeltilse bile beyin fetal dönemde etkilenmiş olmaktadır (19).

Kardiyopulmoner baypas daha stabil beyin kan akımı sağlayarak kalp debisini ve çoklu organ oksijenizasyonunu sağlarken, bu perioperatif yönetim nörolojik morbiditeyi azaltsa da beyin hasarı halen majör bir postoperatif komplikasyon olmaya devam etmektedir. İntraoperatif müdahaleler (KPB ve dolaşım arrest teknikleri), cerrahi işlemlerden kaynaklanan istenmeyen olaylar (tromboemboli, inmeler, İKK) ve postoperatif dönemde düzeltilemeyen hipoksi bu hastalarda nörogelişimsel sonuçları etkileyen ana faktörlerdir (116,117). Kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında beyin hasarı gelişiminin altında yatan mekanizmalar esas olarak hipoksik iskemik hasara, reperfüzyon fazına ve gliosis, kalıcı inflamatuvar reseptör aktivasyonu ve epigenetik değişikliklerin neden olduğu 3. faza bağlıdır (118).

Yenidoğanlarda KKH ameliyatı sonrası beyin hasarı genellikle klinik olarak bulgu vermeyebilir. Gelişimsel değerlendirme bu dönemde zor olabileceğinden risk altındaki hastaların tanımlanmasına ve uzun dönem gelişimsel sonuçları tahmin etmeyi sağlayacak postoperatif nörobelleğe ihtiyaç vardır. Bu konuda en sık araştırılan nörobelleğe pS100B, NSE ve GFAP'dır. Şimdiye kadar yapılan literatür taramasında KKH olan çocuklarda serum BDNF düzeyi ile ilgili sadece bir çalışma bulunmuştur (103). Bu çalışmaya ise yaşı 1 ay ile 21 ay arasında olan KKH olan bebekler alınmıştır. Bu nedenle çalışmamız KKH nedeni ile opere olan yenidoğanların serum BDNF düzeyi ile erken dönem nörolojik skorlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nöronların ve glial hücrelerin hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasında, akson büyümesinde, sinaps oluşumunda, sinaptik iletim ve plastisitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan nörotrofik faktörlerin bir üyesidir (52).

Dolaşımdaki BDNF düzeyleri yenidoğan sıçanlarda kortikal BDNF seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (119). Hipoksik iskemik hasarın etkilerini belirlemek için yapılan bir diğer hayvan çalışmasında, hipoksik hasarın başında ve 4 saat sonra beyin ve serumda ölçülen BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (120). Ancak, aralıklı hipoksinin farelerde hipokampal nöronal uyarılabilirliği bozduğu ve BDNF salınımını azalttığı gösterilmiştir (121). BDNF'nin yenidoğan hayvanlarda hipoksik iskemik yaralanmadan sonra verildiğinde beyindeki doku kaybını azalttığı gösterilmiştir (122).

Asfiksiden etkilenen yenidoğanların beyin omurilik sıvısında BDNF'nin arttığı gösterilmiştir (97). Liu ve arkadaşlarının HİE olan yenidoğanlarda yaptığı çalışmada 24. saat, 72. saat ve 7. gün serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak orta-ağır HİE grubunda hafif HİE grubuna göre 24. saat ve 7. gün serum BDNF düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubu ile HİE grubu karşılaştırıldığında HİE grubunda serum BDNF düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (123).

Bayman ve arkadaşlarının çalışmasında kordon kanı BDNF düzeyleri kız bebeklerde erkek bebeklere göre yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,122$) (84). Flöck ve arkadaşlarının çalışmasında da kordon kanı BDNF düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (124).

Çalışmamıza vaka grubu olarak KKH olan 44 yenidoğan (24 erkek ve 20 kız) ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı yenidoğan (19 erkek ve 17 kız) dahil edildi. Bazal serum BDNF düzeyleri erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek olsa da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,138$).

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında SGA bebeklerde, AGA ve LGA bebeklerden daha yüksek BDNF düzeyleri saptanmıştır ($p<0,05$). Serum BDNF ile gebelik haftasına göre doğum ağırlığı arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (82). Flöck ve arkadaşlarının çalışmasında AGA, SGA ve LGA bebeklerin serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (124).

Çalışmamızda, tüm vaka grubunun ortanca doğum ağırlığı 3200 (1800-4100) g olup, 35 hasta AGA, 4 hasta SGA, 4 hasta ise LGA bulundu. KKH olan hastaların doğum ağırlığı ile bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,932$).

Chouthai ve arkadaşlarının çalışmasında bebekler doğum haftasına göre, A (24-28 hafta), B (28-35 hafta) ve C (≥ 36 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada gebelik haftası arttıkça, kord serum BDNF düzeyi daha yüksek bulunmuştur (83). Flöck ve arkadaşlarının çalışmasında bebekler gebelik haftasına göre (<37 hafta, 38-39 hafta ve ≥ 40 hafta) sınıflandırılmış, gebelik haftası ile serum BDNF düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,01$) (124).

Çalışmamıza, gebelik haftası 36 haftadan daha büyük olan yenidoğanlar alındı. Gebelik haftası açısından tüm vaka grubuyla kontrol grubu arasında ($p = 0,923$) ve opere olan hastalarla opere olmayan hastalar arasında ($p = 0,899$) anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde tüm yenidoğanların ($n: 80$) gebelik haftası ile bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p = 0,006$).

Trombositler, periferik BDNF'nin ana kaynağıdır ve diğer dokulardan salgılanan BDNF'nin depolanması için önemlidir (78). Trombositlerden salınan BDNF'nin serum BDNF seviyesindeki değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Megakaryositler ve nöronlar arasındaki BDNF sentezinin düzenlenmesindeki benzerlikler göz önüne alındığında, beyin ve serumdaki BDNF düzeyleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (79,80). Lughetti ve arkadaşlarının çalışmasında çocuk ve adolesanların plt sayısı ile serum BDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p = 0,007$) (125).

KKH'da trombositopeni nedeni olarak 4 patojenik mekanizma ileri sürülmüştür: 1) megakaryosit üretiminin azalması, 2) trombosit üretiminin azalması, 3) trombosit yıkımının artması ve 4) trombosit aktivasyonunun artması gösterilmiştir (126). Başka bir çalışmada ise trombositopeninin trombosit üretim sürecinden kaynaklanmadığını ve bu hastalarda periferik yıkımlarındaki artışa ikincil olarak trombosit döngüsünde anormallikler olduğu bildirilmiştir (127).

Çalışmamızda, preoperatif serum BDNF düzeyleri ile plt sayısı arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon olduğu bulundu ($p = 0,009$). KKH olan hastalarda trombositlerin yıkılmasına ve aktivasyonun artmasına bağlı olarak serum BDNF düzeylerinin artmış olabileceği düşünüldü. Postoperatif 24. ve 72. saatte bakılan serum BDNF düzeyleri ile plt sayısı arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0,484$, $p = 0,455$). Bu sonuca, hastalara intraoperatif ve/veya postoperatif dönemde trombosit süspansiyonu verilmesinin neden olabileceği düşünüldü.

Lynch ve arkadaşlarının çalışmasında 37 HLHS'li yenidoğanda, doğumdan ameliyatın yapılmasına kadar geçen süre ile periventriküler lökomalazi arasında pozitif korelasyon

bulunmuştur ($p=0,0003$) (128). Bir diğer çalışmada, ameliyat yaşı ile ameliyat sonrası S100B düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (104).

Çalışmamızda, serum BDNF düzeyleri ile ameliyat yaşı arasında negatif yönlü korelasyon olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Şimdiye kadar yapılan literatür taramalarında yenidoğanlarda ameliyat yaşı ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştıracak bir çalışma bulunmadı.

Çalışmamızda, tüm vaka grubu ile kontrol grubu bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmasa da ($p=0,927$), opere olan grupta preoperatif alınan ortanca serum BDNF düzeyleri 1,9 (0,8-7,8) ng/mL olup, opere olmayan gruba 2,7 (1,4-8,6) ng/mL göre anlamlı daha düşük saptandı ($p=0,047$). Bu hasta gruplarında SpO₂ değerleri arasında fark olmamasına rağmen ($p=0,058$) opere olan hastaların ortanca SpO₂ değerleri opere olmayanlara göre daha düşük bulundu. Bu durumun opere KKH'nın serum BDNF düzeylerinin daha düşük olmasına neden olabilecek faktörlerden biri olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedensel ilişkiyi daha fazla açıklayabilmek için hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yenidoğanlarda KKH cerrahisi sonrası serum BDNF'den başka biyobelirteçler de çalışılmıştır. Trakas ve arkadaşlarının çalışmasında serum NSE ve S100B düzeyleri için kan örnekleri KPB yapılmadan 24 saat önce preoperatif, ameliyattan hemen sonra ve postoperatif 1-7. günler arası birer kez olmak üzere toplam 9 kez alınmıştır. Bu çalışmada postoperatif NSE ve S100B düzeylerinin yükseldiği, her iki biyobelirteç düzeyinin postoperatif 7. günde preoperatif düzeylerden önemli ölçüde daha düşük düzeylere indiği gösterilmiştir (104). Korkut ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyak cerrahi yapılan yenidoğanlarda postoperatif serum iskemik modifiye albumin (IMA) değerleri ile preoperatif değerler arasında fark olmamasına rağmen kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (129).

Amoureux ve arkadaşlarının çalışmasında KPB yapılan erişkin hastalarda KPB başlamadan önce (bazal örnek), aortik klemp açılmadan 15 dk önce (iskemi örneği) ve aortik kros klemp açıldıktan 15 dk sonra (reperfüzyon örneği) serum BDNF için kan alınmıştır. KPB sonrası reperfüzyon döneminde alınan serum BDNF düzeyleri bazal serum BDNF düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada enflamasyon ve oksidatif stresin BDNF düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (130). Bu çalışmanın çalışmamızdan farkları, KPB yapılan hastaların erişkin olması, aortik kros klemp açılmadan 15 dk önce ve açıldıktan 15 dk sonra serum BDNF düzeylerinin bakılmış olmasıdır.

Sanchez-de-Toledo ve arkadaşlarının çalışmasında pediatrik kardiyak cerrahi yapılan hastalarda preoperatif, KPB sonrası ve postoperatif 16 saat sonra serum BDNF düzeyleri

bakılmıştır. KPB'den hemen sonra serum BDNF düzeylerinde azalma ve postoperatif 16. saat düzeyinde artma olmasına rağmen üç farklı zaman noktasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (103). Bu çalışmanın çalışmamızdan farkları ise, pediatrik 1-21 ay arası KPB yapılan hastaların dahil edilmesi ve postoperatif 16. saatte örneklerin alınmış olmasıdır.

Çalışmamızda, kontrol grubu ile preoperatif ve postoperatif serum BDNF düzeyleri arasında fark saptanmadı. Preoperatif serum BDNF düzeyi 1,9 (0,8-7,8) ng/mL iken, postoperatif 24. saatte 2,3 (0,9-15,6) ng/mL, postoperatif 72. saatte ise 2,3 (1,0-9,3) ng/mL olduğu saptandı (p=0,045). Post-hoc analizinde istatistiksel farkın preoperatif ve postoperatif 24. saat değerlerinden kaynaklandığı bulundu. Bizim çalışmamızda, ilk 28 gün bebekler alındı ve postoperatif 24. ve 72. saatte serum BDNF düzeylerine bakıldı. Yenidoğanlarda postoperatif serum BDNF düzeyinin artmasının KPB sonrası reperfüzyona bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Vedovelli ve arkadaşları tarafından pediatrik KKH tek ventrikül hastalıkları, konal defektler ve septum defektleri olarak gruplara ayrılmış ve serum GFAP düzeyleri çalışılmıştır. Konal defektler ve septum defektleri arasında GFAP düzeyi açısından anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Ancak, tek ventrikül hastalıklarında GFAP düzeyi daha yüksek olsa da konal defektlerle arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (109).

Çalışmamızda, hastalar anatomik olarak tek ventrikül hastalıkları, konal defektler, aort patolojileri ve diğer olarak sınıflandırıldı. Anatomik olarak sınıflandırmaya göre grupların serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Vergine ve arkadaşlarının çalışmasında, pediatrik hastalar Rigby sınıflandırılmasına göre pulmoner kan akımında artma, pulmoner kan akımında azalma ve pulmoner venöz basınçta artma olarak üç gruba ayrılmıştır. Pik GFAP düzeyleri >0,49 ng/mL ve <0,49 ng/mL olan hastaların persentilinde üç hemodinamik grup arasında farklılık bulunmamıştır (131).

Hartman ve arkadaşlarının çalışmasında pulmoner arterlerde BDNF ve reseptörlerinin olduğu, pulmoner arter düz kas hücrelerinde bulunan BDNF-TrkB'nin hipoksinin pulmoner arter yapısı ve işlevini etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner vasküler hastalığı olan hastalarda BDNF'nin arttığı gösterilmiştir (132).

Çalışmamızda, hastalar pulmoner kan akımında artma, pulmoner kan akımında azalma ve sistemik kan akımında azalma olarak üç gruba ayrıldı. Yenidoğan döneminde sistemik kan akımında azalma olan hastaların ameliyat ihtiyacı olmadı. Pulmoner kan akımında artma olan yenidoğanlarda postoperatif 24. saatte serum BDNF düzeyleri pulmoner kan akımında azalma olan gruba göre anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,029). Benzer şekilde postoperatif 72. saatte ölçülen BDNF düzeyleri de pulmoner kan akımında artmaya neden olan hastalıklarda

daha yüksek olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,098$). Bu nedenle, pulmoner kan akımındaki değişikliklerin serum BDNF düzeylerini etkileyen faktörlerden biri olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, prostaglandin E1 kullanımı ile vaka grubu ($n=44$) bazal serum BDNF düzeyleri arasında ilişki bulunmadı ($p=0,588$). Opere olan grupta ($n:30$) ise prostaglandin E1 kullanımının daha yüksek preoperatif serum BDNF düzeyleri ile ilişkili olduğu saptandı ($2,1$ ng/mL ve $1,2$ ng/mL, $p=0,012$). Prostaglandin E1 kullanımı sonrası hastalarda perfüzyonun artması nedeni ile serum BDNF düzeyinde artma olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, hastaların en düşük SKB değerleri arasında preoperatif ve postoperatif 72. saatte fark olmamasına rağmen, postoperatif 24. saatte anlamlı düşük bulundu. Hastaların SKB ve OKB değerleri ile serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca IS ve VIS skorları ile serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olsa da, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

Postoperatif erken saatlerde yüksek kan laktat düzeylerinin mortalite ve morbidite riskini artırdığı bildirilmiştir (133). Korkut ve arkadaşlarının çalışmasında postoperatif 8. saat IMA düzeyleri ile laktat düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (129).

Çalışmamızda, postoperatif 24. saatte laktat düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,779$). Postoperatif 72. saatteki ölçümler değerlendirildiğinde ise laktat düzeyleri $\geq 2,5$ mmol/L olan hastalarda serum BDNF düzeyleri anlamlı düşük saptandı ($p=0,005$).

Miniksar ve arkadaşlarının çalışmasında erişkinlerde KPB ile elektif koroner baypas ameliyatı yapılan hastalarda erken perioperatif nörokognitif bozukluk ile intraoperatif BDNF düzeyindeki değişikliğin prognostik değerini belirlemek için yapılan çalışmada serum BDNF düzeyleri aortik kros klemp ve postoperatif 4. günde nörokognitif bozukluk olan grupta olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$ ve $p=0,0016$). Ayrıca laktat, aortik kros klemp süresi ve KPB süresi nörokognitif bozukluk olan ve olmayan gruplar arasında fark bulunmuştur. Bu nedenle intraoperatif serum BDNF düzeylerinin koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastalarda nörokognitif bozukluğu öngörmede yararlı bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (134).

Çalışmamızda, KPB uygulanan hastalarda ($n:27$) postoperatif 24. ve 72. saatlerde ortanca serum BDNF düzeyleri uygulanmayanlara ($n:3$) göre yüksek görülse de fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p=0,052$ ve $p=0,145$). KPB uygulanmayan hasta sayısının az olması nedeni ile bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda postoperatif 24. ve 72. saatlerdeki serum BDNF

düzeyleri ile ameliyat sırasında aort kros klemp süresi, perfüzyon süresi veya ameliyat süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Operasyon sırasında intraoperatif vücut sıcaklığı ile postoperatif serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

KKH olan fetüslerde serebral otoregülasyona bağlı ‘beyin koruyucu’ etkiye rağmen normal kontrollere göre daha düşük orta serebral arter pulsatilite indeksi ve serebral-plasental direnç oranına sahip oldukları bildirilmiştir. Tek ventriküler fizyolojiye sahip olanlar gibi, beyine oksijen iletiminin yetersiz olduğu KKH’lı fetüsler düşük serebral-plasental direnç oranının en yüksek insidansına sahiptir (135).

KKH olan yenidoğanlardaki preoperatif beyin görüntüleme anormallikleri gösteren artan sayıda kanıt vardır (136,137). Yapısal beyin anormallikleri arasında en sık görülen beyin hacminin azalmasına sekonder artmış BOS boşlukları ile karakterize hafif unilateral ventrikülomegali’dir. Bu boşluklardaki genişlemenin gecikmiş beyin büyümesine bağlı olduğu düşünülmektedir (137). Çalışmamızda preoperatif dönemde yapılan kranial USG’de hiçbir hastada ventrikülomegali ve İKK saptanmadı.

Preterm bebeklerdeki periventriküler lökomalaziye benzer beyaz madde hasarı gibi edinilmiş iskemik lezyonlar, kritik KKH olan bebeklerin postnatal ve preoperatif MRI görüntülemelerinde tanımlanmış ve %24 oranında iskemik lezyonlar olduğu gösterilmiştir (138). KKH olan ve olmayan term bebeklerin karşılaştırılmasında, kritik KKH olan bebeklerin %32’sinde preoperatif MRI görüntüleme beyaz cevher hasarı olduğu ve KKH olmayan bebeklerin hiçbirinde beyaz cevher hasarı olmadığı bulunmuştur (136). Beyaz cevher hasarının fetal beyin kan akışı ve oksijen sunumundaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (139). Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif dönemde beyin görüntülemesi olarak kranial USG yapılması nedeniyle iskemik lezyonlar ve beyaz cevher hasarının gösterilememiş olabileceğini düşünüyoruz.

Trakas ve arkadaşlarının çalışmasında yenidoğanlarda kardiyak cerrahi sonrası NSE seviyesindeki artışlar, ameliyat sonrası kranial USG’de ventrikülomegali ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu durumun, baypasın neden olduğu değişikliklerden çok fetal beyin hasarının göstergesi olabileceği bildirilmiştir (104).

Çalışmamızda, postoperatif 24. ve 72. saat serum BDNF düzeyleri ile aynı saatlerdeki kranial USG bulguları ($p=0,174$ ve $p=0,566$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yenidoğanlarda kranial USG ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştıracak bir çalışma bulunmamıştır.

Vergine ve arkadaşlarının çalışmasında GFAP'ın uzun dönem nörogelişimsel sonuçları tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir. GFAP düzeyleri ameliyat ve KPB süresi ile pozitif, intraoperatif vücut sıcaklığı ile negatif korelasyon göstermiştir. KPB sırasındaki ısı değişikliklerinin nörolojik hasar gelişimi için en tehlikeli dönem olabileceği gösterilmiştir(140).

Graham ve arkadaşlarının çalışmasında GFAP düzeyinin KPB'nin tamamlanmasından hemen sonra bazal değerlere göre nerdeyse 100 kat arttığı ve ardından 4 saatlik süre içinde hızlı bir azalma olduğu bulunmuştur. GFAP'ın perioperatif beyin hasarını belirlemede yararlı olabileceği bildirilmiştir (101).

Bar-Yosef ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyak cerrahi yapılan yenidoğan ve çocuklarda postoperatif ilk 24 saat laktat düzeylerinin yeni gelişen nörolojik defisiti olanlarda (inme, nöbet, İKK, beyin atrofisi) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, S100B z-skorlarının, beyin hasarı olan hastaların tahmini için postoperatif 6 saatte bakılmasının erken bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (141).

Konjenital kalp hastalıkları cerrahisi sonrası nörokognitif bulgularla serum BDNF düzeylerini karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmuştur. Sanchez-de-Toledo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ameliyattan önce normal nörolojik muayenesi olan 39 çocuk alınmıştır. Bu hastalarda preoperatif, KPB'den hemen sonra ve ameliyattan 16 saat sonra serum NSE, S100B, GFAP ve BDNF düzeylerine bakılmıştır. Hastalar ameliyattan 12 ay sonra pediatrik serebral performans kategorisi ölçeği (PCPC) ile değerlendirilmiştir. Hastaların 16 (%41)'sında anormal PCPC skoru bulunmuştur. Normal ve anormal PCPC skoru olan hastaların serum NSE, S100B, GFAP ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (103).

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda Thompson skorunun bebeğin aldığı puana göre uzun dönem sonuçları ile klinik öngörü sağlayabileceği bildirilmiştir (115). İskemi ve reperfüzyon hasarının olduğu bu hastalar gibi KKH cerrahisi geçiren ve KPB yapılan hastalarda da aortik kros klemp esnasında iskemi ve reperfüzyon hasarının oluşabileceği ileri sürülmüştür (118,130). Bu nedenle erken dönemde Thompson skorunun kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda, opere olan hastalardan preoperatif dönemde 11 (%36,7)'i, postoperatif 24. saatte 30 (%100)'u, 48. saatte 22 (%73,3)'si, 72. saatte 14 (%46,7)'ü, 96. saatte 9 (%31)'u ve 144. saatte 5 (%17,2)'i entübe olarak takip edildi. Entübe olarak takip edilen hastalara ağrı skorlarına uygun sedatif olarak midazolam, analjezik olarak fentanil verildi. Thompson ve nörolojik skorların 24. saat ve 48. saat değerlerinin yüksek olması bu durumlara bağlı olabilir.

Çalışmamızda, postoperatif serum BDNF düzeyleri ile Thompson skoru ve nörolojik skor arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Postoperatif 24. saatte bakılan serum BDNF düzeyleri ile postoperatif 48. saatteki Thompson skoru arasındaki negatif yönlü korelasyon bulundu ($r=-0,465$, $p=0,01$).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. İntraoperatif dönemde ve hemen sonrasında serum BDNF düzeylerinin çalışılmaması, aortik kros klempden önce ve sonra iskemi ve reperfüzyonun etkisini belirleyememize neden oldu. Yine de postoperatif 24. saatte bazal serum BDNF düzeylerine göre artış olması reperfüzyonun etkisinin devam ettiğini düşündürdü. Çalışmamızda erken nörolojik bulgularla serum BDNF düzeyleri karşılaştırılmış olsa da, uzun dönem nörolojik bulgularla serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sadece serum BDNF düzeyleri ölçüldü. Konjenital kalp hastalıkları cerrahisinde başka biyobelirteçlerle birlikte bakılması BDNF'nin kullanılabilirliğini artırabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda opere edilen konjenital kalp hastalıklı yenidoğanlarda serum BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu, postoperatif erken dönemde yükseldiği ve daha düşük nörolojik risk skorları ile ilişkili olduğu saptandı. Kardiyak cerrahi sonrası erken dönem nörolojik sonuçların belirlenmesinde serum BDNF düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Konjenital kalp hastalığı tanısı olan 44 yenidoğan ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı yenidoğan çalışmaya dahil edildi.
2. Vaka grubundaki 44 hastanın 30'una yenidoğan döneminde kardiyak cerrahi yapıldı. On dört hasta ilk 28 gün içinde opere edilmeden taburcu edildi.
3. Bazal serum BDNF düzeyleri erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek olsa da anlamlı fark bulunmadı.
4. Tüm vaka grubunun ortanca doğum ağırlığı 3200 (1800-4100) g olup, 35 hasta AGA, 4 hasta SGA, 4 hasta ise LGA bulundu. KKH olan hastaların doğum ağırlığı ile bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
5. Gebelik haftası açısından tüm vaka grubuyla kontrol grubu arasında ve opere olan hastalarla opere olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tüm yenidoğanların (n:80) gebelik haftası ile bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı.
6. Preoperatif serum BDNF düzeyleri ile plt sayısı arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon bulundu.
7. Serum BDNF düzeyleri ile ameliyat yaşı arasında negatif yönlü korelasyon olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.
8. Tüm vaka grubu ile kontrol grubu bazal serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Opere olan hastaların preoperatif serum BDNF düzeyleri, opere olmayan gruba göre anlamlı daha düşük saptandı.
10. Kontrol grubu ile preoperatif ve postoperatif serum BDNF düzeyleri arasında fark saptanmadı.
11. Preoperatif değerlere göre postoperatif 24. saatte bakılan serum BDNF düzeyleri daha yüksek bulundu.
12. Hastalar anatomik olarak tek ventrikül hastalıkları, konal defektler, aort patolojileri ve diğer olarak sınıflandırıldı. Anatomik olarak sınıflandırmaya göre grupların serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.
13. Hastalar pulmoner kan akımında artma, pulmoner kan akımında azalma ve sistemik kan akımında azalma olarak üç gruba ayrıldı. Yenidoğan döneminde sistemik kan akımında azalma olan hastaların ameliyat ihtiyacı olmadı. Pulmoner kan akımında

- artma olan yenidoğanlarda postoperatif 24. saatte serum BDNF düzeyleri pulmoner kan akımında azalma olan gruba göre anlamlı daha yüksek saptandı.
14. Prostaglandin E1 kullanımı ile vaka grubu bazal serum BDNF düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Opere olan grupta ise, prostaglandin E1 kullanımının daha yüksek preoperatif serum BDNF düzeyleri ile ilişkili olduğu saptandı.
 15. Hastaların SKB ve OKB değerleri ile serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca, IS ve VIS skorları ile serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olsa da, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.
 16. Postoperatif 72. saatteki ölçümler değerlendirildiğinde ise laktat düzeyleri $>2,5$ mmol/L olan hastalarda serum BDNF düzeyleri anlamlı düşük saptandı.
 17. Kardiyopulmoner baypas uygulanan hastalarda postoperatif 24. ve 72. saatlerde ortanca serum BDNF düzeyleri uygulanmayanlara göre yüksek görülsa de fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.
 18. Postoperatif 24. ve 72. saatlerdeki serum BDNF düzeyleri ile ameliyat sırasında aort kros klemp süresi, perfüzyon süresi veya ameliyat süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. İntraoperatif vücut sıcaklığı ile postoperatif serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.
 19. Postoperatif 24. ve 72. saat serum BDNF düzeyleri ile aynı saatlerdeki kranial USG bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
 20. Postoperatif serum BDNF düzeyleri ile Thompson skoru ve nörolojik skor arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Postoperatif 24. saatte bakılan serum BDNF düzeyi ile postoperatif 48. saatteki Thompson skoru arasındaki negatif yönlü korelasyon bulundu.
 21. Çalışmamızın KKH nedeni ile opere olan yenidoğanların serum BDNF düzeyleri ile erken dönem nörolojik bulgularının değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.
 22. Kardiyak cerrahi sonrası erken dönem nörolojik sonuçların belirlenmesinde serum BDNF düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Kliegman RM, S. G. J., Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier (elektronik kitap); 2020. p. 9336–554.
2. Scott M, Neal AE. Congenital Heart Disease. Vol. 48, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2021. p. 351–66.
3. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management. *Circulation*. 2012 Aug 28;126(9):1143–72.
4. Varrica A, Satriano A, Gavilanes ADW, Zimmermann LJ, Vles HJS, Pluchinotta F, et al. S100B increases in cyanotic versus noncyanotic infants undergoing heart surgery and cardiopulmonary bypass (CPB). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 Apr 3;32(7):1117–23.
5. Deinhardt K, Chao M V. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76:603–9.
6. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005 Jan;26(1):115–23.
7. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000 Nov 1;127(21):4531–40.
8. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(21):2241–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711030798>
9. Gomella T.L, Eyal F.G, Bany-Mohammed F. Doğuştan Kalp Hastalığı. In: Kışlal F.M, Dilli D, editors. *Gomella Neonatoloji Yenidoğan Hastalıklarına Genel Bakış*. 8th ed. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. p. 863–73.
10. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013 May;131(5).
11. Aydoğan Ü ÖN. Kritik yenidoğanın değerlendirilmesi. In: Hasanoğlu E, Bideci A, Boduroğlu K, editors. *Temel Pediatri*. 2nd ed. Turkey: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020. p. 1457–60.
12. Kirklin JW, Donald DE, Harshbarger HG, Hetzel PS, Patrick RT, Swan HJC, et al. Studies in Extracorporeal Circulation. I. Applicability of Gibbon-Type Pump-Oxygenator to Human Intracardiac Surgery. *Ann Surg*. 1956 Jul;144(1):2–8.
13. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth*. 2017 Sep;61(9):760–7.

14. Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, Cochrane AD, Marino B, Bellomo R, et al. Renal and Cerebral Hypoxia and Inflammation During Cardiopulmonary Bypass. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2021. p. 2799–834.
15. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010 Nov 30;122(22):2264–72.
16. Lim JM, Kingdom T, Saini B, Chau V, Post M, Blaser S, et al. Cerebral oxygen delivery is reduced in newborns with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct;152(4):1095–103.
17. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden D V., Charlton N, et al. Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 8;357(19):1928–38.
18. Özlü F, Eşsizoğlu P, Şimşek H, Erdem S. Konjenital Kalp Hastalığı ve Nörolojik Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2020;29(3):163172.
19. Rudolph AM. Impaired cerebral development in fetuses with congenital cardiovascular malformations: Is it the result of inadequate glucose supply? *Pediatr Res*. 2016 Aug 7;80(2):172–7.
20. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SEG, Perez M, Ward P, Glidden D V, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):736–41.
21. Peyvandi S, Latal B, Miller SP, McQuillen PS. The neonatal brain in critical congenital heart disease: Insights and future directions. *Neuroimage*. 2019 Jan;185:776–82.
22. McQuillen PS, Hamrick SEG, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden D V., Karl TR, et al. Balloon Atrial Septostomy Is Associated With Preoperative Stroke in Neonates With Transposition of the Great Arteries. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):280–5.
23. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, et al. Preoperative Brain Injury in Transposition of the Great Arteries Is Associated With Oxygenation and Time to Surgery, Not Balloon Atrial Septostomy. *Circulation*. 2009 Feb 10;119(5):709–16.
24. Goff DA, Shera DM, Tang S, Lavin NA, Durning SM, Nicolson SC, et al. Risk factors for preoperative periventricular leukomalacia in term neonates with hypoplastic left heart syndrome are patient related. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Apr;147(4):1312–8.
25. Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*. 1994 Mar;368(6467):147–50.
26. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*. 1989 Sep;341(6238):149–52.
27. M. Rafieva L, V. Gasanov E. Neurotrophin Propeptides: Biological Functions and Molecular Mechanisms. *Curr Protein Pept Sci*. 2016 Mar 29;17(4):298–305.

28. Götz R, Köster R, Winkler C, Raulf F, Lottspeich F, Scharl M, et al. Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature*. 1994 Nov 17;372(6503):266–9.
29. Maness LM, Kastin AJ, Weber JT, Banks WA, Beckman BS, Zadina JE. The neurotrophins and their receptors: Structure, function, and neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994 Mar;18(1):143–59.
30. Levi-Montalcini R. The Nerve Growth Factor 35 Years Later. *Science* (1979). 1987 Sep 4;237(4819):1154–62.
31. Shooter EM. Early Days of the Nerve Growth Factor Proteins. *Annu Rev Neurosci*. 2001 Mar;24(1):601–29.
32. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982 May;1(5):549–53.
33. Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990 Oct;87(20):8060–4.
34. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of Cell Survival by Secreted Proneurotrophins. *Science* (1979). 2001 Nov 30;294(5548):1945–8.
35. Paoletti F, Konarev PV, Covaceuszach S, Schwarz E, Cattaneo A, Lamba D, et al. Structural and functional properties of mouse proNGF. *Biochem Soc Trans*. 2006 Aug 1;34(4):605–6.
36. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006 Sep 29;361(1473):1545–64.
37. Johnson D, Lanahan A, Buck CR, Sehgal A, Morgan C, Mercer E, et al. Expression and structure of the human NGF receptor. *Cell*. 1986 Nov;47(4):545–54.
38. Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D, Chao M V., Parada LF. The *trk* Proto-Oncogene Product: a Signal Transducing Receptor for Nerve Growth Factor. *Science* (1979). 1991 Apr 26;252(5005):554–8.
39. Klein R, Jing S, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M. The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell*. 1991 Apr;65(1):189–97.
40. Frade JM, Barde YA. Nerve growth factor: two receptors, multiple functions. *BioEssays*. 1998 Dec 6;20(2):137–45.
41. Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol*. 1994 Nov;25(11):1386–403.
42. Strohmaier C, Carter BD, Urfer R, Barde YA, Dechant G. A splice variant of the neurotrophin receptor *trkB* with increased specificity for brain-derived neurotrophic factor. *EMBO J*. 1996 Jul 1;15(13):3332–7.
43. Clary DO, Reichardt LF. An alternatively spliced form of the nerve growth factor receptor TrkA confers an enhanced response to neurotrophin 3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994 Nov 8;91(23):11133–7.

44. Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, Pla P, Wu M V, Nguyen HT, et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl Psychiatry*. 2013 Apr 30;3(4):e253–e253.
45. Louveau A, Nerrière-Daguin V, Vanhove B, Naveilhan P, Neunlist M, Nicot A, et al. Targeting the CD80/CD86 costimulatory pathway with CTLA4-Ig directs microglia toward a repair phenotype and promotes axonal outgrowth. *Glia*. 2015 Dec;63(12):2298–312.
46. Nawa H, Carnahan J, Gall C. BDNF Protein Measured by a Novel Enzyme Immunoassay in Normal Brain and after Seizure: Partial Disagreement with mRNA Levels. *European Journal of Neuroscience*. 1995 Jul;7(7):1527–35.
47. Foltran RB, Diaz SL. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? *J Neurochem*. 2016 Jul;138(2):204–21.
48. Chen ZY, Ieraci A, Teng H, Dall H, Meng CX, Herrera DG, et al. Sortilin Controls Intracellular Sorting of Brain-Derived Neurotrophic Factor to the Regulated Secretory Pathway. *The Journal of Neuroscience*. 2005 Jun 29;25(26):6156–66.
49. Mowla SJ, Pareek S, Farhadi HF, Petrecca K, Fawcett JP, Seidah NG, et al. Differential Sorting of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 1999 Mar 15;19(6):2069–80.
50. Chao M V., Bothwell M. Neurotrophins. *Neuron*. 2002 Jan;33(1):9–12.
51. Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Kojima M. Neurobiological actions by three distinct subtypes of brain-derived neurotrophic factor: Multi-ligand model of growth factor signaling. *Pharmacol Res*. 2016 Mar;105:93–8.
52. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr 16;38(3):579–93.
53. Lu J, Wu Y, Sousa N, Almeida OFX. SMAD pathway mediation of BDNF and TGFβ2 regulation of proliferation and differentiation of hippocampal granule neurons. *Development*. 2005 Jul 15;132(14):3231–42.
54. Cunha. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci*. 2010;
55. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. *Science* (1979). 2004 Oct 15;306(5695):487–91.
56. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, et al. Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Apr;276(16):12660–6.
57. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 21;21(20):7777.

58. Kohara K, Kitamura A, Morishima M, Tsumoto T. Activity-Dependent Transfer of Brain-Derived Neurotrophic Factor to Postsynaptic Neurons. *Science* (1979). 2001 Mar 23;291(5512):2419–23.
59. Hartmann M. Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *EMBO J*. 2001 Nov 1;20(21):5887–97.
60. Yang J, Siao CJ, Nagappan G, Marinic T, Jing D, McGrath K, et al. Neuronal release of proBDNF. *Nat Neurosci*. 2009 Feb 11;12(2):113–5.
61. Deinhardt K, Chao M V. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76:603–9.
62. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010 Feb;25(2):237–58.
63. Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci*. 2002 Nov;5(11):1131–6.
64. Colucci-D'Amato L, di Porzio U. Neurogenesis in adult CNS: From denial to opportunities and challenges for therapy. *BioEssays*. 2008 Feb;30(2):135–45.
65. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1591–609.
66. Chan KL, Tong KY, Yip SP. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci Lett*. 2008 Dec;447(2–3):124–8.
67. Bergami M, Rimondini R, Santi S, Blum R, Götz M, Canossa M. Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Oct 7;105(40):15570–5.
68. Snapyan M, Lemasson M, Brill MS, Blais M, Massouh M, Ninkovic J, et al. Vasculature Guides Migrating Neuronal Precursors in the Adult Mammalian Forebrain via Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling. *The Journal of Neuroscience*. 2009 Apr 1;29(13):4172–88.
69. von Bohlen und Halbach O, Minichiello L, Unsicker K. TrkB but not trkC receptors are necessary for postnatal maintenance of hippocampal spines. *Neurobiol Aging*. 2008 Aug;29(8):1247–55.
70. Edelmann E, Leßmann V, Brigadski T. Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76:610–27.
71. Lin PY, Kavalali ET, Monteggia LM. Genetic Dissection of Presynaptic and Postsynaptic BDNF-TrkB Signaling in Synaptic Efficacy of CA3-CA1 Synapses. *Cell Rep*. 2018 Aug;24(6):1550–61.

72. Amadio P, Sandrini L, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri S. Effect of Clotting Duration and Temperature on BDNF Measurement in Human Serum. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 15;18(9):1987.
73. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J ichi, Tandon NN, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett.* 2000 Mar 24;470(2):113–7.
74. Wang H, Ward N, Boswell M, Katz DM. Secretion of brain-derived neurotrophic factor from brain microvascular endothelial cells. *European Journal of Neuroscience.* 2006 Mar;23(6):1665–70.
75. Pius-Sadowska E, Machaliński B. BDNF – A key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 Sep;110:54–60.
76. Anders QS, Ferreira LVB, Rodrigues LC de M, Nakamura-Palacios EM. BDNF mRNA Expression in Leukocytes and Frontal Cortex Function in Drug Use Disorder. *Front Psychiatry.* 2020 May 19;11.
77. Chacón-Fernández P, Säuberli K, Colzani M, Moreau T, Ghevaert C, Barde YA. Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *Journal of Biological Chemistry.* 2016 May;291(19):9872–81.
78. Fujimura H, Altar C, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J ichi, et al. Brain-derived Neurotrophic Factor Is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation. *Thromb Haemost.* 2002 Dec 8;87(04):728–34.
79. Lee BH, Kim YK. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Aug;33(5):849–53.
80. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Zhang H, Pavuluri MN. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 May;34(4):645–51.
81. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998 Dec;37(12):1553–61.
82. Wang CF, Ye LY. [Relationship between brain-derived neurotrophic factor and birth weight in neonates]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2008 Feb;10(1):70–2.
83. Chouthai NS, Sampers J, Desai N, Smith GM. Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. *Pediatr Res.* 2003 Jun;53(6):965–9.
84. Bayman MG, Inal ZO, Hayiroglu F, Ozturk ENY, Gezginc K. Foetal umbilical cord brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in pregnancy with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2022 Jul 4;42(5):1097–102.
85. Ghassabian A, Sundaram R, Chahal N, McLain AC, Bell E, Lawrence DA, et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Dev Psychopathol.* 2017 Oct 2;29(4):1499–511.

86. Li R, Xia W, Zhang Z, Wu K. S100B protein, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in human milk. *PLoS One*. 2011;6(6):e21663.
87. Rao R, Mashburn CB, Mao J, Wadhwa N, Smith GM, Desai NS. Brain-derived neurotrophic factor in infants <32 weeks gestational age: correlation with antenatal factors and postnatal outcomes. *Pediatr Res*. 2009 May;65(5):548–52.
88. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):217–21.
89. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, Sung SI, Ahn JY, Park WS. Pivotal Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Secreted by Mesenchymal Stem Cells in Severe Intraventricular Hemorrhage in Newborn Rats. *Cell Transplant*. 2017 Jan 24;26(1):145–56.
90. Wolfe SA, Kulsakdinun C, Battaglia G, Jaffe JH, De Souza EB. Initial identification and characterization of sigma receptors on human peripheral blood leukocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988 Dec;247(3):1114–9.
91. Hellgren G, Willett K, Engstrom E, Thorsen P, Hougaard DM, Jacobsson B, et al. Proliferative Retinopathy Is Associated with Impaired Increase in BDNF and RANTES Expression Levels after Preterm Birth. *Neonatology*. 2010;98(4):409–18.
92. Black MM, Peng I. In vivo taxol treatment alters the solubility properties of microtubule-associated proteins (MAPs) of cultured neurons. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;466:426–8.
93. Hartnett ME, Morrison MA, Smith S, Yanovitch TL, Young TL, Colaizy T, et al. Genetic Variants Associated With Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014 Oct 6;55(10):6194.
94. Guzzardi MA, Sanguinetti E, Bartoli A, Kemeny A, Panetta D, Salvadori PA, et al. Elevated glycemia and brain glucose utilization predict BDNF lowering since early life. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018 Mar 10;38(3):447–55.
95. Delmis J, Oreskovic S, Elvedji Gasparovic V, Starcevic M, Herman M, Dessardo N, et al. Relationship of Glucose, C-peptide, Leptin, and BDNF in Maternal and Umbilical Vein Blood in Type-1 Diabetes. *Nutrients*. 2023 Jan 24;15(3):600.
96. Su CH, Liu TY, Chen IT, Ou-Yang MC, Huang LT, Tsai CC, et al. Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes. *Pediatr Neonatol*. 2021 May;62(3):298–304.
97. Korhonen L, Riikonen R, Nawa H, Lindholm D. Brain derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid of children suffering from asphyxia. *Neurosci Lett*. 1998 Jan;240(3):151–4.
98. Sullivan BJ, Kadam SD. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol*. 2021 May;118:35–9.

99. Qin XY, Feng JC, Cao C, Wu HT, Loh YP, Cheng Y. Association of Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr.* 2016 Nov 1;170(11):1079.
100. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, Hunt RW, Galea MP, et al. A Systematic Review of Motor and Cognitive Outcomes After Early Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatrics.* 2010 Apr 1;125(4):e818–27.
101. Graham EM, Martin RH, Atz AM, Hamlin-Smith K, Kavarana MN, Bradley SM, et al. Association of intraoperative circulating-brain injury biomarker and neurodevelopmental outcomes at 1 year among neonates who have undergone cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 May;157(5):1996–2002.
102. Chiperi LE, Tecar C, Toganel R. Neuromarkers which can predict neurodevelopmental impairment among children with congenital heart defects after cardiac surgery: A systematic literature review. *Dev Neurorehabil.* 2023 Jan 29;1–10.
103. Sanchez-de-Toledo J, Chrysostomou C, Munoz R, Lichtenstein S, Sao-Avilés CA, Wearden PD, et al. Cerebral Regional Oxygen Saturation and Serum Neuromarkers for the Prediction of Adverse Neurologic Outcome in Pediatric Cardiac Surgery. *Neurocrit Care.* 2014 Aug 8;21(1):133–9.
104. Trakas E, Domnina Y, Panigrahy A, Baust T, Callahan PM, Morell VO, et al. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol.* 2017 Jul;72:56–61.
105. Schmitt B, Bauersfeld U, Schmid ER, Tuchschnid P, Molinari L, Fanconi S, et al. Serum and CSF levels of neuron-specific enolase (NSE) in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a marker of brain injury? *Brain Dev.* 1998 Oct;20(7):536–9.
106. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Oct;322(4):1111–22.
107. Robertson DR, Justo RN, Burke CJ, Pohlner PG, Graham PL, Colditz PB. Perioperative predictors of developmental outcome following cardiac surgery in infancy. *Cardiol Young.* 2004 Aug 21;14(4):389–95.
108. Lardner D, Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum S100B levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric Anesthesia.* 2004 Jun;14(6):495–500.
109. Vedovelli L, Padalino M, Suppiej A, Sartori S, Falasco G, Simonato M, et al. Cardiopulmonary-Bypass Glial Fibrillary Acidic Protein Correlates With Neurocognitive Skills. *Ann Thorac Surg.* 2018 Sep;106(3):792–8.
110. Brunetti MA, Jennings JM, Easley RB, Bembea M, Brown A, Heitmiller E, et al. Glial fibrillary acidic protein in children with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young.* 2014 Aug 11;24(4):623–31.
111. Bloise E, Ciarmela P, Dela Cruz C, Luisi S, Petraglia F, Reis FM. Activin A in Mammalian Physiology. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):739–80.

112. Abella R, Varrica A, Satriano A, Tettamanti G, Pelissero G, Gavilanes A, et al. Biochemical Markers for Brain Injury Monitoring in Children with or without Congenital Heart Diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015 Feb 1;14(1):12–23.
113. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus . In: Volpe JJ, editor. *Volpe’s Neurology of the Newborn*,. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 637–98.
114. Akisü M, Kumral A, Canpolat FE. Neonatal ensefalopati tanı ve tedavi rehberi. 2018. 1–32 p.
115. Thompson CM, PALLHF van der ECMCMAF. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757-61.
116. Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, Nord AS, Clancy RR, Wernovsky G, et al. Perioperative Stroke in Infants Undergoing Open Heart Operations for Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep;88(3):823–9.
117. Meyer DB, Jacobs JP, Hill K, Wallace AS, Bateson B, Jacobs ML. Variation in Perfusion Strategies for Neonatal and Infant Aortic Arch Repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016 Sep 1;7(5):638–44.
118. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, Zimmermann LJI, Gazzolo D, Gavilanes AWD. Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2021 Jan 29;42(1):1–18.
119. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002 Aug;328(3):261–4.
120. Sukhanova IuA, Sebentsova EA, Khukhareva DD, Manchenko DM, Glazova NYu, Vishnyakova PA, et al. Gender-dependent changes in physical development, BDNF content and GSH redox system in a model of acute neonatal hypoxia in rats. *Behavioural Brain Research*. 2018 Sep;350:87–98.
121. Xie H, Leung KL, Chen L, Chan YS, Ng PC, Fok TF, et al. Brain-derived neurotrophic factor rescues and prevents chronic intermittent hypoxia-induced impairment of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Neurobiol Dis*. 2010 Oct;40(1):155–62.
122. Ferrer I, Krupinski J, Goutan E, Martí E, Ambrosio S, Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Acta Neuropathol*. 2001 Mar;101(3):229–38.
123. Liu F, Yang S, Du Z, Guo Z. Dynamic Changes of Cerebral-Specific Proteins in Full-Term Newborns with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Cell Biochem Biophys*. 2013 Jun 1;66(2):389–96.
124. Flöck A, Weber SK, Ferrari N, Fietz C, Graf C, Fimmers R, et al. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jan;63:191–7.

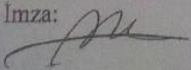
125. Iughetti L, Casarosa E, Predieri B, Patianna V, Luisi S. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents. *Neuropeptides*. 2011 Jun;45(3):205–11.
126. Lill MC, Perloff JK, Child JS. Pathogenesis of Thrombocytopenia in Cyanotic Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2006 Jul;98(2):254–8.
127. Ismail EAR, Youssef OI. Platelet-Derived Microparticles and Platelet Function Profile in Children With Congenital Heart Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013 Jul 21;19(4):424–32.
128. Lynch JM, Gaynor JW, Licht DJ. Brain Injury During Transition in the Newborn With Congenital Heart Disease: Hazards of the Preoperative Period. *Semin Pediatr Neurol*. 2018 Dec 1;28:60–5.
129. Korkut DG, Özlü F, Atlı G, Yıldız ŞM, Demir F, Göçen U, et al. Ischemic-Modified Albumin in Neonates with Congenital Heart Defects. *Am J Perinatol*. 2022 Dec 30;
130. Amoureux S, Sicard P, Korandji C, Borey A, Benkhadra S, Sequeira-Le Grand A, et al. Increase in Levels of BDNF is Associated with Inflammation and Oxidative Stress during Cardiopulmonary Bypass. *Int J Biomed Sci*. 2008 Sep;4(3):204–11.
131. Vergine M, Vedovelli L, Simonato M, Tonazzo V, Correani A, Cainelli E, et al. Perioperative Glial Fibrillary Acidic Protein Is Associated with Long-Term Neurodevelopment Outcome of Infants with Congenital Heart Disease. *Children*. 2021 Jul 29;8(8):655.
132. Hartman W, Helan M, Smelter D, Sathish V, Thompson M, Pabelick CM, et al. Role of Hypoxia-Induced Brain Derived Neurotrophic Factor in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129489.
133. Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, et al. Serum Lactate Level Has Prognostic Significance After Pediatric Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006 Feb;20(1):43–7.
134. Miniksar ÖH, Çiçekçioğlu F, Kılıç M, Honca M, Miniksar DY, Gocmen AY, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor levels may predict early perioperative neurocognitive disorder in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A prospective observational pilot study. *J Clin Anesth*. 2021 Aug;71:110235.
135. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, et al. Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Fetuses with Congenital Heart Disease: The Brain Sparing Effect. *Pediatr Cardiol*. 2003 Sep 1;24(5):436–43.
136. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden D V., Charlton N, et al. Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 8;357(19):1928–38.
137. Brossard-Racine M, du Plessis AJ, Vezina G, Robertson R, Bulas D, Evangelou IE, et al. Prevalence and Spectrum of In Utero Structural Brain Abnormalities in Fetuses with Complex Congenital Heart Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2014 Aug 1;35(8):1593–9.


138. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I109-14.
 139. Howell HB, Zaccario M, Kazmi SH, Desai P, Sklamberg FE, Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: A review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2019 Oct;49(10):100685.
 140. Vergine M, Vedovelli L, Simonato M, Tonazzo V, Correani A, Cainelli E, et al. Perioperative Glial Fibrillary Acidic Protein Is Associated with Long-Term Neurodevelopment Outcome of Infants with Congenital Heart Disease. *Children (Basel)*. 2021 Jul 29;8(8).
 141. Bar-Yosef O, Greidinger D, Iskilova M, Hemi R, Tirosh T, Vardi A. Neurological deficit is predicted by S100B in children after cardiac surgery. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Jun;481:56–60.
-

8. EKLER

Ek 1. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izin belgesi

| | | | | |
|--|---|--|--|---------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda preoperatif ve postoperatif serum BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) düzeyleri ile erken dönem nörolojik bulguları arasındaki ilişkinin belirlenmesi | | | |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | KA21/320 | | | |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | |
| | AÇIK ADRESİ: | Taşkent Caddesi 77. Sokak No:11 06490 Bahçelievler/ANKARA | | |
| | TELEFON | (0 312) 212 90 65 | | |
| | FAKS | (0 312) 221 37 39 | | |
| | E-POSTA | etikkurul@baskent.edu.tr | | |
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç. Dr. Özden TURAN | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Yenidoğan | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Yenidoğan Bilim Dalı | | |
| | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | Başkent Üniversitesi | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| Diğer ise belirtiniz | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meral TUNCER
İmza: 



| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda preoperatif ve postoperatif serum BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) düzeyleri ile erken dönem nörolojik bulguları arasındaki ilişkinin belirlenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | KA21/320 |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|--|------------------------------------|
| | | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 30/07/2021 | 2.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 30/07/2021 | 2.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | 05/08/2021 | 1.0 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | |
| | SIGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | DİĞER: | <input checked="" type="checkbox"/> | *Araştırmanın Arş. Gör. Dr. Karim Fatajov'un tezi olduğuna Prof. Dr. Özden Turan tarafından yürütüleceğini belirten Anabilim Dalı Başkanı'ndan alınan belge *Çalışma Veri Toplama Formu *Nörolojik Muayene Skoruması *Thompson Skoru | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 21/59 | Tarih: 13/08/2021 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemler; diğekte sınırlanarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | | | | | |



Etik Kurul Başkanının
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meral TUNCER
 İmza:

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMAYIN ACIK ADI

Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda preoperatif ve postoperatif serum BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) düzeyleri ile erken dönem nörolojik bulguları arasındaki ilişkinin belirlenmesi

VARSA ARAŞTIRMAYIN PROTOKOL KODU

KA21/320

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

Ulusal ve Biyolojik Ürünleri Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyileştirici Uygulamaları Kılavuzu

BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Meral TUNCER

| Unvanı Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Ünvan | Ünvan | Ünvan | Ünvan | Ünvan |
|--|---|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Prof. Dr. Meral Tuncer Başkan | Tıbbi Farmakoloji AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Feride I. Sahin Başkan Yardımcısı | Tıbbi Genetik AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Remzi Erdem Üye | Tıbbi Farmakoloji AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Sıdıka Esra BASKIN Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD- Nefroloji BD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Derya A. Altınok Üye | Tıbbi Biyokimya AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Meltem Ayb Üye | İç Hastalıkları AD Hematoloji BD | SBI Gülhane Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Neslihan B. Tutuncu Üye | İç Hastalıklar AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Süğün O. Aptekeç Üye | Diş Hekimliği Fakültesi Periyodontoloji AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Bolent Öztürk Üye | Üroloji AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Armutçan Altın Üye | Kardiyoloji AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Doc. Dr. Jale K. Karabulut Üye | Biyoistatistik AD | Hacettepe Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. İsmail Çengiz Koçum Üye | Biyoimüno Mühendisliği | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Doc. Dr. Uğur Aygün Esitli Üye | Hukuk Fakültesi | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Refat A. Edat Yardımcı Üye | Tıp Tarihi ve Etik AD | Başkent Üniversitesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| H. Serhat Serdaroğlu Üye | Sağlık Meslekleri Mensubu Olmayan Üye | Gülen Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

* Toplantıda Bulunanlar

Etik Kurul Başkanının
Unvanı Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meral TUNCER
İmza:

(Handwritten signature)



Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUKLARDA YAPILACAK BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

SEVGİLİ HASTAMIZIN ANNESİ/BABASI

*Yapmayı planladığımız bilimsel bir araştırmaya katılmanız konusunda izin almak için sizi buraya davet ettik. Bu konuda bir karar vermeden önce, yapılacak araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtan bu belge sizin için hazırlanmıştır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Araştırmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Bu belgeyi okuyup anlamanızda bir sorun ile karşılaşırsanız, gerekli gördüğünüz her zaman bizden yardım alabilirsiniz. Karar aşamasına gelmeden önce bu konu ile ilgili her türlü yardım ve süreyi bizden isteyebilirsiniz.*

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kanda serum BDNF (beyin kaynaklı sinirlerin büyümesini sağlayan faktör) düzeyleri ile erken dönem nörolojik bulguları arasındaki ilişkinin belirlenmesi

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre hastanede yatış süresince toplam 144 saat 'dir.

BU ARAŞTIRMAYI NEDEN ÇOCUKLAR ÜSTÜNDE YAPIYORUZ?

Bu araştırma konusu doğrudan çocukları ilgilendirmektedir.

Bu araştırma konusu sadece çocuklarda incelenebilir klinik bir durumdur.

Bu araştırma konusu, yetişkin kişiler üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu elde edilmiş verilerin çocuklarda da geçerliliğinin kanıtlanmasını gerektirmektedir.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı, doğumsal kalp hastalığı olan yenidoğan bebeklerde ameliyat öncesi ve sonrası bakılan beyin kaynaklı sinirlerin büyümesini sağlayan faktörün kan değerleri ile beyin hasarının erken teşhisi ve izleminin yapılmasını belirleyebilmektir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için bebeğinizin sahip olması gereken koşullar şu şekildedir; doğum haftası 36 haftanın üzerinde olan, intrakranial kanama (beyin içi kanaması), hipoksik iskemik ensefalopati (oksijensiz kalma) olmayan,annede preeklampsi (gebelik zehirlenmesi), gebelik diyabeti (gebelik şekeri), kritik korioamniyoniti (enfeksiyon) olmayan doğumsal kalp hastalığı olan yenidoğanlar çalışma grubuna ve yenidoğan döneminde (ilk 28 gün) hastanemizde anne yanında izlenen veya yenidoğan polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle kan alınacak olan sağlıklı 36 haftanın üzerinde doğan yenidoğanlar kontrol grubuna dahil edilecektir. Çalışmaya dahil edilmek için cinsiyet farkı bulunmamaktadır.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada bebeğimize uygulanacak tedaviler / girişimler / tetkikler /işlemler şu şekildedir;

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde veya çocuk kalp damar cerrahisi yoğun bakımda yatan doğumsal kalp hastalığı nedeniyle ameliyat edilecek bebeğinizin ameliyattan 24 saat önce ve ameliyat sonrası (24. saat, 48. saat, 72. saat, 96. saat ve 144. saatte herhangi bir cihaz kullanmadan ve bebeğe ağrı vermeden nörolojik muayenesi yapılacaktır.

Tüm hastalara eşlik eden ek hastalık tanısı açısından zaten beyin ultrasonu yapılmaktadır. Ultrason, bebeğimize radsasyon ve ağrı vermez, 5-10 dakikada tamamlanır. Ayrıca, ameliyat sonrası (24. saat ve 72. saat) beyin ultrasonu yapılacaktır.

Beyin kaynaklı sinirlerin büyümesini sağlayan faktör için kan örnekleri hastanın izleminde alınan diğer kanlarla birlikte eş zamanlı ameliyattan 24 saat önce, ve ameliyat sonrası 24. saatte ve 72. saatte (toplam 3 kez) bir çorba kaşığı miktarında alınacaktır.Bebeğiniz doğuştan kalp hastalığı nedeniyle ameliyat olacaksa çalışma grubuna alınacaktır.

Yenidoğan döneminde (ilk 28 gün) hastanemizde anne yanında izlenen veya yenidoğan polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle kan alınacak olan sağlıklı 36 haftanın üzerinde doğan bebeğiniz yenidoğan kontrol grubuna alınacaktır. Bebeğinizden 1 kez kan alınacak ve diğer kanlarla birlikte eş zamanlı olarak alınacaktır.

Uygulanacak Tedavi ve İşlemlerin Ayrıntısı;

Bebeğinizden alınan kanlar özel bir aletle çevrilerek serum kısmı ayrılıp, derin dondurucuda çalışma zamanına kadar saklanacak, tüm hastaların kanı tamamlandıktan sonra laboratuarda çalışılacaktır.

7. ARAŞTIRMA SÜRECİNDE UYMAM GEREKEN ŞARTLAR, ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILACAĞIM DURUMLAR

-Araştırma Sürecinde Birlikte Kullanılmasının Sakıncalı Olduğu Bilinen İlaçlar / Besin yoktur.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Bu araştırma, doğumsal kalp hastalığı olan yenidoğan bebeklerde ameliyat öncesi ve sonrası bakılan beyin kaynaklı sinirlerin büyümesini sağlayan faktör kan değerleri ile beyin hasarının erken teşhisi ve izleminin yapılmasının mümkünlüğü araştırılmaktadır. Araştırmamız yalnızca bilimsel araştırma olup gönüllünün doğrudan yarar görmesi ya da tedavi seyrinin değişmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasında katkı sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Kan alma işlemi diğer kanlarla birlikte alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili acı-ğrı duyma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanama görülebilir. Kan alma işlemi deneyimli personel tarafından alınacaktır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Doç. Dr Özden Turan

Başkent Üniversite Hastanesi Yenidoğan BD.

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya çocuğunuzun/ vasisi olduğunuz çocuğun katılması için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Baskent Üniversitesidir.

14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Bebeğinizin ameliyatta veya ameliyat sonrası 144 saat içinde vefatı durumunda hekiminiz sizin izniniz olmadan bebeğinizi araştırmadan çıkarabilir. Çalışma veya kontrol grubuna alınan bebeklerinizin uygulanacak tedavilerinde herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir

17. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırma için karar vermeden önce eşinize danışabilirsiniz. Karar vermek için kısıtlı bir süre yok, karar vermek için bir düşünme sürecine ihtiyaç duyduğunuzda, bu süreyi bekleyebiliriz. Bu araştırmaya katılmak konusu bütünüyle sizin isteğinize bağlıdır.

Araştırma sürerken de araştırmadan istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Bu konuda herhangi bir neden göstermeniz gerekmez.

Araştırmaya katılmayı istememeniz ve araştırmadan ayrılmanız durumunda bebeğinizin hastalığı ile ilgili her türlü tedavi ve girişim eksiksiz yapılmaya devam edecek, yaklaşımımızda hiçbir değişiklik olmayacaktır.

Ancak araştırmadan ayrılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

18. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size iletilecektir. Bu sonuçlar bebeğinizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak bebeğim davet edildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsak hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya bebeğimiz katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılmamız konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer bebeğimizin katılmasını reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda belirtilen araştırmaya başlanmadan önce; verilmesi gereken bilgileri içeren 5 sayfalık yazılı belgeyi okudum. Konu ile ilgili açıklamaları dinledim. Aklıma gelen her tür soruyu sordum ve yanıtlarını aldım. Yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları anladım. Bu süreçten bilgim vardır. Karar vermemiz için bana yeterli zaman tanınmıştır.

Bebeğimizin belirtilen araştırmaya katılma kararımı hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın verdim. Bu araştırmaya

| GÖNÜLLÜ ÇOCUĞUN | | İMZASI |
|---------------------|--|--------|
| <i>İSİM SOYİSİM</i> | | |
| <i>ADRES</i> | | |
| <i>TELEFON</i> | | |
| <i>TARİH</i> | | |

| ANNE BABA VEYA VASİ (Varsa) | | İMZASI |
|-----------------------------|--|--------|
| <i>İSİM SOYİSİM</i> | | |
| <i>ADRES</i> | | |
| <i>TELEFON</i> | | |
| <i>TARİH</i> | | |

| ARAŞTIRMACI | | İMZASI |
|-------------------------------|--|--------|
| <i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i> | | |
| <i>ADRES</i> | | |
| <i>TELEFON</i> | | |
| <i>TARİH</i> | | |

| ÇOCUK İLE BİRLİKTE ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ | | İMZASI |
|---|--|--------|
| <i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i> | | |
| <i>ADRES</i> | | |
| <i>TELEFON</i> | | |
| <i>TARİH</i> | | |

Ek 3. Demografik veri formu

| | | | |
|---|---------------|------------------------------------|----------------|
| Hasta Adı-Soyadı | | Dosya No | |
| Doğum tarihi | | Cinsiyet | |
| Gebelik haftası | | Doğum ağırlığı | |
| Doğum şekli | | APGAR 1dak/5dak/ bilinmiyor | |
| Doğum haftasına göre vücut ağırlığı SGA/AGA/LGA | | Anne yaşı | |
| Hastane içi/dışı | | Antenatal tanı var/yok | |
| Ameliyat yaşı/tarihi: | | NICU/ped KVC yatış süresi: | |
| Ex// tab → tarihi /yaşı | | Hastanede toplam kalış süresi: | |
| Aortik kros klemp süresi (dk) | | İntraoperatif vücut ısısı (dk): | |
| PGE1 alımı var/yok | | KPB var/ yok süresi (dk): | |
| Kalp hastalığı (EKO tanısı) | | Ameliyat tipi | |
| Kraniyel USG Normal/anormal | Preop 24 saat | Postop 24 saat | Postop 72 saat |

Ek 4. Çalışma veri toplama formu

| | Preoperatif 24 saat önce | Postoperatif 24. saat | Postoperatif 48. saat | Postoperatif 72. saat | Postoperatif 96. saat | Postoperatif 144. saat |
|---|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Vücut ağırlığı (gram) | | | | | | |
| Vücut ısısı (min-max) | | | | | | |
| Kalp hızı (min-max) | | | | | | |
| Kan basıncı sistolik (min-max) | | | | | | |
| Kan basıncı diastolik (min-max) | | | | | | |
| Kan basıncı ortalama (min-max) | | | | | | |
| NIV/meکانik ventilasyon yok/var- süre (saat) | | | | | | |
| İnotrop yok/var(saat) Dopamin/dobutamin/ adrenalin/milrinon | | | | | | |
| İnotrop skoru | | | | | | |
| Vazoaktif inotrop skoru | | | | | | |
| Thompson skoru (0-22) | | | | | | |
| Nörolojik muayene skoru (0-20) | | | | | | |
| Hb (g/dl) | | | | | | |
| Plt (mm3) | | | | | | |
| pH | | | | | | |
| Laktat | | | | | | |
| Serum BDNF | | | | | | |

Ek 5. Nörolojik muayene skorlaması

| Puan | 0 | 1 | 2 |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Bilinç | normal, hiperalert | letarjik, azalmış aktivite | stupor, koma |
| Uyanırken spontan aktivite | aktif, hareketli | aktif değil, kuvvetsiz | aktivite yok |
| Postür | Hareketli/ distalfleksiyon | tam ekstensiyon veya kurbaga pozisyonu | deserebre |
| Tonus | Normal | hipotonik, 83pnei veya genel olabilir | bütünüyle gevşek, hipotonik |
| Emme refleksi | Aktif | zayıf | yok |
| Moro refleksi | Normal (uyarı ile ekstremite fleksiyonunu takiben ekstansiyon) | yetersiz | yok |
| Pupiller | normal, ışığa yanıt + | <3 mm ışığa yanıt + | fiks dilate ışığa yanıt yok |
| Kalp hızı | >100/dk | <100/dk | değişken hız paterni |
| Solunum | düzenli spontan | düzensiz periyodik solunum | apneik, ventilasyon ihtiyacı |
| Nöbet | yok | Fokal veya multifokal | Nadiren (desebre durum hariç) veya sık nöbet geçirme |

Ek 6. Thompson skoru

| Belirti | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-----------------|--------|------------------|------------------|-----------------|
| Tonus | normal | hipertonik | hipotonik | flasit |
| Bilinç | normal | hiperalert | letarjik | komatoz |
| Nöbet | yok | <3 günde | >2 günde | |
| Postür | normal | fisting, çevirme | distal fleksiyon | deserebre |
| Moro | normal | parsiyel | yok | |
| Yakalama | normal | az | yok | |
| Emme | normal | az | yok | |
| Solunum | normal | hiperventilasyon | apne | solunum desteği |
| Fontanel | normal | gergin | bombe | |