



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**2016-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
GEBELİK SIRASINDA TANI KONULAN KARDİYAK
ANOMALİLİ FETUS VE YENİDOĞANLARIN PRENATAL
VE POSTNATAL SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gözde Miray YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**2016-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
GEBELİK SIRASINDA TANI KONULAN KARDİYAK
ANOMALİLİ FETUS VE YENİDOĞANLARIN PRENATAL
VE POSTNATAL SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gözde Miray YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın her aşamasında hep yanımda olan ve bana desteğini hiç esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarıma; emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Turan ÇETİN'e ve sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, Sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, Sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, Sayın Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, Sayın Prof. Dr. Ümran K. GÜLEÇ'e, Sayın Doç. Dr. Mustafa KAPLANOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Ayşe Nur ÇAKIR GÜNGÖR'e, Sayın Doç. Dr. Mete SUCU'ya, Sayın Doç. Dr. Ghanim KHATIB'e, Uzm. Dr. Serdar AYKUT'a teşekkür ederim.

Pediatric Anabilimdalı'ndan sayın hocam Prof. Dr. Ferda ÖZLÜ'ye,

Tezle ilgili istatistik verilerin analizlerini yapan Biyoistatistik Anabilim dalından sayın hocam Doç. Dr. İlker ÜNAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, güzel anılar paylaştığımız değerli çalışma arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize,

Her zaman yanımda olup ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili ve değerli aileme,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları Hakkında Genel Bilgiler.....	5
2.2. Kalbin Embriyolojik Gelişimi Ve Morfolojisi	7
2.3. Kardiyak Looping Kardiyak Septasyon.....	11
2.4. Patent Foremen Ovale.....	13
2.5. Ventriküler Septal Defekt.....	14
2.6. Atrioventrüler Septal Defekt.....	15
2.7. Patent Duktus Arteriosus	16
2.8. Aortapulmoner Pencere (APW)	17
2.9. Sol Kalp Konjenital Kalp Hastalığı	18
2.9.1. Konjenital Mitral Kapak Darlığı.....	18
2.9.2. Konjenital Mitral Kapak Yetersizliği	18
2.9.3. Aort Darlığı	19
2.9.4. Aort Koarktasyonu	20
2.9.5. Interrupted Aortik Ark (IAA).....	22
2.10. Sağ Kalp Konjenital Kalp Hastalığı.....	22

2.10.1. Ebstein Anomalisi	22
2.10.2. Pulmoner Valv Stenoza.....	24
2.10.3. İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezi (PAIVS).....	25
2.10.4. Fallot Tetralojisi	26
2.11. Genetik Sendromlar	27
2.11.1. Trizomi 21- Down Sendromu	27
2.11.2. Trizomi 18 - Edwards Sendromu	28
2.11.3. Di George Sendromu	29
2.11.4. Jarcho- Levin Sendromu	29
2.12. Konjenital Kalp Hastalıkları Tanımı ve İnsidansı.....	30
2.12.1. Fetusta KKH' ı Arttıran Faktörler	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR	61

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Genetik sendromların dağılımı	27
Tablo 2. Konjenital kalp hastalıkları tanımı ve insidansı.....	31
Tablo 3. Konjenital kardiyak anomalileri.....	36
Tablo 4. Girişimsel işlemler	39
Tablo 5. Kromozomal anomali bulguları	39
Tablo 6. Maternal ilaç kullanımı	39
Tablo 7. Akrabalık bulguları.....	39
Tablo 8. Doğum parametrelerine ilişkin bulgular	40
Tablo 9. Eşlik eden anomali bulguları.....	40
Tablo 10. Fetal mortalite bulguları.....	40
Tablo 11. Terminasyon bulguları	41
Tablo 12. Acil operasyon bulguları.....	41
Tablo 13. Postnatal medikal ihtiyacı bulguları.....	41
Tablo 14. YBYD’de kalma süresi ve ağırlık bulguları	41
Tablo 15. Diğer parametrelere ilişkin bulgular	42
Tablo 16. Uyum oranlarına ilişkin bulgular	42
Tablo 17. Tüm hastalara ilişkin parametreler ile mortalite bulguları arasındaki farklılıklar (n=188).....	44
Tablo 18. Canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde neonatal dönem parametreleri ile mortalite grupları arasında farklılıklar (n=159).....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kalbin embriyolojik gelişimi	11
Şekil 2. İntrauterin dönemde fetal dolaşım	13
Şekil 3. Patent foramen ovale.....	14
Şekil 4. Transtorasik ekokardiyografide Aortopulmoner.....	17
Şekil 5. Düşük akım, düşük gradiyent, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu ciddi aort darlığı olan bir hastanın TTE görüntüleri.....	20
Şekil 6. TTE ile A) asendan ve desandan Ao arasındaki CoA lokalizasyonu B) CoA daki yüksek akım sinyali C) CoA'nın karakteristik devam eden dalga Doppler görüntüsü, sistol boyunca duyulan jet akım, diastolde hızla gerilemesi D) BT anjiyografide CoA un lokasyonu	21
Şekil 7. Ebstein anomalisi olan hastada dört kardiyojenik boşluk	23
Şekil 8. Transpulmoner gradiyent ölçümlerine göre hafif- orta- ciddi darlık örnekleri A: Hafif PS; B: Orta derecede PS; C: Ciddi derecede PS	24
Şekil 9. Parasternal kısa akstan görünüm ile izlediğimiz pulmoner atrezi.....	25
Şekil 10. Pre tanı ile post tanı bulguları arasındaki tanısal test performansı	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ASD	: Atriyal Septal Defekt
AV	: Atriyoventriküler
AVSD	: Atriyoventriküler Septal Defekt
BAT	: Büyük Arter Transpozisyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAVSD	: Tam Atriyoventriküler Septal Defekt
DIVL	: Çift Girişli Sol Ventrikül
EKO	: Fetal Ekokardiyografi
FT	: Fallot Tetralojisi
HLHS	: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İVK	: İnferior Vena Kava
KKH	: Konjenital Kalp Hastalıkları
KMP	: Kardiyomiyopati
MCG	: Fetal Manyetokardiyografi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİD	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
NT	: Nukkal Transluzens
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PS	: Pulmoner Stenoz
SAT	: Son Adet Tarihi
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
SVK	: Süperior Vena Kava
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

ÖZET

2016-2021 Yılları Arasında Kliniğimizde Gebelik Sırasında Tanı Konulan Kardiyak Anomalili Fetus ve Yenidoğanların Prenatal ve Postnatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Fetal kardiyak anomaliler konjenital anomalilere bağlı meydana gelen bebek ölümlerinde önde gelen başlıca nedenlerdendir. Fetal kardiyak anomaliler yaygındır, bunların yarısı ölümcüldür veya karmaşık ameliyatlar gerektirir. Kompleks olmasından dolayı bu anomalilerin erken tespiti, yeterli uzmanlığa sahip üçüncü basamak bakım merkezlerine erken sevkı sağlar. 18 ile 22 hafta arasında yapılan rutin bir doğum öncesi detaylı ultrason ile tarama, bu malformasyonların çoğunun tespit edilmesini sağlar. Özellikle yüksek riskli gebeliklerde ve ekstrakardiyak anomalili vakalarda özel bir fetal ekokardiyografi ile daha kapsamlı değerlendirme yapılabilir.

Konjenital kalp hastalıklarının prenatal dönemde teşhisi doğumdan önce prognostik bilgi edinilmesi, doğumdan önce veya sonraki dönemdeki tedavi seçenekleri hakkında bilgi edinilmesini, aileler ve bebek için en ideal yönetime, yaklaşıma ilişkin önden kararlar verilmesini, mevcut gebeliğin sonlandırılmasına veya gebeliğin devam etmesi uygunsa mevcut hastalık tablosuna uygun olacak şekilde intrauterin müdahaleyi, mümkünse müdahale etmeden takip planlanmasını sağlar. Doğum sırasında doğum yeri, zamanlaması ve yöntemi, pediatrik ve obstetrik destek gerekliliği, yoğun bakım yeri gerekliliği açısından da planlama yapılmasını destekler.

Gereç ve yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı tarafından prenatal dönemde tanı konulup doğumu yapılan ve postnatal dönemde Çukurova Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışı olup, Pediatrik Kardiyoloji Departmanı tarafından Ocak 2016-Aralık 2021 yılları arasında fetal ekokardiyografi yapılan 188 fetüsün postnatal dönemde transtorasik ekokardiyografi yapılan bebeklerin kayıtları retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Kliniğimizde 2016-2021 yılları arasında 188 fetusta ilk tetkikin yapıldığı gebelik haftası 12-41 hafta aralığındaydı. Toplam 188 fetusta dikkate aldığımız parametre prenatal, doğum ve postnatal takiplerinin burada olmasıydı. Başvuru nedenlerinin genelde rutin ultrasonografi sırasında kardiyak anomaliden şüphelenilmesi ile üst merkeze yönlendirilmeleriyle hastalar başvurmuştur. Fetüslerde saptanan en sık kalp anomalileri konotrunkal anomaliler ve bunu takiben sağ kalp anomalileri olarak izledik. Teşhis haftalarımız ortalama olarak 28. gestasyonel haftadır. Prenatal ve postnatal sonuçların uyumu %88,8; duyarlılığımız %96,55 özgüllüğümüz %100 olarak izlenmiştir. Canlı doğan KKH' ı mevcut popülasyon içerisinde neonatal dönemde vefat eden ile yaşayan grup arasında ebveyn akrabalığı, doğum haftası, doğum kilosu, APGAR skorlaması, kromozomal anomali açısından değerlendirme yapılma oranı açısından anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

Sonuç: Fetal kalp anomalisi canlı doğumlardaki sıklığa göre belirgin yüksektir ve dağılımı farklıdır. Önceden kalp anomalisi ön tanısı ile yaklaştığımız neonatal dönemde de doğuştan kalp hastalığı tanısı koyduğumuz fetusların önemli bir kısmındaki korelasyonun ve böylelikle doğumdan önce uygun şartların sağlanarak sağlık basamak sisteminde hasta ayırımını doğru şekilde yönetmek; üst basamak ve ön hazırlık gereken doğum takiplerinde uygun yönetimi sağlamak açısından yol göstericidir. Uygun

yönetim ve donanım sayesinde mortalite ve morbiditeyi azaltarak hasta bireyleri toplumumuza optimal iyilik hali kazandırarak sağlıklı nesillere katkı sağlamak adına taramaların rutine bağlanması ve toplumun bilinçlenmesi adına farkındalığı arttırmamız gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Perinatoloji, konjenital kalp hastalıkları Risk faktörleri, kesin tanı, invaziv işlemler, neonatal dönem



ABSTRACT

Evaluation of Prenatal and Postnatal Outcomes of Fetuses and Newborns with Cardiac Anomalies Diagnosed During Pregnancy in Our Clinic Between 2016 and 2021

Purpose: Fetal cardiac anomalies are the leading causes of infant deaths due to congenital anomalies. Fetal cardiac anomalies are common, half of which are fatal or require complex surgery. Due to their complexity, early detection of these anomalies enables early referral to tertiary care centers with sufficient expertise. A routine prenatal detailed ultrasound screening performed between 18 and 22 weeks allows the detection of most of these malformations. A more comprehensive evaluation can be made with a special fetal echocardiography, especially in high-risk pregnancies and cases with extracardiac anomalies.

Diagnosis of congenital heart diseases in the prenatal period allows obtaining prognostic information before birth, obtaining information about treatment options before or after birth, making preliminary decisions regarding the most ideal management and approach for families and the baby, terminating the current pregnancy or, if it is appropriate to continue the pregnancy, in accordance with the current disease picture. It allows intrauterine intervention and, if possible, follow-up planning without intervention. It also supports planning during birth in terms of place, timing and method of birth, need for pediatric and obstetric support, and need for intensive care place.

Material and methods: Those who diagnosed and given birth in the prenatal period by Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Department of Perinatology, and who were hospitalized in Çukurova University Neonatal Intensive Care Unit in the postnatal period, were evaluated by the Department of Pediatric Cardiology between January 2016 and December 2021. The records of 188 fetuses who underwent echocardiography and babies who underwent prenatal and postnatal transthoracic echocardiography were evaluated retrospectively.

Results: The gestational age at which the first examination was performed in 188 fetuses in our clinic between 2016 and 2021 was between 12 and 41 weeks. The parameter we took into consideration for a total of 188 fetuses was the presence of prenatal, birth and postnatal follow-ups. Patients were referred to a higher center due to suspicion of cardiac anomaly during routine ultrasonography. We observed that the most common cardiac anomalies detected in fetuses were conotruncal anomalies, followed by right heart anomalies. Our diagnosis weeks are on average at the 28th gestational week. The concordance of prenatal and postnatal results is 88.8%; Our sensitivity was found to be 96.55% and our specificity was 100%. Among the live-born population with CHD, significant differences were observed between the group who died in the neonatal period and the group who survived in terms of parental consanguinity, birth week, birth weight, APGAR scoring, and the rate of evaluation in terms of chromosomal anomaly.

Conclusion: Fetal heart anomaly is significantly higher than the frequency in live births and its distribution is different. To correctly manage patient separation in the health care system by ensuring the correlation in a significant portion of fetuses diagnosed with congenital heart disease in the neonatal period, which we approached with a preliminary diagnosis of heart anomaly, and thus providing appropriate

conditions before birth; It is a guide in terms of ensuring appropriate management in birth follow-ups that require higher steps and preliminary preparation. We need to make screening routine and raise public awareness in order to contribute to healthy generations by reducing mortality and morbidity through appropriate management and equipment, bringing optimal well-being of sick individuals to our society, and contributing to healthy generations.

Key Words: Perinatology, Congenital Heart Diseases Risk Factors, Definitive Diagnosis, Invasive Procedures, Neonatal Period.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) intrauterin dönem içerisinde meydana gelen kalp ile bağlantılı büyük damar yapılarında ve kalpte meydana gelen yapısal veya fonksiyonel hastalıkları ifade etmektedir. KKH konjenital anomaliler arasında en sık görülen anomalidir.¹ KKH insidansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 11 olacak şekilde izlenmektedir.^{2,3} Kardiyak anomalilerin yaklaşık %40'ında yaşamın ilk yılında teşhis konulabilmektedir.^{3,4} Bu nedenle aslında gerçek konjenital kardiyak hastalık görülme sıklığı daha yüksek olabilir. Örneğin, en sık görülen kardiyak malformasyon olan biküspit aort kapağı genellikle bu tahminin dışında tutulur. Biküspit aort kapağı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve genel popülasyonda 1000'de 10 ila 20 ortaya çıkar. Son yapılan çalışmalarda konjenital kardiyak hastalığı olan yetişkinlerin konjenital kardiyak hastalığı olan yenidoğanlardan sayıca fazla olduğu düşünülmeye başlanmış olup bu hastalıklara yaklaşım açısından, yetişkin kardiyologlar ve göğüs cerrahları, dahiliye uzmanları, kadın doğum uzmanları, aile hekimleri ve ilgili birimlerdeki sağlık personelleri de dahil olmak üzere tıbbi topluluk içindeki birçok birimin ortak disiplinize çalışması ile daha doğru şekilde aydınlatılabilir.

Son çalışmalar, tek başına ve diğer kardiyovasküler anomalilerle, özellikle sol ventrikül çıkış yolu obstrüktif bozuklukları ile birlikte yüksek derecede kalıtsallık bulmaktadır.⁵⁻⁷ Kalp anomalili her 100 çocuktan birinde kardiyak anomaliye eşlik eden genetik ya da kromozomal anomali vardır. Down sendromu bunlardan biridir. Genetiğin yanısıra gebelik sırasında sürekli ve fazla miktarda alkol kullanımı, bazı ilaçlar, annenin gebeliğine yakın zamanda veya gebeliğinde geçirdiği viral enfeksiyonlar Rubella, kızamık gibi viral enfeksiyonların özellikle organogenezin de olduğu bu dönemde geçirilmesi, annede veya kardeşte kardiyak anomali olması da mevcut gebelikteki kardiyak anomali riskini arttıran faktörlerdir.⁸ Bazı kompleks veya yaşamla bağdaşmayacak tip anomalilerde de aile isteği doğrultusunda terminasyon planlanabilir. Kompleks anomalilerde anne karnında fetal kayıp izlenebilir. Konjenital kardiyak anomalili hasta grubundan mortalite ve morbidite nedeni riskleri mevcut olmasından dolayı hastaların uygun şekilde yönetilerek riskli grubun da belirlenerek uygun analiz yapılmalıdır. Bu analiz ve planlamada prenatal değerlendirmenin önemi ve değeri

büyüktür.⁴ Konjenital anomali ile doğan fetuslarda en mortal seyreden malformasyon KKH'dir. Bu nedenle prenatal tanıda anomalinin önceden tanımlanması, planlı bir şekilde hastayı uygun basamak sağlık kuruluşuna yönlendirmeyi ve doğru yönetim ile mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesine katkı sağlar.

Bu çalışmada prenatal dönemde perinatoloji kliniğimizde kardiyak anomali saptanan fetusların postnatal dönemdeki izlemleri ile prenatal ve postnatal dönemde aldıkları tanılar arasındaki korelasyonu izleme, risk faktörlerini belirleme böylelikle önceden risk grubunu belli ederek doğuma uygun hazırlık yapılarak girilmesi ve uygun yaklaşım sonucu ile fetal morbidite, mortalite oranlarının ve sayılarının azaltılması, kardiyak defektin etiyolojik nedeni, annenin gebeliğindeki risk faktörleri, kardiyak anomalinin izole olması veya eşlik eden kardiyak anomalide etkin olabilecek mevcut genetik risk faktörlerinin önceden tanınması ile doğum sırasında bebeğe ilk müdahale için en iyi ve etkin yöntem ile organize olunarak planlama yapılmasının sağlanması ve bu sayede fetal kardiyak anomali etiyolojisi ve prenatal dönemde saptanan anomalilerin gereken endikasyon durumunda gerek prenatal dönemde gerekse postnatal dönemde kardiyak anomalilerin klinik seyirlerini ön görerek anne ve fetal sağlığı ön planda tutarak en uygun yaklaşımı seçmeye yardımcı olmak amaçlanmıştır. Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda hastalarda ön planda düşünülen sendromlar, kromozomal anomaliler, genomik kopya sayısındaki değişiklikler veya tek gen hastalıkları varsa bunlara yönelik yapılmış genetik tanı testlerinin sonuçları değerlendirilerek, prenatal kardiyak defekt saptanıp postnatal doğrulanan konjenital kalp hastalıklarının genetik açıdan, çevre, maternal risk faktörlerinin derlenmesi, prenatal tanı ve postnatal tanı hedeflemiştir. Bu çalışmada prenatal dönemde kardiyak anomali saptanan hastalar arasından postnatal dönemde ekokardiyografi ile konjenital kalp hastalıkları doğrulananların, prenatal ve postnatal dönem korelasyonu, risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla değerlendirilmesi planlanmıştır. Kardiyak defektin tek başına olması veya eşlik eden anomali ve disfonksiyonların birlikte olması genetik etiyolojiyi belirlemeye yardımcı olmaktadır. Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda hastalarda ön planda düşünülmüş olan kromozomal anomalileri ve bu anomalilerin etkin olduğu sendromları testlerinin sonuçları değerlendirilerek, prenatal kardiyak defekt saptanıp postnatal doğrulanan konjenital kalp hastalıklarının etiyolojilerindeki rolünü izleyebiliriz.

Konjenital kalp hastalıkları doğumsal anomaliler arasında en sık izlenen olup doğum sonrası erken veya geç dönemde cerrahi ya da girişimsel yöntemlerle tedavi gerektiren veya erken tanı almaması halinde ölüme neden olabilen tipleri azımsanmayacak sıklıktadır. Bir kısım konjenital kalp hastalıklarının yaşamın ilk günlerinde tanınması, doğumdan kısa süre sonra düzeltici veya palyatif girişimlerin yapılabilmesi açısından gereklidir. Postnatal erken veya geç dönemde cerrahi ya da girişimsel yöntemlerle tedavi gerektiren veya erken tanı alması ile sağ kalımı arttıracak türleri azımsanmayacak sıklıktadır. Konjenital kalp hastalıklarının bir kısmı taramalar sayesinde intrauterin dönemde ve böylelikle yaşamın ilk günlerinde tanınması sayesinde doğumdan kısa süre sonra düzeltici veya tedavi edici girişimlerin yapılabilmesi açısından etkili ve yararlıdır.

KKH %25-%44 arasında değişen oranda doğduktan sonra yaşamın ilk yılında tanı almaktadır.^{9,10} Tanı alan bebeklerin %40-50'sine postnatal ilk haftada, %50-60'ına ise postnatal birinci ayda tanı konabilmekle birlikte önemli bir kısmına yaşamın ilk yılında acil olarak cerrahi girişim gerekmektedir. Konjenital malformasyonları olan çocukların ölüm nedenlerinin en sık görüleni KKH'dır. Tedavi edilmeyen majör KKH yüksek oranda morbiditeye veya mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle tanının erken konularak tedavi planının yapılması KKH bulunan çocuklarda morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi adına önem arz etmektedir.

KKH en sık görülen majör anomalilerden olmakla birlikte patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Güncel çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin konjenital kalp malformasyonları etiyolojisinde rol oynadığı, bu faktörler arasında çoklu bir etkileşim olduğu, ancak bunlar arasındaki ilişkinin açıkça tanımlanamadığı bilinmektedir. Tüm KKH olgularının yaklaşık %20 ila %30'unda tanımlanabilen genetik veya çevresel bir neden bulunmaktadır.¹¹ Tüm KKH'lerin %2 ila 4'ü çevresel faktörlerle ilişkilidir; annenin gebelik sırasındaki teratojen maruziyeti, kronik hastalıkları ve enfeksiyonları bilinen çevresel faktörlerden bazılarıdır. KKH tanısı konulan çok sayıda çocuğun doğum sonrası değerlendirmesinde, tespit edilen kardiyak anormalliğin kromozomal veya diğer sendromlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. KKH'nin genetik nedenleri oldukça heterojendir ancak bilinen genetik nedenler günümüzde hastalığın %20'sinden daha azını açıklayabilmektedir.^{11,12}

Açıkçası, yetişkin kardiyologlar ve göğüs cerrahları, dahiliye uzmanları, kadın doğum uzmanları, aile hekimleri ve yardımcıları da dahil olmak üzere tıbbi topluluk içindeki birçok disiplinin birlikte olması zorunludur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları Hakkında Genel Bilgiler

KKH'nin postnatal dönemde teşhisinde göz önünde bulundurulması gereken üç kilit noktayı vurgulamak yararlı olacaktır.

- Arter ve ven arası şant varlığı
- Siyanoz varlığının mevcut olup olmaması
- Doğumdan sonra dolaşımdaki değişiklikleri

Şant yönleri kesinlikle şant boyunca basınç gradyanına bağlıdır; en yaygın olarak kan yüksek basınçlı sol taraflı kalpten düşük basınçlı sağ taraflı kalbe gider. Bu nedenle şant yönü, normalden, artandan veya azalmış olarak değişebilen pulmoner kan akışının durumunu etkiler. Herhangi bir büyük soldan sağa (L-R) şant, nefes darlığı ve göğüs röntgeninde belirgin vasküler işaretler, ilişkili sol ventrikülün (LV) hacim aşırı yüklenmesi ve ardından kalp yetmezliği ile ilişkili akciğerlere kan akışının artmasına neden olur; tedavi edilmezse, sonunda pulmoner arter basıncı yüksek ve sabit PVR pulmoner vasküler obstrüksiyon özelliğidir. PVR sistemik vasküler dirence yaklaştığında ve hatta aştığında, şantın yönü çift yönlü veya esas olarak sağdan sola doğru izlenir ki bu da, Eisenmenger sendromu olarak bilinen durum haline gelir. Genel olarak, sağdan sola şant varlığında, düşük oksijenli venöz kan, yüksek oksijenli arteriyel kanla karışarak siyanoza neden olur. Siyanoz, kanda 5,0 g/dL veya daha fazla deoksihemoglobin varlığından kaynaklanan ciltte ve mukoza zarlarında mavimsi bir renk değişikliğidir.

Fetal yaşam sırasında şantların varlığı plasenta gazların, besin değişiminin sağlanmasında ve akciğerlerin total ventriküler kan akışının sadece yaklaşık %15'ini almasında önem arz etmektedir. Fetal dolaşım dört şant bölgesi ile karakterize edilir:

- 1) Plasenta
- 2) Umblikal kordun inferior vena kavaya aktığı duktus venosus
- 3) İnteratriyal septum içinde foramen ovale
- 4) PA'daki kanın inen aortaya aktığı ductus arteriosus.

Doğumdan hemen sonra plasental dolaşım kaybolur ve pulmoner dolaşım kurulur. Göbek kordonunun kesilmesi sistemik vasküler dirençte artışa ve duktus venosusun kapanmasına neden olur.

Ardından akciğer genişlemesi, pulmoner arter basıncının ve PVR'nin azalmasına, pulmoner kan akışında bir artışa, foramen ovale'nin fonksiyonel olarak kapanmasına ve arteriyel oksijen artışına bağlı olarak DA kanalının kapanmasına neden olur.

Akciğer genişlemesi ve bunun sonucunda alveolar oksijen geçirgenliğinin artmasıyla, PVR'de önemli bir hızlı düşüş, esas olarak pulmoner vaskülarite üzerindeki vazodilate edici oksijen etkisi nedeniyle meydana gelir. Daha sonra, doğumdan 4 ila 8 hafta sonra, pulmoner arteriollerdeki duvar değişikliklerine ikincil olarak PVR ve PA basıncında daha yavaş bir düşüş daha vardır. Yetersiz oksijenasyona neden olan farklı KKH formlarıyla ilişkili birçok yenidoğan durumu, normal pulmoner arteriöl olgunlaşmasına müdahale ederek kalıcı pulmoner hipertansiyona veya olağan PVR düşüşünde gecikmeye neden olabilir.

Duktus arteriyozus genellikle doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde medial düz kasın daralmasıyla kendiliğinden kapanır; bu fonksiyonel kapanmadan sonra, endotel ve subintimal katmanlarda kalıcı değişikliklerle 2-3 haftalık bir kapanma meydana gelir. Oksijen, yenidoğanın olgunluğu, prostaglandin E2 seviyeleri ve asidoz gibi birçok faktör duktal kapanmaya müdahale edebilir.¹³

Çok karmaşık vakalarda bile KKH'nin kesin bir teşhisini ve doğru bir fizik muayeneyi elde etmek için hem invaziv olmayan hem de invaziv araçların çoğu mevcuttur. TTE, KKH'lar için anatomik ve fonksiyonel bilgi edinme açısından ilk basamak kullanılan tanı tekniğidir. Ancak birçokları için de en son kesin tanı testi kardiyak kateterizasyondur.

Son on yılda, çeşitli KKH formlarıyla başa çıkmada girişimsel kardiyolojinin önemli ölçüde iyileşmesi nedeniyle, gerekli ayrıntıların seçilmesinden ziyade entegrasyonu amaçlayan yeni bir "çoklu modalite" görüntüleme yaklaşımı teşvik edilmiştir. 3D ekokardiyografi, kardiyak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans hem 3D anatomik hem de hemodinamik fonksiyonel bilgi üretme yetenekleri nedeniyle büyük ilgi alanı haline gelmiştir.

KKH'nin tüm spektrumunun etkin tedavisi, tıbbi bakımdaki, kateter bazlı müdahalelerdeki ve hayatta kalma ve yaşam beklentisini önemli ölçüde uzatan cerrahi

prosedürlerdeki ilerlemeler sayesinde artık mümkündür. Çocukluk boyunca sağkalım artık hipoplastik sol kalp sendromu gibi en karmaşık ve ölümcül malformasyonlarda bile yaygındır. Bu ilerlemelerin bir sonucu olarak, büyük demografik değişimler olmuştur, bu sayede yaşam süresi uzamış, viabilite artmış olup KKH'li yetişkin hastaların sayısı artık kompleks KKH formlarında bile çocuklardan fazladır.¹⁴

Bu bölümün amacı hem KKH hakkında genel bir bakış sunmak hem de her bir yapısal hastalık türü için sadece birkaç özel konuyu ele almaktır.

Konjenital kardiyak malformasyonlar farklı şekillerde sınıflandırılabilir; altta yatan anatomi ve patofizyolojiyi vurgulamak için hastalıklar şu şekilde gruplandırılabilir:

- a) Sistemik ve pulmoner dolaşım arasında şanlı KKH
- b) Sol taraflı KKH
- c) Sağ taraflı KKH
- d) Büyük arterlerin anormal kökenli KKH

2.2. Kalbin Embriyolojik Gelişimi ve Morfolojisi

KKH'larının prenatal dönemde tanı konmasının öneminden bahsederken fetusun kardiyak yönden gelişimini incelemek kardiyak anomalileri aydınlatmak adına ışık tutacak olup embriyolojisini incelemek yol gösterici ve hangi evrede hangi anomaliyi saptayabileceğimi adına fikir verici olacaktır.

KKH embriyogenez sırasında anormal kalp gelişiminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle kardiyak gelişimin hücresel ve moleküler mekanizmalarının bilinmesi, konjenital kalp defektlerini anlamaya yardımcı olacaktır.

Kalbin embriyolojisi karışıktır. İlk basamakları fetal kalp moleküler programlamaya tabi tutulur. Kalbin gelişim basamaklarında yüzlerce gen ve moleküler faktörler morfogenezinde rol oynar. Özetle düz kardiyak tüp ve her segmentin benzersiz bir zamanda ortaya çıktığı karmaşık bir morfogenetik sekans sırasında 23.güne kadar oluşturulur.¹⁵

Bu basamakların ardından tüp döngüye girer ve artık kalbin şeması oluşmaya başlar. Tüpün döngüsü ile odalar kaynaşır ve septa izlenir. Ardından valfler gelişir ve vaskülogenez ile aortik ark gelişir.

KKH tanı ve tedavisinde her geçen gün ilerlemeler olmasına rağmen, KKH'nin nedenleri hakkındaki bilgimiz sınırlı olmakla birlikte son yıllarda ilerlemeler kaydedilmiştir. Bir dizi kalp kusuru için şu anda mevcut olan birçok ileri tedaviye rağmen, önemli morbidite ve mortalite hala hipoplastik sol kalp sendromu gibi bazı KKH türleriyle ilişkilidir. Olası nedenlerin daha iyi anlaşılması, doğuştan kalp probleminin patofizyolojik temeli hakkında öngörüye izin verecek ve hastalık riskinin tanımlanmasına izin verecektir, hastalık önleme için 2 kritik unsur. KKH'li bir çocuğa bakan klinisyen için, aşağıdaki nedenlerle altta yatan bir genetik model (örneğin, delesyonlar, duplikasyonlar veya mutasyonlar) olup olmadığını belirlemek çok önemlidir:

- 1) Başka önemli organ sistemi tutulumu olabilir
- 2) Klinik sonuçlar için prognostik bilgiler olabilir;
- 3) Ailenin bilmesi gereken önemli gen taşıyıcılığı olabilir
- 4) Genetik testin uygun olduğu başka aile öngörülüp detaylandırma yapılabilir.

Konjenital kalp kusurları genellikle kraniyofasiyal anomali de dahil olmak üzere eşlik eden konjenital uzuv anomalileri, diğer organ malformasyonları, gelişimsel anormallikler veya büyüme anormallikleri ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Artık KKH'li çocukta genetik değişiklikleri teşhis etmede klinisyene yardımcı olabilecek bir dizi genetik testler mevcuttur. Bunlar sitogenetik teknikleri, floresan in situ hibridizasyonu (FISH) ve DNA mutasyon analizini içerir.

Gelişiminin ilk aşamalarında besin ihtiyacını diffüzyonla karşılayabilen embriyo, kısa zamanda hızla büyümesi nedeniyle hem oksijen ve besin ihtiyacını karşılayacak hem de artık ürünleri yapısından uzaklaştıracak yeni, etkili bir yöntem oluşturması gerekmektedir. Bu nedenle embriyoda gelişimini tamamlayan ilk sistem kardiyovasküler sistemdir. Kalbin gelişimi, mezodermal multipotent kardiyak progenitör hücrelerin oluşumu ile başlatılır ve endodermal, mezo-dermal ve ektodermal hücrelerden yayılan gelişim ile yönetilir. Kardiyak öncüllerin kaderini ve differansiasyonunu yöneten hiyerarşik ağları çözmek, genetik geçişli konjenital kalp hastalığı ve tedavilerini anlamamız için çok önemlidir.

Kalp, gelişmekte olan embriyodaki ilk fonksiyonel organdır ve başlangıçta tüp şeklinde bir kas pompası olarak mevcuttur. Kan, tek odacık olarak kaudal veya venöz kutuptan kranial veya arteriyel kutbuna itilir.¹⁶ Her iki kutbun da eklenmesi tüpün

uzamasına neden olacaktır. Bu aşamada kalp tüpünü oluşturan primer miyokard hücreleri daha sonra lokalize bölgelerde çoğalmaya ve farklılaşmaya başlayacaktır.

Son on yılda, arteriyel kutba ve sağ ventrikül gelişimine katkıda bulunan progenitör hücreler çok dikkat çekmektedir, çünkü bu hücrelerin anormal gelişimi sıklıkla aort ve pulmoner damar çıkışlarının konjenital defektlerine neden olur ve en sık görülen konjenital kardiyak defektleri temsil eder.

Kardiyak progenitör bölge kardiyak mezodermal hücreleri çevreleyen dokulardan kaynaklanan pozitif (kemik morfogenetik protein ve fibroblast büyüme faktörü 8 gibi) ve negatif (Wnt/ β -katenin yolu gibi) sinyallerle, dengeli olarak şekillenir. Gastrülasyon sürecinde, gelişmekte olan embriyoda üç germ tabakası ortaya çıkar: bir dorsal ektodermal tabaka, bir ventral endodermal tabaka ve bu katmanlar arasında bir mezodermal tabaka. Wnt/b-catenin ayrıca, bitişik mezodermin kardiyogenik yöne bağlanması için gerekli olan homoeodomain transkripsiyon faktörü Hex'in¹⁷ endodermal ekspresyonu üzerinde de etkiler. Kardiyomiyojenik öncüllerin oluşumu, transkripsiyon faktörü Scl'nin prospektif endotelial ve endokardiyal hücrelerde kardiyak farklılaşmaya destek verdiği vurgulandığı gibi, çok sayıda hücre tipinde sıkı düzenleme gerektirir. Bu katmanların formasyonundan sonra, intraembriyonik çölm mezoderm içinde gelişir ve sırasıyla ektoderm ve endodermi çevreleyen somatik ve splanik mezodermal tabakaya böler. Kalbin öncülleri, lateral plaka mezodermi olarak da bilinen ilkel çizginin ön kısmını oluşturan splanik mezodermal hücrelerden indüklenir.^{18, 19} İnsan embriyonik gelişiminin üçüncü haftasında yaklaşık altıncı gününde, bu indüklenen kardiyogenik mezodermal hücreler kraniyolateral olarak göç ederek iki bilateral kalp oluşturan alanı oluşturur.²⁰

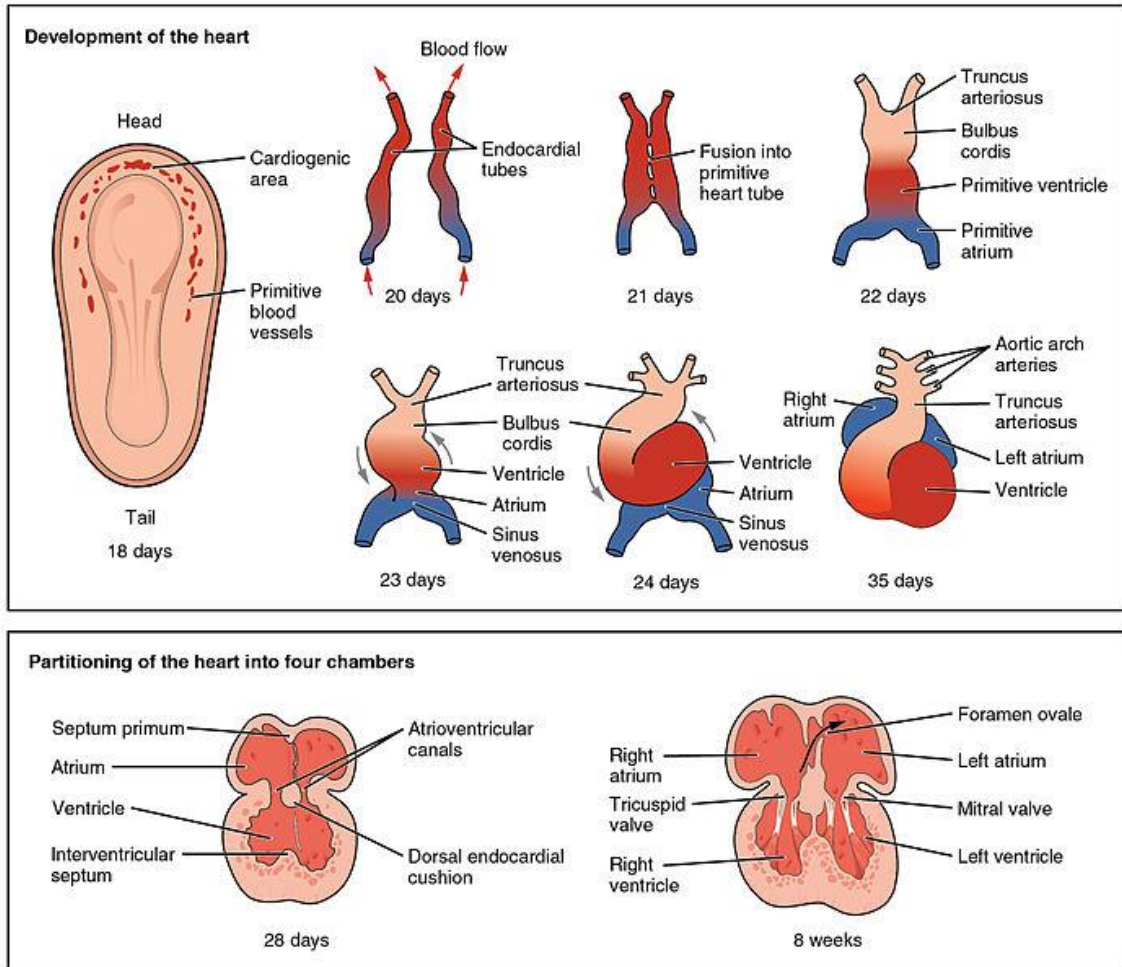
Mezoderm kaynaklı kardiyak progenitörler, kalp alanları olarak adlandırılan iki ana popülasyona hızla ayrılırlar.^{21,22} Primer kalp alanı anterior lateral mezodermdeki hücrelerden köken almaktadır^{21,23} ve sol ventrikül ile atriumun parçalarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.²² Yaklaşık 19-21 günlük insan embriyonik gelişimi, kranial splanik mezoderminin farklılaşması ve embriyonik diskin katlanması kalbe yönelik değişimin transformasyonuna yol açar.²⁴ Bilateral kalp oluşturan bölgelerin füzyonunun ve ardından embriyonik kase şeklindeki kalbin formasyonunun altta yatan endoderm içindeki kasılma özelliklerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Kardiyak miyositler, kardiyak jöle doğrudan ön bağırsağın ventral duvarına yaslanmış olarak çölmik splanik

mezodermal duvarı sınırlar Bu aşamalarda kalp bilateral simetriktir ve kaudal taraf venöz kollara, amniyon kesesine ve plasentaya bağlanır. Kalp daha sonra kardiyak öncüller bir kardiyak tüp oluşturmak üzere birleştiğinde ventral farenksteprimern ayrılır ancak dorsal süreklilik geçici olarak dorsal mezokardiyum olarak mevcut kalsa da yeni oluşan tübüler kalp sadece arteriyel ve venöz kutuplarda çölomik duvara bağlı kalır.

Kalbin primer oluşumuna katkıda bulunan hücreler, farklılaşan ilk kardiyak öncüler olduğundan, topluca embriyonik ventrikül gelişimi için çok önemli bir hücre popülasyonu olan birincil veya ilk kalp alanı (FHF) olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte, kardiyojenik mezodermin çoğu, medial olarak ve posterior kardiyak hilal için farklılaşmamış bir alt popülasyon olarak mevcut olmaya devam etmektedir Gelişim süreci boyunca, bu farklılaşmamış hücreler yüksek proliferasyon hızlarını korurlar ve yavaş yavaş kalbe eklenir, bu etki ilkel kalp tüpünün uzamasına katkı sağlar.

Primer kalp alanına bitişik olan sekonder kalp alanı esas olarak kalbin arter ve ven kutuplaşmasına katkı sağlamaktadır.²² Yaklaşık üçüncü haftada, ventral orta hatta bu hücreler birleşerek primitif kalp tüpünü oluştururlar.⁶ Bu kalp tüpü, miyokardiyal bir dış katmandan, endokardiyal bir iç katmandan ve kalp jeli olarak bilinen ve hücre dışı matris içeren bir orta katmandan oluşur. Primitif kalp tüpünün genişlemesi ve uzaması ile kalbin kıvrılması yani kardiyak looping meydana gelir. Primitif kalp tüpü içerisinde kraniyal bölgeler ventrikülleri, kaudal bölgelerden ise atriyumlar gelişir. Nöral krestten köken alan premyokardiyal hücreler ve epikardiyal hücreler kalp tüpünün bulunduğu bölgeye doğru göçlerine devam eder.²⁵ Embriyonik kalbin matür halindeki gibi kontrakte olabilmesi 20-22. günlerde başlamaktadır.⁶ Primitif kalp tüpünde bulunan sinüs venozus ve atriyum, primitif ventrikül, bulbus kordis ve trunkus arteriyozus matür kalpte sırasıyla sağ ve sol atriyum, sol ventrikül, sağ ventrikül, aorta ve pulmoner artere denk gelmektedir.^{26,27}

Kalp dört boşluklu yapısına 4. ila 7. haftalar arasında kavuşmaktadır.⁵ Örneğin primitif kalp tüpü oluşumu esnasında oluşan defekt kardiya bifidaya neden olur ve bu durumda normal bir kalp gelişimi mümkün olamaz. İnaktif olarak sentezlenen bazı proteinleri aktiveştiren bir protein olan furin enziminin eksikliği de kardiya bifida ile sonuçlanmaktadır.²⁸ Sekonder kalp gelişimi sırasında hata gelişirse; konotrunkal anomaliler, ventriküler, atriyal ve atriyoventriküler septal defektlerin izlenebileceği çok sayıda örnekleri olan konjenital kardiyak anomaliler izlenebilir (Şekil 1).²⁵



Şekil 1. Kalbin embriyolojik gelişimi²⁹

2.3. Kardiyak Looping Kardiyak Septasyon

Ortalama 22-24. günlerde kardiyak tüp ventrale ve sağa doğru hareket etmeye başlar.⁴ Kardiyak looping olarak bilinen, kalp tüpünün bir ilmek oluşturacak şekilde kıvrılması, gelecekteki sol ventrikülün sola doğru yer değiştirmesini ve sinüs venozus (ileride sol ve sağ atriyum) ile devamlılığını sağlarken gelecekteki sağ ventrikülün sağa doğru yer değiştirmesini ve daha sonra aorta ve pulmoner arterin geliştiği trunkus arteriozusun devamlılığını sağlamaktadır.

Bu dönemdeki defektler ciddi kardiyak malformasyonlara neden olmaktadır. Kardiyak looping embriyoda sağ-sol asimetrisi gösteren ilk oluşumdur ve anormal olduğunda situs inversus, heterotaksi gibi ciddi kardiyak malformasyonların insidansı yüksektir. Genellikle akciğerlerin ve karın içi organların sol-sağ paterninde

anormallikler ile dalak yokluğu (aspleni) veya çok sayıda küçük dalak (polispleni) olması şeklinde anormallikler görülebilmektedir.³⁰

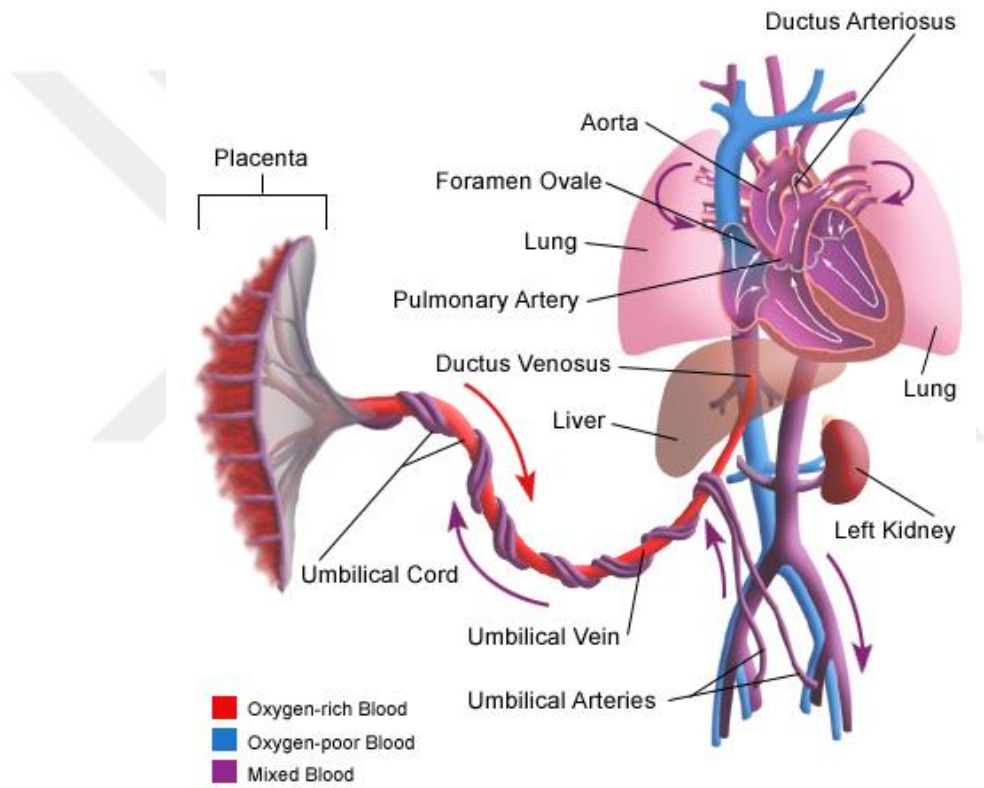
Kardiyak looping tamamlandığında kalp tek bir tüp halindedir, ancak kalbin dış görünümü matür kalbe benzer şekildedir. Kardiyak septasyon 26. günde endokardiyal yastık, atriyoventriküler ve konotrunkal bileşkeler tarafından oluşturulur.⁴ Atriyoventriküler kanalın tam septasyonu endokardiyal yastığın füzyonu ile meydana gelir. Septasyonun hiç oluşmaması atriyoventriküler kapak defektlerinin oluşmasına neden olur.²⁵ Septasyonun kısmen olması ise kapaklardan birinin ventriküler miyokardiyumdan tam ayırlamamasına ve olası Ebstein anomalisinin gözlenmesine neden olur. Atriyum bölünmesi 30. günde septum primumun endokardiyal yastığa doğru büyümesi ile olur. Bu da atriyoventriküler kanalın sağ ve sol segmente ayrılmasını sağlar.³⁰ Ventrikül bölünmesi yaklaşık 25. günde endokardiyumun primitif ventrikül ve bulbus kordise doğru tomurcuklanması ile oluşur. Ventriküler septal defekt (VSD), gelişmekte olan interventriküler septumun herhangi bir bölgesinde oluşabilir.^{4, 30} Konotrunkal septum çıkış bölgesini oluşturan kardiyak jel füzyona uğrayarak spiral septum oluşur. Böylece ileride pulmoner arter ön taraftan sağ ventriküle, aorta ise sol ve arka taraftan sol ventriküle bağlanır. Bu gelişim sırasındaki bozukluklardan dolayı konotrunkal ve aortik ark anomalileri, Fallot tetralojisi, Pulmoner atrezi, Çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV) ve Interrupted aortik ark oluşur.

Fetal Dönemde Kardiyak Mekanizma

Atriyumlar ve ventriküller sırayla kasılıp kanı akciğerlere veya vücuda doğru zorlar. Bu yayılma büyük ölçüde kardiyak iletim sisteminin fonksiyonel özelliklerine bağlıdır. Ayrıca, kardiyak iletim sistemi, farklı bir öncül havuzdan belirtilmek yerine, ilkel fenotiplerinin yönlerini koruyan embriyonik primer miyokard hücrelerinden oluşur. Kardiyak ritm, superior caval venin ve sağ atriyumun birleşiminde bulunan sinüs düğümünde başlatılır. Sinüs düğümünden, elektriksel darbe atriyumlara ve atriyoventriküler düğüme ve atriyoventriküler bağlantıya doğru yayılır. Atriyoventriküler düğümünden atriyo-ventriküler demet ve ventriküler septum ve duvarlardaki demet dallarına giderken uyarıda anlık bir gecikme olur; bu gecikme ventriküler dolumu sağlar. A-V Demet dalları aracılığıyla impuls yayılımı daha sonra ventriküllerin apekten tabanın kontraksiyonuna katkıda bulunur, bu sayede sağ

ventrikülden gelen kan pulmoner dolaşıma girer ve sol ventrikülden gelen kan sistemik dolaşıma girer (Şekil 2).^{23,31}

Sol - sağ şantı sağ odaların hacminin aşırı yüklenmesine ve böylelikle pulmoner dolaşımı sağlar; şantın varlığı defektin boyutu, RV ve LV uyumu ve basınçları ile ilgilidir. Genellikle hacim aşırı yüklenmesi iyi tolere edilir ve bazılarının yetişkinliğe kadar tespit edilmeden gitmesine izin verilir; şant bağımlı olduğunda, ancak yaşla birlikte efor dispnesi, akciğer enfeksiyonları ve atriyal aritmiler gibi semptomlar ortaya çıkabilir.³²

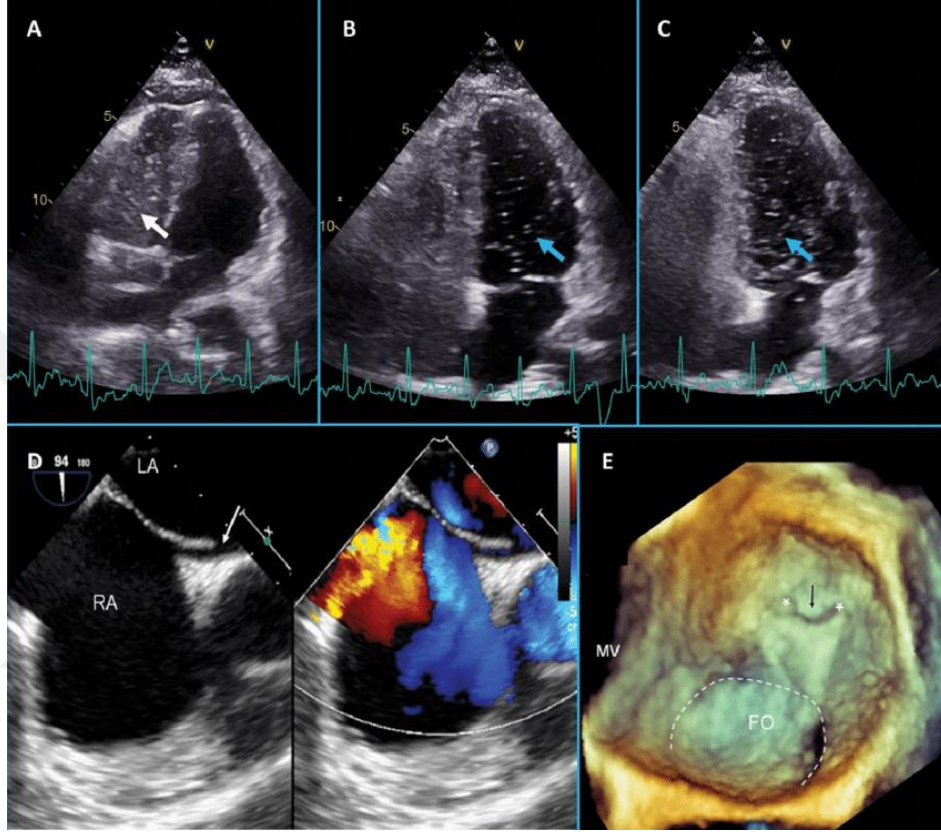


Şekil 2. İntrauterin dönemde fetal dolaşım³¹

2.4. Patent Foremen Ovale

Foramen ovale, fetal yaşam sırasında, septum secundum (fossa ovalis'in limbusu) ve septum primum (fossa ovalis valfi) arasında, IVC'den sol atriya venöz dönüşün şant yapmasına izin veren interatriyal bir iletişimdir. Normalde doğumda işlevsel olarak kapanırken, yetişkinlerin %70-75'inde tam bir anatomik kapanma meydana gelir.³⁰ Patent FO, bu normal iletişimin postnatal olarak kalıcılığını ifade eder; belirli KKH'de

ve paradoksal embolilere bağılı serebral vasküler kazası olan hastalarda klinik önem kazanır.³³ Surveyde en önemli etken pulmoner hipertansiyonun mevcudiyetidir. Düşük perdeli sistolik ejeksiyon mırıltısı ile ilişkili yaygın olarak bölünmüş ve sabit ikinci kalp sesini içermesiyle tanıya yaklaşılr (Şekil 3).³⁴



Şekil 3. Patent foramen ovale³⁴

2.5. Ventriküler Septal Defekt

Ventriküler septal defekt, iki ventrikül arasındaki bir iletişim olarak tanımlanır En yaygın KKH'dir ve tüm kusurların neredeyse %20'sidir ve izole veya kompleks bir kardiyak malformasyonun bileşeni olarak ortaya çıkabilir.

Perimembranöz VSD, müsküler VSD, Outlet VSD, İnlet vsd olarak alt türleri mevcut. Şant yönü ve büyüklüğü, defektin boyutu, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığı ve pulmoner vasküler direnç ile belirlenir.

Bu kusurun klinik spektrumu geniştir: geniş VSD de soldan sağa şant ile geçiş fazla olup, yüksek pul-moner kan akışına o da LV hacmine aşırı yüklenilmesi ile kalp

yetmezliğine ve özellikle bebeklik ile çocukluk döneminde gelişim gerilemesine ve tekrarlanan solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Büyük sol sağ şanlı geniş VSD, PH ile ilişkilidir ve tedavi edilmezse Eisenmenger sendromunda olduğu gibi pulmoner vasküler hastalığa yakalanır. Perimembranöz tipinden daha az sıklıkta görülen outlet VSD durumunda, aort kapağının sağ koroner veya koroner ile ilgisiz tüberkülünün prolapsususu riski vardır ve bu da aort kapak regürjitasyonuna ilerlemesine neden olur.³⁵

Teşhisinde sol orta ila alt sternal sınır boyunca en iyi duyulabilen klasik pansistolik üfürüm, şantın maksimum hale geldiği birkaç haftalık olana kadar duyulmayabilir. Genel olarak, kusur ne kadar küçükse, murmur yoğunluğu o kadar yüksektir, siyanoz eşlik edebilir. Pozisyon, boyut, sayı, diğer konjenital kusurlar veya aort kapak disfonksiyonu, şantın yönü, triküspit kapak ve kordiyal aparatı ile ilişki, anevrizmal doku varlığı ve VSD ile aort kapağı arasındaki mesafe açısından tüm özellikleri değerlendirmek için TTE zorunludur.³⁰

2.6. Atrioventrüler Septal Defekt

AVSD normalde endokardiyal yastık dokusundan türeyen anormal atriyoventriküler kavşak gelişimi ile karakterize edilen bir kardiyak malformasyon spektrumunu ifade eder. Başta trizomi 21, Down sendromu olmak üzere kromozomal anormalilerle açıkça ilişkilidir.

Temel anatomik özellik, 5 yapraklı AV kapak tarafından korunan ortak AV bağlantısında defektin varlığıdır. AV kapak yaprakçıklar düzenlenmesi normal triküspit ve mitral kapaklar oluşurken önemli ölçüde farklıdır. Bu anormal anatominin baskın hemodinamik sonucu, atriyumlar veya ventriküller arasında veya ventriküllerden atriyumlara intrakardiyak şantlığın varlığıdır. Bu, ortak AV kapağının bir veya daha fazla bileşeninin yetersizliği ile daha da kötüleşebilecek kardiyak odaların hacim ve/veya basınç aşırı yüklenmesine neden olacaktır. İlişkili lezyonların insidansı yüksektir ve vakaların %50'sine yaklaşır.

Semptomlar genellikle intrakardiyak soldan sağa şant ve/veya AV kapağının yetersizliğinin sonucudur; sadece atriyal seviye şantı olan hastalar nadiren semptomatiktir ancak takipne, dispne, terleme, gelişme geriliği ve sık görülen göğüs

enfeksiyonları, anlamlı seviyede ventriküler şant ve/veya kayda değeri AV kapak regürjitasyonu için tipiktir.

Kapsamlı ve sıralı 2D ve 3D TTE³⁶ tüm anatomik ayrıntılara odaklanmalı ve dengesiz ventrikülleri, çıkış yolu tıkanıklıklarını ve ilişkili lezyonları ekarte etmelidir.

2.7. Patent Duktus Arteriosus

Embriyolojik olarak dorsal aortadan simetrik aortik arterler gelişir. Bu simetrik arterler, asimetrik bir gelişimle büyük damarlara, boyun damarlarına ve proksimal aortaya farklılaşır. Altıncı sol aortik arter değişime uğramaz ve intrauterin dönemde fetusta “duktus arteriozus” adıyla fonksiyonel kalır. Göç eden nöral krest hücreleri de DA oluşumuna katkıda bulunur³ Tüm memeli fetuslarında bulunan DA, pulmoner arteri, inen aortanın proksimalini sol pulmoner arterle kesişim bölgesinden bağlar.

Histolojik olarak DA muskuler bir arterdir ve yapısı komşu olduğu aorta ve pulmoner arterden farklıdır. Duvar kalınlıkları benzer olmasına karşılık, media tabakası DA’da düz kastan, aorta ve PA’de ise elastik liflerden oluşmuştur. Duktus arteriozus’da intimal tabakanın etrafında belirgin bir kas tabakası vardır. Kas tabakası iç kısımda uzunlamasına; dış kısımda ise dairesel yerleşmiştir. Elastik laminada mukusla dolu yapılar izlenir. Subendotelyal bölgede küçük, ince duvarlı damarlar vardır.⁸

Genellikle doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde, oksijen gerginliğindeki akut artış ve PgE2 ve PgI2 seviyelerindeki azalma nedeniyle medial düz kasın kontraksiyonu ile kendiliğinden kapanır. Akabinde, takip eden 2-3 hafta boyunca, kas lifleri bağ dokusu ile değiştirilir ve bu da ligamentum arteriosum oluşumuna neden olur. Bu gerçekleşmezse patent duktus arteriozus devam eder. Kapanma genellikle PA ucundan başladığından DA patent kaldığında geniş bir aortik uç ve küçük bir pulmoner bağlantı yeri izlenir ve bu da PDA ‘ya tipik olarak konik bir şekil verir.³² Çocuklarda tüm KKH’nin %5-10’unu oluşturur, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür.

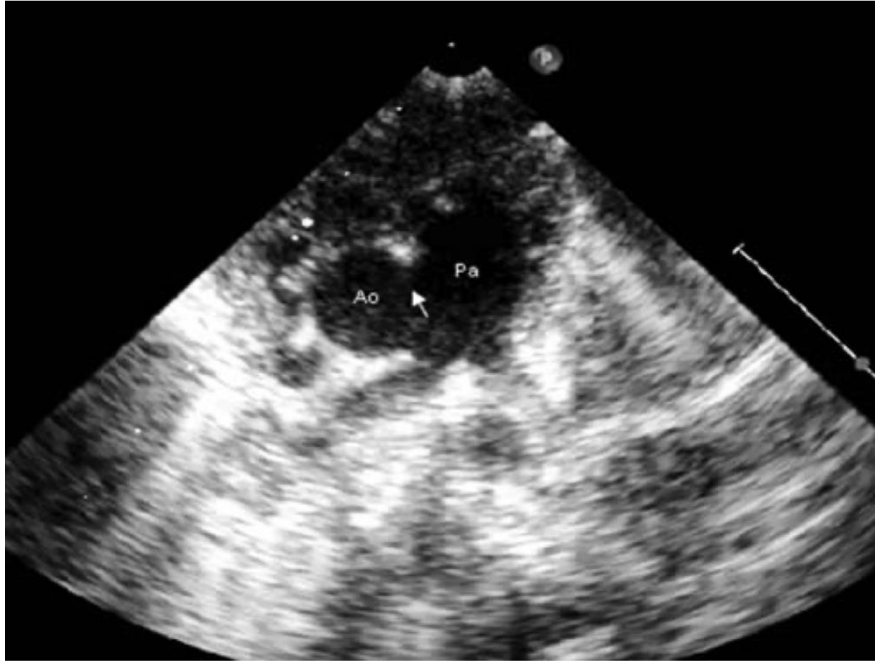
Anatomi göz önüne alındığında, şekli, boyutu ve aortun bağlanması bakımından önemli ölçüde değişebilir; genellikle en dar kısmı pulmoner arter ucudur. En yaygın tip, pulmoner arter kavşağında lokalize daralmaya sahip huni şeklinde bir kanaldır. PDA, potansiyel sol kalp hacmi aşırı yükü ve pulmoner arter basıncı aşırı yükü ile soldan sağa şantıyla sonuçlanır. Küçük PDA genellikle hacim/basınç aşırı yüklenmesi belirtileri ile ilişkili değildir. Orta ve büyük PDA, ağırlıklı olarak hacim aşırı yüküne bağlı sol kalp

yetmezliği veya PA ve RV basıncı aşırı yüklenmesine bağlı sağ kalp yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Büyük PDA, zamanında kapatılmazsa, Eisenmenger sendromuna ilerleyebilir.

2.8. Aortapulmoner Pencere (APW)

Çıkan aort ile ana PA arasında, spiral septumun embriyonik truncus arteriyozusu tamamen bölmemesinden kaynaklanan büyük bir kusurdur. Tüm KKH'lerin %0.2-0.6'sını temsil eder. Hastaların yaklaşık yarısında, en yaygın olarak VSD, kesintiye uğramış aort arkı, aort koarktasyonu ve Fallot tetralojisi olmak üzere ilişkili kardiyak anormallikler vardır.³⁷ İzole APW'de klinik özellikler büyük PDA'ninkilere benzer.

TTE değerlendirmesi, Aortulmoner pencere (APW), yükselen aort ile ana PA arasında, spiral septumun embriyonik truncus arteriyozusu tamamen bölmemesinden kaynaklanan büyük bir kusurdur Tüm KKH'lerin %0.2-0.6'sını temsil eder. Hastaların yaklaşık yarısında, en yaygın olarak VSD, kesintiye uğramış aort arkı, aort koarktasyonu ve Fallot tetralojisi olmak üzere ilişkili kardiyak anormallikler vardır.³⁸ İzole APW'de klinik özellikler büyük PDA'ninkilere benzer (Şekil 4).³⁹



Şekil 4. Transtorasik ekokardiyografide Aortapulmoner pencere okla gösterilmiştir.³⁹ Ao: Aorta.
Pa: Pulmoner arter

2.9. Sol Kalp Konjenital Kalp Hastalığı

2.9.1. Konjenital Mitral Kapak Darlığı

Farklı anatomik tipleri tanımlanmıştır:⁴⁰

- Konjenital mitral kapak (MV) darlığı: Son derece nadirdir, genellikle kapak aparatının bir veya daha fazla bileşeninin anomalisini içerir.
- Supralavular mitral halkası: İnce lifli bir zar kısmen veya tamamen mitral deliği çevreler ve yaprakçıklara yapışır. En yaygın olarak paraşüt MV, subaortik darlık ve aort koarktasyonunu içeren “shone kompleksi” ile ilişkilidir.

Belirtiler ve klinik bulgular pulmoner venöz konjesyon, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğinin derecesini açıkça yansıtmaktadır.

Tipik üfürüm, apekte düşük perdeli orta diyastolik üfürümdür. PH varlığında, sağ ventrikül kasnak genellikle aşıkardır. TTE, anatomik ve fonksiyonel MV detayları açısından tanısaldır. Kardiyak kateterizasyon, EKO ölçümleri, hemodinamik ve klinik status arasında tutarsızlık olduğunda veya POVD'nin varlığını ve tersine çevrilebilirliğini tespit etmek için endikedir.

2.9.2. Konjenital Mitral Kapak Yetersizliği

En sık diğer konjenital kardiyak anormalliklerle ilişkilidir. Mitral kapak prolapsusu (MVP) bebeklerde nadirdir ve yenidoğanlarda son derece nadirdir; istisnalar Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu veya osteogenesis imperfecta gibi diğer bağ dokusu bozuklukları ile ilişkili vakalardır.⁴¹ MVP yaprakçıkları sayesinde ventriküler sistol sırasında halka şeklindeki düzlemin ötesine uzanım gösterir; MV yaprakçıklarında herhangi bir kısmı etkilenebilir ve bu da değişen derecelerde yetersizliğe neden olabilir.

Aort genişlemesi ile MVP, fibrilin yapısında histolojik ve morfolojik değişikliklere neden olan kalıtsal bir otozomal baskın olan bağ dokusu bozukluğu olan Marfan sendromuna özgü kardiyovasküler anormalliktir. Hem anterior hem de arka broşürler uzar ve gereksiz hale gelir; kordal rüptürü, ilerleyici halka şeklindeki genişleme ve kireçlenme meydana gelebilir.

Sol atriyal genişleme nedeniyle sol ana kök bronşiyal kompresyon, yüksek pulmoner kılcal hidrostatik basınç, atriyal aritmiler ve solunum semptomları ortaya

çıkar. Konjenital MV yetersizliğini teşhis etmek için kullanılan ana araç hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirme için ekokardiyografidir.

Sonuç: Yarık MV ve MVP, müdahale olmadan mükemmel kısa vadeli sonuçlara sahiptir, çünkü bağ dokusu anormalliklerinin varlığı dışında hiçbir yetersizlik ilerlemesi göstermezler. Marfan sendromu ve MV tutulumu olan hastalar, özellikle aort kapağı, aort, ventriküler fonksiyon ve aritmiler gibi ilişkili komplikasyonlar göz önünde bulundurularak yakından izlenmelidir.

2.9.3. Aort Darlığı

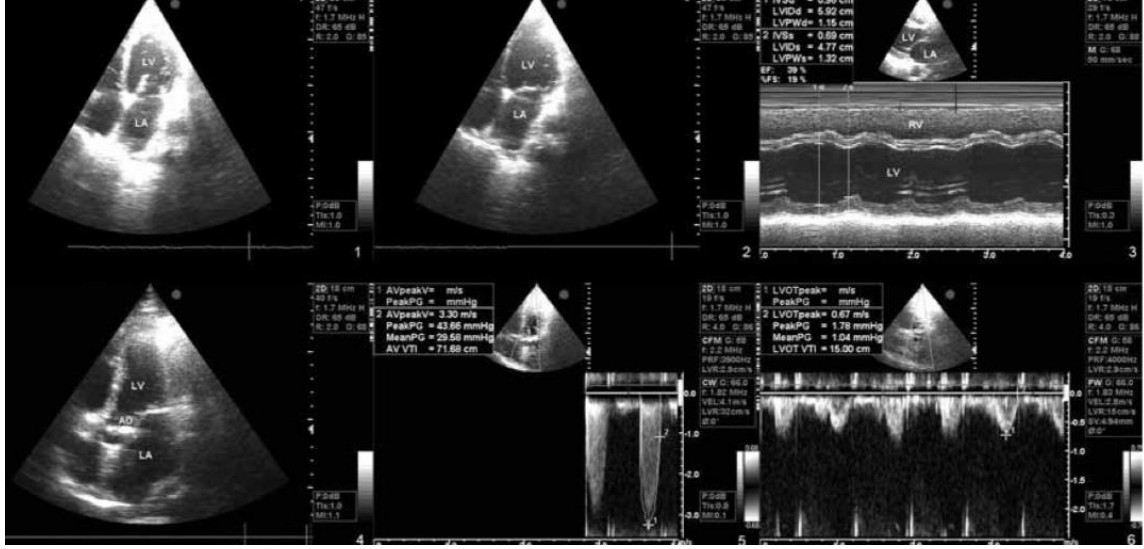
Aort darlığı (AS), KKH'li tüm hastaların %3-6'sını temsil eder ve erkeklerde daha sık görülür (erkek-kadın oranı 4:1). Darlık valvüler (%70), subvalvüler (%23) veya supralvalvüler (%7) düzeyde olabilir.

Daha az yaygın olan, bir lateral parça uniküspit kapak iken, merkezi stenotik delikli bir triküspit kapak en az yaygın formdur. Subvalvüler darlık, genellikle VSD, PDA veya koarktasyon gibi diğer KKH'lerle ilişkili ayırık membranöz diyaframdan veya daha az yaygın olarak sol ventrikül çıkış yolunun tünel benzeri fibromüsküler daralmasından kaynaklanabilir. Supralvalvüler AS'de daralma Valsalva sinüsünün üst kenarında meydana gelir ve aort kum saati deformitesinde daralır.

Ekokardiyografi tanı ve karar verme için tercih edilen yöntemdir; doğrudan kapağı görselleştirmeye, darlık derecesini ölçmeye, kardiyak fonksiyonu değerlendirmeye ve ilişkili KKH'yi tespit etmeye olanak tanır (Şekil 5). Şiddetli AS'li bebeklerde endokardiyal fibroelastoz, endokardiyal dokuda parlak beyaz bir tabakanın varlığı ile görselleştirilebilir.

Subaortik membran, esas olarak daha erken ameliyat edilen ve yüksek pik basınç gradyanlarıyla ameliyat edilen hastalarda cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra yüksek bir nüks oranına sahiptir, bu da daha şiddetli bir hastalık formuna işaret eder.²⁵

Supralvalvüler darlık cerrahi rahatlamasından sonra uzun vadede reobstrüksiyon ve aort kapağı ilerleyici yetersizliği meydana gelebilir.⁴⁰



Şekil 5. Düşük akım, düşük gradient, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu ciddi aort darlığı olan bir hastanın TTE görüntüleri. 1. Sol ventrikül diyastol sonu; 2. Sol ventrikül sistol sonu; 3. Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü; 4. Apikal beş boşluk sol ventrikül görüntüsü; 5. Aort kapak hız zaman eğrisi; 6. Sol ventrikül çıkış yolu hız zaman eğrisi.⁴²

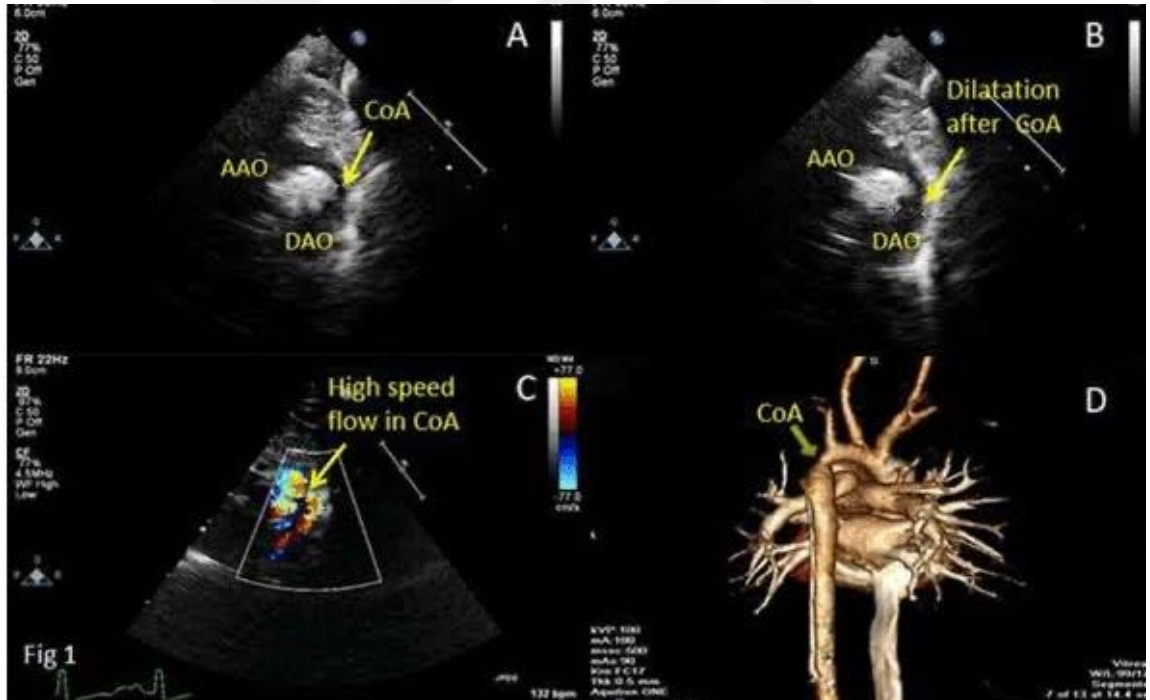
2.9.4. Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu (CoA), genelleştirilmiş bir arteriyopatinin parçası olarak kabul edilir ve yalnızca aortun sınırlayıcı bir daralması değildir. En sık periduktal bölgede görülen ayrı bir darlık veya uzun, hipoplastik bir segment olarak ortaya çıkar. Tüm KKH'nin %5-8'ini oluşturur ve izolasyonda veya diğer anomalilerle ilişkili olarak ortaya çıkabilir: biküspit aort kapağı (%80'e kadar); subvalvüler, valvüler veya supravvalvüler AS; MV darlığı (Shone kompleksinde görüldüğü gibi); hipoplastik sol kalp sendromu ve anormal CoA, Turner, Williams-Beuren⁴³ ve konjenital kızamıkçık sendromları veya nörofibromatoz ile ilişkilendirilebilir.

Koarktasyon, LV art yükünde önemli bir artışa neden olur ve bu da duvar stresinde artma ile kompanse etmek için telafi edici hipertrofiye ve böylelikle LV disfonksiyonuna neden olur; aorttan değişken derecede arteriyel kollateral dolaşım gelişebilir. Elastik lif rüptürü ve fibroz, artan arteriyel sertliği belirleyen yükselen ve inen aortta bulunan medial kistik nekrozun tipleridir.⁴⁴ Klinik belirtiler ve semptomlar CoA'nın ciddiyetine bağlıdır. Daha az şiddetli formlarda, CoA çocukluk döneminde bir üfürüm duyulduğunda ve femoral nabızların zayıf olduğu saptandığında alınabilir; erişkinlikte en yaygın bulgu sistemik hipertansiyondur.³⁰ Bazıları hayatı tehdit eder boyuttadır; sol kalp yetmezliği, kafa içi kanama (Willis poligonunda anevrizma), aort rüptürü/diseksiyonu, erken koroner ve serebral arter hastalığı ve enfektif endokardit.

EKO, CoA'yı teşhis etmek ve ilişkili tüm kardiyak defektleri tanımlamak için kesin görüntüleme modalitesidir; gerçek CoA'yı karakterize eden arka kama şeklindeki rafı görselleştirmek için suprasternal çentikten sagittal bir görünüm kullanılmalıdır. Yenidoğanlarda ve bebeklerde, PDA varlığında uygun bir tanı koymak bazen zordur ve kanal kapandığında CoA belirginleşebilir. Diyastole kalıcı ileri akışa sahip tipik bir Doppler akış paterni genellikle önemli bir darlığı doğrular (Şekil 6).⁴⁵

Herhangi bir tedaviden önce temel özellikler, aort ark morfolojisi ve baş ve boyun damarlarının dallanma paternidir. Ekokardiyografi sonuçsuz kalırsa, MR ve BT tüm aortları değerlendirmek için tercih edilen noninvaziv tekniklerdir, kardiyak kateterizasyon ise diğer KKH ile ilişkili kompleks CoA durumunda hala altın standarttır: pikten zirveye gradyan >20 mmHg, iyi gelişmiş kollaterallerin yokluğunda CoA'nın anlamlı olduğunu gösterir. Anevrizmaların büyük çoğunluğu küçüktür ve konsefvatif bir şekilde yönetilebilir.^{30,46}



Şekil 6. TTE ile A) asendan ve desendan Ao arasındaki CoA lokalizasyonu B) CoA daki yüksek akım sinyali C) CoA'nın karakteristik devam eden dalga Doppler görüntüsü, sistol boyunca duyulan jet akım, diastolde hızla gerilemesi D) BT anjiyografide CoA un lokasyonu izlenmektedir.⁴⁵

2.9.5. Interrupted Aortik Ark (IAA)

Kesilmiş aort arkı (IAA), tüm KKH'nin yaklaşık %1,5'ini oluşturur ve IAA hastalarının %15'inde DiGeorge sendromu vardır. Anatomik spektrum, aşırı bir CoA formundan bir kemer segmentinin yokluğuna kadar değişir. Kesinti bölgesine göre üç farklı tipi mevcuttur. Genellikle kesinti sol karotis ve sol subklavien arter arasındadır (Tip B).

VSD, bu vakaların yaklaşık %73'ünde görülen en yaygın ilişkili anomalidir. Bir PDA her zaman IAA ile bulunur ve inen aort duktusun bir devamıdır. Biküspit aort kapağı tüm vakaların %60'ında, subaortik darlığı yaklaşık %20'sinde ve trunkus arteriyozus ve AP penceresi yaklaşık %10'unda görülür.

Teşhisi ekokardiyografi tanı ve karar verme için tercih edilen yöntemdir; kesinti tipini, aort kapağını, kardiyak fonksiyonu ve ilişkili KKH'nin değerlendirilmesini sağlar. Kardiyak kateterizasyon, karmaşık vakalarda nadiren sadece tanı amaçlı yapılır.

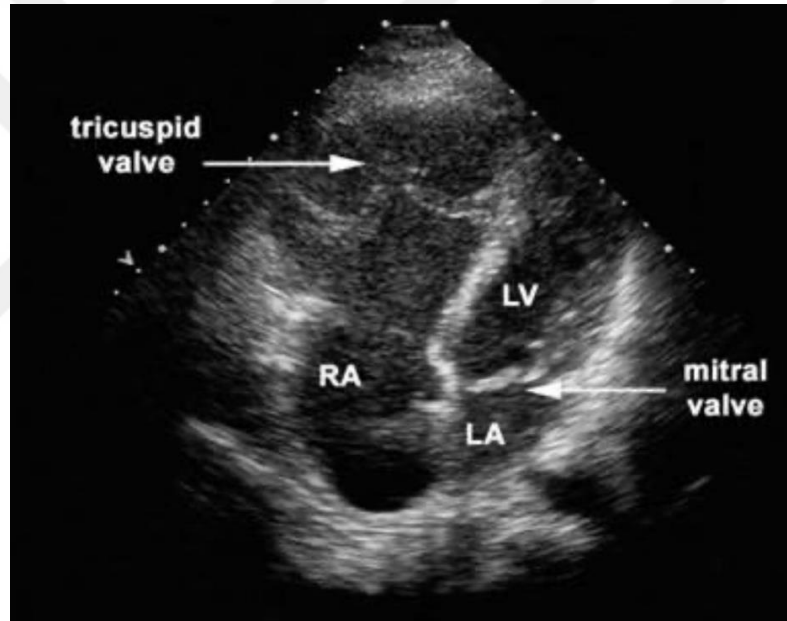
2.10. Sağ Kalp Konjenital Kalp Hastalığı

2.10.1. Ebstein Anomalisi

Ebstein anomalisi (EA), cinsiyetler arasında eşit dağılıma sahip tüm KKH'nin <%1'ini oluşturur. Hem triküspit kapak (TV) hem de sağ ventrikül (RV) içeren bir malformasyondur. Embriyolojik, TV yaprakçıkları, apikal olarak görünen ve atriyoventriküler bileşkeye ilerleme gösteren olan delaminasyon olarak bilinen bir süreçle miyokarddan ortaya çıkar.

Septal ve posterior yaprakçıkları içeren eksik veya değişken bir delaminasyon, işlevsel TV deliği olarak kabul edilebilecek yaprakçık koarktasyon bölgesi olan RVOT'a doğru apikal olarak yer değiştirmiş ve anteriora doğru döndürülme ile sonuçlanır. Değişken delaminasyon derecesi nedeniyle, yaprakçıkların değişken derecede yetersizliği veya daha az sıklıkla darlık ile sonuçlanan çok bir tablo olabilir. Ayrıca ön yaprakçığın tüm uzunluğu boyunca bazı miyokardiyal atışmanları olabilir ve menteşe noktası genellikle atriyoventriküler bağlantı seviyesinde kaldığından, anormal septal ve inferior yaprakçıkları tarif eden “yelken benzeri” bir görünüm gösterir. TV fonksiyonel deliğinin bu apikal ve ön yer değiştirmesinin bir sonucu olarak, işlevsel olarak RV değişken olarak hipoplastiktir; deliğin üzerindeki miyokard “atrialize” hale

gelir ve dolayısıyla ince ve işlevsiz hale gelir; deliğin altındaki miyokard tipik olarak daha normal bir ventriküler duvar kalınlığına sahiptir, ancak yine de işlevsizdir RV bozukluğu ve TV yetersizliği, sistemik kardiyak debiyi azaltarak pulmoner kapak boyunca ileri akışı azaltır ve sağ atriyal boyutları ve basıncı artırır, böylece interatriyal iletişim yoluyla sağdan sola şantı destekler; siyanoz sağdan sola şant olmasına bağlıdır (Şekil 7).⁴⁷ İlişkili lezyonlar bir ASD ve daha az yaygın olarak bir VSD veya PDA içerir; karmaşık EA formlarında, pulmoner kapak darlığı veya atrezisi, Fallot tetralojisi veya MV stenozu veya yetersizliği gibi sol taraflı anormallikler de görülebilir. Oldukça sık, iletim sistemi anormallikleri bir arada bulunur. Hastaların yaklaşık üçte ikisi 1 yaşından önce ve %10'u doğumdan önce görülür.⁴⁸



Şekil 7. Ebstein anomalisi olan hastada dört kardiyojenik boşluk⁴⁷

Teşhis: Ekokardiyografi, EA'nın morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmesi için altın standart tekniktir. En tanınan özelliklerden biri, normal kalpte mitral kapak yaprakçık bağlantı noktasının hafifçe apikalinde olan TV septal yaprakçık bağlantı noktasının apikal yer değiştirmesidir. EKO değerlendirmesi, TV yetersizliğini, RVOT tıkanıklığını, intrakardiyak şantları ve ventriküler boyutları ve işlevi içermelidir. Sağ kalp morfolojisi ve işlevi, LV geometrisini değiştirebilir ve daha sonra, doğumdan beri LV miyokardiyumunda artmış fibrozisin varlığı ile tehlikeye atılabilecek şekilde işlev

görebilir.⁴⁹ Yenidoğanlarda erken mortalite sağ kalp büyümesi, tüm TV yaprakçıklarında şiddetli bağlanma, pulmoner atrezi ve LV disfonksiyonu ile ilgilidir.⁵⁰

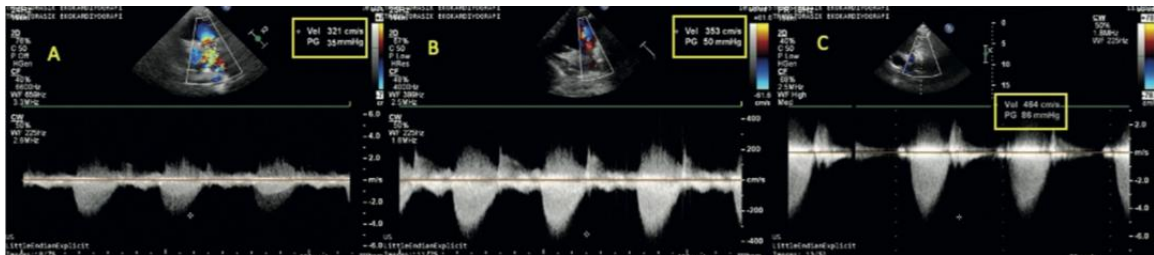
2.10.2. Pulmoner Valv Stenozu

Normal kardiyak bağlantılı pulmoner kapak darlığı (PVS), tüm KKH'lerin %8-12'sini oluşturur.

Anatomik bir bakış açısıyla, iki form tarif edilmiştir: ince yaprakçıklara sahip bir triküspit kapak, tüberküllerin füzyonu ve az gelişmiş veya eksik komissürler, kubbe şeklinde bir kapakla sonuçlanan, “kubbe” ve dar etkili orifis; sıklıkla bu tip kapak sinotübüler bileşkede supralavüler pulmoner stenoz ile karıştırılabilecek bir dereceye kadar bağlanma gösterir;⁵¹ post-stenotik PA dilatasyonu başka bir ortak özelliktir. İkinci form, doruk füzyonunun yokluğunda değişken hipoplastik halkaya sahip kalınlaşmış ve düzensiz yaprakçıklarla karakterize edilen displastik olandır tipik olarak Noonan, Williams veya Alagille sendromu gibi genetik sendromlarla ilişkilidir.

Teşhis: Ekokardiyografide kapağın özelliklerini, halka boyutunu, RV hipertrofisini ve boyutlarını ve interatriyal şantın varlığını değerlendirebilen birincil tanısal modalitedir; Doppler çalışması, stenotik kapak boyunca basınç gradyanını tahmin eder; bir gradyent >70 mmHg şiddetlidir.

TTE, kapağın özelliklerini, halka boyutunu, RV hipertrofisini ve boyutlarını ve interatriyal şantın varlığını değerlendirebilen birincil tanısal modalitedir; Doppler çalışması, stenotik kapak boyunca basınç gradyanını tahmin eder; bir gradyent >70 mmHg şiddetlidir. Rolü kesinlikle girişimsel olan kardiyak kateterizasyonun yanı sıra bu yaş grubunda tanı amaçlı BT ve MRG için sınırlı fayda devam etmektedir. Perkütan balon genişlemesi başarısız olursa, kritik durumdaki hastalarda cerrahi pulmoner valvotomi acilen endikedir (Şekil 8).^{52,51}

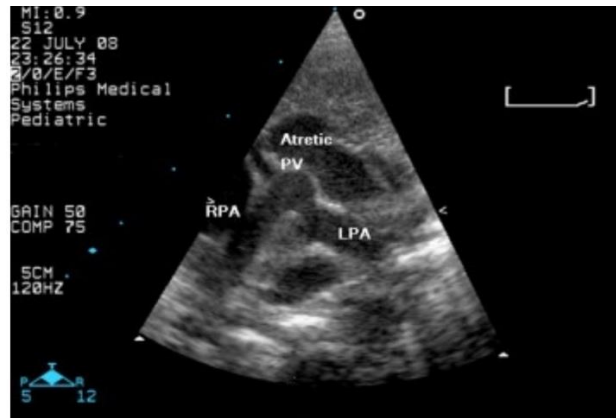


Şekil 8. Transpulmoner gradyent ölçümlerine göre hafif- orta- ciddi darlık örnekleri A: Hafif PS; B: Orta derecede PS; C: Ciddi derecede PS⁵¹

2.10.3. İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezi (PAIVS)

PAIVS sağ ventriküloarterial bağlantının yokluğu ve sıklıkla beraberinde triküspit kapak ve sağ ventrikül anomalileriyle karakterizedir. Tüm KKH'ların %1 - %5'idir. PAIVSD' de tüm sağ kalp anormaldir fakat lezyonlar farklılık gösterebilir. Primer lezyon pulmoner kapak atrezisidir; kapak ya tamamen yoktur ya da ciddi pulmoner stenoza bağlı semilunar kapakçıklar birbirine yapışmıştır. Kapak yok ise pulmoner arter kök ve dalları ileri derecede hipoplaziktir. Bu anomalide triküspit kapak ya atreziktir veya ciddi derecede displastiktir ve bu anomalinin tür sağ ventrikülün görünümünü belirler. Eğer atrezikse sağ ventrikül hipoplastik sağ ventrikül meydana gelir. Eğer displastik ve ciddi yetmezliği varsas sağ ventrikül boyutu ciddi dilatedir.

USG ile bakıda dört odacık görünümünde şüphelenilir. Şüphe varsa sağ çıkım yolu kesitlerine bakılarak pulmoner kapağın yokluğu veya imperferasyonu ve pulmoner arter kök ve dallarının çapının azaldığı saptanır. Dört odacık görünümündeki anomali triküspit kapağın anatomisine bağlıdır. Primer lezyonun varlığı yani pulmoner kapak atrezisi sağ çıkım yolu kesitlerinde veya üç damar ve trakea kesitinde renkli doppler ile saptanır; eğer kapak yok ise pulmoner kök ve dalları zorlukla görülür; eğer atrezi kritik stenozun son aşaması olarak geliştirse pulmoner arterlerin çapları hafif küçülmüş ya da normal olarak izlenir, pulmoner kapak kapalı olarak izlenir, açılmadan kubbe yapar. Dört odacık görünümünde renkli doppler kullanılarak triküspit kapağın regürjitasyon derecesi değerlendirilir ve varsa koroner sinüzoidler izlenir.



Şekil 9. Parasternal kısa akstan görünüm ile izlediğimiz pulmoner atrezi⁵³; ölçülebilen çaplarda birleşik PA, PV: pulmoner kapak, RPA; sağ pulmoner arter, LPA; sol pulmoner arter

Prognozu kötüdür. Özellikle sağ ventrikül dilate ise kötüdür ancak orta derecede ufak veya hipoplastikse sağ kalımı daha fazladır.⁵⁴ Koroner sinüzoidlerin varlığı diğer bir kötü prognostik faktördür.

Pulmoner dolaşım duktus bağımlı olduğundan doğum üçüncü basamak hastanede yapılmalı. Cerrahiye kadar duktus kapatılmayıp prostoglandin (PGE1) infüzyonu yapılmalıdır, triküspit kapak atretik veya orta derecede displastikse fetal hayatta iyi tolere edilir ve kardiyak dekompenzasyon gelişir.⁵⁵

2.10.4. Fallot Tetralojisi

İnfanlarda KKH' ların %7-9 unu oluşturur. TOF u oluşturan malformasyonlar;

- İnfundibular ve trabeküler septum arasındaki yer değiştirmeye bağlı oluşan subaortik VSD
- VSD üzerine ata biner tarzda (overriding) aort
- Sağ çıkış yollarında değişik ciddiyetlerde obstrüksiyon
- Obstrüksiyona bağlı sağ ventrikül hipertrofisi (doğumdan sonra)

Fetusta sıklıkla pulmoner stenoz olmadığı ve fizyolojik şantları olduğu için tetraloji genellikle di- veya trilojidir, sağ ventrikül hipertrofisi yoktur pulmoner stenoz sadece ciddi vakalarda görülebilir.

Ultrason tanısı dört odacık görünümü atrioventriküler planda anomali eşlik etmediği sürece normaldir. TOF'nde, kardiyomegali olduğu için dört odacık görünümü anormaldir. Klasik TOF'a uzun aks görünümünde tanı konur. Sol ventrikülün uzun aks görünümünde, hizasız VSD ve "ata binmiş" aorta gözlenir. Ultrason probu bu kesitten biraz yukarı doğru kaydırılırsa sağ çıkım yolu izlenir ve bu kesitte küçük pulmoner arter görülür.

Diğer malformasyonlarla birliktelil sık izlenir. Özellikle gastrointestinal ve torasik anomaliler (özafagus atrezisi, duodenal atrezi ve diafragma hernisi) başta olmak üzere ekstrakardiyak anomalilerle birliktelik oldukça sıktır.

Kromozomal anomali riski % 20. Risk oldukça yüksektir ve trizomi 21 ve 18 arasında eşit dağılmıştır. SAA mevcut değilse 22q11 mikrolelesyonu nadiren görülür. SAA'nın eşlik ettiği ve pulmoner kapak yokluğu veya atrezisiyle giden varyantlarında ise 22q11 mikrolelesyonu oldukça sıktır.

Obstetrik yöneti açısından fetüste TOF tespit edildiği zaman bir uzman tarafında detaylı bir anatomik inceleme yapılmalıdır, çünkü ekstrakardiyak anomalilerle birliktelik oldukça sıktır. 22q11 mikrolelesyonu analizi için FISH'i içeren (özellikle arkus aortanın başka anomalileri de varsa) karyotipleme yapılmalıdır. Klasik TOF'da şant olsa da eşlik edebilecek malformasyonlara multidisipliner bir yaklaşım gösterilebilmesi için doğum üçüncü basamak bir merkezde planlanmalı.

2.11. Genetik Sendromlar

Fetusta KKH'ı mevcut ise kromozomal anomali insidansı % 22 - % 54 arasında değişmektedir. Özellikle ön planda trizomi 21, 13, 18 ve Monozomi X (Turner sendromu) olabilir. Bu hasta gruplarında kardiyak anomali görülme sıklığı yüksektir. Trizomi 18'li hastaların % 90'ında, down sendromluların % 50'nde ve monozomi X olgularının % 40'ında konjenital kalp hastalığı bulunur. Özellikle Trizomi 21 kromozom anomalisi olan konjenital kalp hastalığı mevcut olan grupta sıklığı ile göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda da ön planda gördüğümüz anomaliler trizomi 21, Trizomi 18, Di George sendromu, Jarcho - Levin sendromu görülmüştür.

Tablo 1. Genetik sendromların dağılımı

Genetik Sendrom	Genetik Etiyoloji	KKH yüzdesi	Kardiyak Anomali
Down Sendromu	21q trizomi	40-50	ASD,VSD, AVSD, TOF
Turner Sendromu	Monozomi X	25-45	CoA,BAV,AS,HLHS
22q11 delesyonu	22q11 (TBX1)	70-75	IAA tip B, Ao ark anomalileri, truncus arteriosus, TOF
Williams Sendromu	7q11.23	75-80	Supravalvular AS
Noonan Sendromu	RAS- MAPK yolu	70-80	PS,HCMP,ASD
Kabuki Sendromu	KMT2D, KDM6A	31-55	CoA,ASD,AS,MS,HLHS
Allagille Sendromu	JAG1, NOTCH2	90	PS,TOF

2.11.1. Trizomi 21- Down Sendromu

21 numaralı kromozomun 3 adet kopyası olması ile kodlanmıştır. %95'i klasik trizomi 21 olarak izlenir. 21. Kromozomdan toplamda ayrı 3 adet olacak şekilde izlenir. De novo veya kalıtsal şekilde translokasyon bozukluğu ve mozaizm ile de görülebilir.

Görülme sıklığı canlı doğumlarda 733 doğumda 1 toplam tüm gebeliklerde oran 2 katına ulaşır. Bu farkın nedeni gebeliğin neticesinin matür canlı doğumla sonlanamaması nedeniyledir. Sistemik malformasyonlar eşlik eder ve bunlardan en sık kardiyak malformasyon izlenir. Görme problemleri, işitme problemleri, kronik rinit,

solunum sistemi hastalıkları (obstrüktif uyku apne sendromu), konjenital veya edinsel gastrointestinal sistem anomalileri (trakeoözofageal fistül, duodenal atrezi, omfalosel, pilor stenozu ve Çölyak hastalığı gibi), hematolojik bozukluklar, immün yetmezlik, endokrinolojik bozukluklar (hipotiroidi, hipertiroidi, diabetes mellitus, obesite, infertilite), omurga problemler ve üriner sistem hastalıkları görülebilir. Down sendromu tanısı alanların % 40-50'inde kardiyak malformasyon mevcuttur, bu da viabilite ve yaşam süresini belirlemede önemli etkindir.^{8,56} Bu kromozomal anomaliye sahip bireylerde kardiyak açıdan en sık AVSD olmak üzere, VSD, izole sekundum ASD, PDA ve TOF gibi konjenital kalp defektlerine daha yatkındır Makroskobik olarak izleyebildiğimiz fiziksel özellikleri mevcuttur.⁴ Bunlar;

- Yassı bir yüz, özellikle basık burun kökü
- Badem biçimli yukarıya doğru çekik gözler
- Kısa bir boyun
- Küçük kulaklar
- Ağızdan çıkma eğiliminde olan bir dil
- Gözün irisinde (renkli kısımda) küçük beyaz lekeler
- Küçük eller ve ayaklar
- Avuç içi boyunca tek bir avuç içi çizgisi
- Bazen başparmağa doğru eğimli küçük pembemsi parmaklar
- Zayıf kas tonusu veya bağ dokusunda zayıflık mevcut olması nedeni ile

eklemlerde bulgu izlenir.

- Kısa boy

2.11.2. Trizomi 18 - Edwards Sendromu

Kromozomal anomali agresif gidişlidir. Popülasyonda görülme sıklığı fetal kayıpları da dahil ederek sıklığının 2000 doğumda 1 ancak canlı doğanlarda ise sıklık 6600 de 1 şeklinde olacak şekildedir. Göze çarpan bu farkın nedeni intrauterin dönemde özellikle 10. Hafta ve miad dönemi arasında intrauterin kayıp oranı yüksektir. Canlı doğanlar arasından da yarıdan fazlası ilk 1 hafta içinde ölür. 1 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %2'dir.

Bütün sistemler etkilenebilir, ancak ön planda %95 oranda en sık kardiyak malformasyon- özellikle VSD olmak üzere) izlenir bunun yanısıra serebellar vermiyan

agenezi, genişlemiş sisterna magna, meningomiyelosel, diafragma hernisi, omfalosel, imperfore anüs ve at nalı böbrek anomalileridir. Kraniyal ve ekstremitte anomalileri de sık izlenir. Kardiyak malformasyona sahip olmasından dolayı fetal kalp atım traselerinde anormallik izlenebileceği için strese girme olabileceği akılda tutularak doğum şekline bu durumlar göz önünde tutularak karar verilmelidir.

2.11.3. Di George Sendromu

Genellikle 22. Kromozomun delesyonu ile tanınan ve 4000 canlı doğumda bir görülür. Kardiyak, kraniyofasiyal ve gelişimsel anomalilerin önemli bir sebebidir. Konjenital hipoparatiroidizm, timik aplazisi ile kliniğini izlediğimiz bu nedenle de bağışıklık sistminde zayıflıkla klinik gösteren sık tekrarlayan enfeksiyon tablosu izlenir. Geçiş sporadiktir ancak otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım da bildirilmiştir. DiGeorge sendromunun ekstrakromozomal nedenleri arasında retinoid ve alkole fetal maruziyet ve maternal diyabet bulunmaktadır

Kliniği oldukça değişkendir ancak klasik triadı:

- Konjenital kalp ve büyük damar anomalileri
- Palatal yetersizlik
- Hipokalsemi şeklinde izlenir.

Fasial dismorfizm, trakeomalazi, bronkomalazi, tiroid agenezisi, özefagus atrezisi, gastroözefagial reflü, gelişme geriliği, respratuvar yetmezlik, yarı damak ve dudak, GİS ve GÜS gelişim anomalileri, değişken derecede mental retardasyon mevcuttur. Mental retardasyonun nedeni hipokalsemiye bağlı konvülsiyon gelişip hipoksi kaynaklı olabilir.

Tobias ve arkadaşları⁵⁷ yaptığı 67 olguluk bir çalışmada 51 olguda kardiyak malformasyon bu hasta popülasyonunda da 26 hastada VSD, 10 hastada Fallot tetralojisi, 8 hastada ASD, 7 hastada interrupted aortk ark izlenmiştir.

Özellikle hipokalsemi tanıda aydınlatıcıdır ve kardiyak malformasyon da sık izlendiği için de TELE, EKG, EKO, anjiyografi gibi standart tanı yöntemleri ile kardiyak patolojiler aydınlatılmalı.

2.11.4. Jarcho- Levin Sendromu

Kosta ve vertebra anomalilerinin eşlik ettiği kısa göğüs kafesi cüceliği ile karakterize izlenir Jarcho-Levin sendromu. Jarcho- Levin sendromu segmental

kostovertebral deformitelerin bulunduğu sayısal ve yapısal vertebra- kosta anomalilerini içeren konjenital bir sendromudur. Prenatal ve neonatal dönemde erken tanı konulması uygun genetik danışmanlık ve tedavini sağlanmasına katkı sağlar. Kalıtsal geçiş, otozomal resesif ve nadiren dominant şekilde olabilir.

Genişleme, çatallaşma ve kosta füzyonu gibi intrinsik kosta anomalileri tipik bulgularıdır ve bu bulgular asimetriktr. Bir hemitoraksta baskın olan bu malformasyonlar sıklıkla torakal omurgada ilerleyici skolyoza neden olur. Konjenital kalp hastalığı, ürogenital ve anal anomaliler, ekstremitte anomalileri, tortikollozis mevcuttur. Prenatal dönemde erken tanı konması uygun genetik danışmanlık ve tedavi planlaması yapılmasına katkı sağlar.^{58 59}

Fetusta KKH'ı mevcut ise kromozomal anomali insidansı %22- % 54 arasında değişmektedir.

Özellikle ön planda trizomi 21, 13, 18 ve monozomi X (Turner sendromu) olabilir. Bu hasta gruplarında kardiyak anomali görülme sıklığı yüksektir; Trizomi 18'li hastaların %90'ında, down sendromu mevcut olanların %50'nde ve monozomi X olanların %40 ında konjenital kalp hastalığı bulunur. Özellikle trizomi 21 kromozom anomalisi olan konjenital kalp hastalığı mevcut olan grupta sıklığı ile göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda da ön planda gördüğümüz anomaliler trizomi 21, trizomi 18, di George sendromu, Jarcho - Levin sendromu görülmüştür.

2.12. Konjenital Kalp Hastalıkları Tanımı ve İnsidansı

Konjenital kalp hastalığı intrauterin embriyogenez sırasında oluşan kalbin yapısında, oluşumunda ve potansiyel olarak işlevsel öneme sahip olan intratorasik büyük damarlarda meydana gelen bir yapısal bir anormalliktir.^{60 61}Anomaliler arasında, kalıcı sol superior vena kava gibi büyük damarların veya sol karotis arter gövdesi, aort kemerinin dallarının anormalliklerini hariç tutar.

Hastaları değerlendirip gruplandırmaları yapılırken dikkat edilmesi gereken durumlar mevcuttur. Mitral kapak prolapsusu, tüm konjenital kalp hastalığı formlarından yaklaşık beş kat daha yaygındır ancak mitral kapak prolapsus hayatın ilerleyen döneminde başka hastalıklara eşlik edebildiği için hangilerinin konjenital olduğunun ayrımını yapamayabiliriz; bu nedenle de dikkate alınmamaktadır. Tüm canlı doğumların % 2-3'ünde meydana geldiği düşünülen biküspit aort kapağı konjenital bir

anomalidir ancak konjenital kalp hastalığı insidansı çalışmalarında sıklıkla bildirilmemektedir. Son olarak, prematürelğin patent duktus arteriyozusu, doğumda mevcut olan yapısal bir kardiyovasküler anormallik olsa da konjenital bir kardiyak anomali olarak kabul edilmez, çünkü fetal viabilite adına bu durum normal olarak kabul edilir ve genellikle uygun medikal tedavi veya bir süre sonra sonra devamlılık göstermez.

Sıklığı her 1000 doğumda 6-13 sayıları arasında değişen konjenital kalp hastalıklı bebek dünyaya gelmektedir.³² En sık görülen tipleri biküspit aortik kapak, ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), fallot tetralojisidir. Risk faktörleri prematürite, maternal alkol veya tütün, sigara kullanımı, annede diyabet olması, gebelikte yaşanan enfeksiyonlar, genetik sendromlar. Konjenital kalp anomalili hastalarda genel semptomlar anormal bir kardiyak ritm, mavi renkte cilt tonu, kısa aralıklı nefes alıp verme, yüz gibi bölgelerde şişme izlenir.

Tablo 2. Konjenital kalp hastalıkları tanımı ve insidansı

Yüksek risk profili taşıyan endikasyonlar
Maternal pregestasyonel diyab mellitus(DM) İlk trimesterde saptanan DM Maternal fenilketonüri (kontrol altında olmayan) Maternal otoantikörler (SSA/SSB+) Maternal ilaçlar • ACE inhibitörleri • Retinoik asit • İlk trimesterde nonsteroid antiinflamatuvarlar • İlk trimesterde annenin rubella enfeksiyonu geçirmesi • Fetal miyokardit şüphesi olan maternal enfeksiyonlar Yardımcı üreme teknikleri Fetusun birinci derece akrabalarında KKH (anne, baba, kardeşler) Birinci ve ikinci derece akrabalarda Mendelian kalıtım gösteren ve KKH' ları ile birliktelikleri bilinen hastalık varlığı Obstetrik ultrasonda fetal kardiyak anomali şüphesi Obstetrik ultrasonda fetal ekstrakardiyak anomali şüphesi Fetal karyotip anormalliği Fetal taşikardi veya bradikardi veya sık veya sürekli olacak şekilde kalpte düzensiz ritm NT artışı > %95p (>3mm) Monokoryonik ikiz Fetal hidrops ve effüzyonlar
Düşük risk profili taşıyan endikasyonlar (tahmin edilen mutlak risk >%1 fakat <%2)
Maternal ilaçlar • Antikonvülzanlar • Lityum • Vitamin A • SSRI'lar (sadece paroksetin) • Birinci/ikinci trimesterde NSAİ kullanımı • Fetusun ikinci derece akrabalarında KKH

• Umbilikal kord veya plasentanın fetal anormallikleri • Fetal intraabdominal venöz anomali
Endikasyon yok (<%1 risk)
Maternal gestasyonel diyabetes mellitus (HbA1c <6)
Maternal ilaçlar • SSRI'lar (paroxetin dışındakiler) • Vitamin K agonistleri (kumadin), ancak fetal yaşam izlenmeli
Rubella dışındaki maternal enfeksiyonlar (sadece konversiyon varlığı)
Birinci ve ikinci derece dışındaki akrabalarda izole KKH?
Fetal ekokardiyografinin bileşenleri
2 boyutlu görüntüleme • Kalbin büyüklüğü • Kalbin aksı (mezokardo, dekstroardi, levokardi.) • Kardiyak pozisyon • Viseral ve atrial situsun belirlenmesi • Sistemik venöz anatomi/ bağlantılar • Pulmoner venöz anatomi/ bağlantılar • Kalitatif atrium büyüklüğü ve atrial septal morfoloji, defektin dışlanması ve eğer varsa defektin lokalizasyonu • AV bağlantılar • Triküspit ve mitral kapak morfoloji ve büyüklüğü • Ventriküler morfoloji, septal morfoloji,defektin dışlanması ve eğer varsa lokalizasyonu • Ventriküler arteriyel bağlantılar • Pulmoner ve aortik kapak morfolojisi ve büyüklüğü (sağ ve solun karşılaştırılması ile) • Büyük arter ilişkisi ve büyüklüğü • Aortik ve duktal ark morfolojisi • Trakeaya nispetle aortik /duktal ilişkisi • Proksimal sağ ve sol dal pulmoner arterler • Perikardiyal ve plevral effüzyonların değerlendirilmesi • Triküspit ve mitral anülüs çapları • Atriyum çapları • Ventrikül uzunluk ve genişliği • Pulmoner ve aortik kapak anülüs çapları • Duktus arteriozus çapı • Transvers aortik ark çapı • Kardiyotorasik oran ölçümü • Dal pulmoner arter çaplar
Fetal ekokardiyografinin bileşenler
Ritmin değerlendirilmesi • Kalp hızı • Mekanik PR (A-V) intervali • AV ilişkisinin tanımlanması (aritmi başlangıcı/ bitiş, süresi dahil)
“Color flow map” • Triküspit ve mitral kapaklar / ventriküler girişler • Pulmoner ve aortik çıkışlar/ ventriküler çıkışlar • Aortik ark/ duktal ark • Ventriküler ve atrial septal akım • Superior ve inferior vena cava • Pulmoner venler • Duktus venozus • Proksimal dal pulmoner arter • Umbilikal ven • Umbilikal arter
Pulsed doppler inceleme • Tirküspit ve mitral girişler

• Pulmoner ve aortik çıkışlar • Pulmoner venler • Duktus venozus • Umblikal ven • Umblikal arter • Ao ve duktal arklar • Superior / inferior vena cavada pulmoner arterler • Dal pulmoner arterler • Orta serebral doppler
“Continuous - wave” Doppler
• Kapak yetersiz • Ventrikül çıkışları • Duktus arteriozus (eğer pulsed doppler anormal ise)
Ventrikül fonksiyon parametreleri • Hidropsun dışlanması • Kardiyomegalinin dışlanması • Ventrikül kasılmasının kalitatif değerlendirilmesi • İzovolumik kontraksiyon ve relaksasyon zamanı • Miyokardiyal perfomans indeksi • Kardiyak profil skoru Şüpheli Durumlarda • Sistemik venöz doppler muayenesi • Pulmoner venöz doppler muayenesi • Ventrikül doppler giriş muayenesi • Sağ ve sol ventriküler kardiyak output • Ventriküler kısalma fraksiyonu

Fetal pozisyonun tespiti; prob vertebral kolona paralel olacak şekilde getirilerek başın ve sırtın pozisyonları tespit edilir.

EKO’da M-mod kullanılır, bu kursor;

- Sağ atriumun en mobil yeri ve sol ventrikülü kapsayacak şekilde ve maksimum zoom’ da konumlandırılarak atrial kasılmaların düzenli ve ventriküler ritm ile uyumlu olduklarını gösterir.
- M- mod sayesinde AV kapakların normal medial ve lateral insersiyon gösterdikleri ve tam açılıp kapandıkları saptanır.
- Pulmoner ve aortik kapakların normal yerlerinde oldukları düzenli açılıp kapandıkları saptanır.
- Sistolik ve diyastolik ventriküler çap ölçülerek miyokard işlevi hakkında bilgi verebilir.

2.12.1. Fetusta KKH' ı Arttıran Faktörler

Fetal EKO'nun birinci, ikinci, üçüncü trimesterde KKH'larının tanısındaki duyarlılıkları sırasıyla % 60,3, %60.9 ve % 77,4 'tür. Rutin 2. Trimesterde yapılması gereken anatomik trimesterde bütün kardiyak anomaliler izlenemeyebilir. Bazı KKH'lar ileri haftalarda - son trimester- izlenebilir.

Son zamanlardaki teknolojideki gelişmeler sağlığa da yansımış olup prenatal tanıda gelişmeler her geçen gün daha da ileri gitmektedir. Rutin gebelik takiplerinde de kadın hastalıkları ve doğum uzmanları temelde kalbi intrakraniyal yapıları değerlendirmeli. Uygun gebelik haftasında riskli gebelik uzmanlarına anatomik tarama için yönlendirme yapılmalı. Eğer rutin anatomik tarama zamanının öncesi veya sonrasında bir anomali saptanırsa daha üst değerlendirme amaçlı riskli gebelik uzmanlarına yönlendirilmeli ve kesin tanı işlemleri hakkında bilgi verilmeli. Kalp ultrasona ek diğer manyetik rezonans görüntüleme ve fetal manyetokardiyografi ile de görüntülenebilir.

Bazı fetal anomaliler her zaman tanımlanamayabilir. Küçük veya orta VSD, ASD, minör kapak lezyonları, tek pulmoner venin anormal dönüşü ve koroner arter anomalileri gibi bozukluklar doğumdan önce saptanamayabilirler.

Prenatal dönem önerileri olarak; prenatal dönemde 400 mcg folik asit desteği başlanması ilk trimester dahil olacak şekilde, influenza ve rubella immünizasyonu ile ilgili takibe dikkat edip güncelleme yapılması, düzenli kullanılan ,annenin mevcut kullandığı ilaçların gebeliğe uygun olup olmadığının değerlendirilmesi ve gerekirse ilaç düzenlemesi yapılması amacıyla ilacın branş doktoruna başvurulması, ailede konjenital kalp hastalığı mevcut ise genetik danışmanlık alınması, anne eğer diyabetik ise kan şekeri regülasyonuna dikkat edilmesi meyve ve sebzeden zengin; et ve fazla şekerin sınırlandırıldığı bir diyet düzenlenmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Departmanında Ocak 2016- Aralık 2021 yılları arasında detaylı ultrason ile inceleme perinatolojide kardiyak anomali saptanıp doğumunu ve yaşamla bağdaşanların hastanemizde yenidoğan yoğun bakımında yatarak takibi ve tedavisi yapılan 188 fetüsün kayıtları retrospektif değerlendirildi.

Etik kurul onamı alındıktan sonra gebenin ve fetal anomali teşhisi konduğunda annenin gebelik yaşı doğum veya gebelik sonlandırılması yapıldıysa gebelik haftası, gebelik sayısı, başvuru eşlik eden kromozomal anomali, invaziv girişim yapıp yapılmadığı, akrabalık evliliği olup olmadığı, fetusta kalp dışı anomali varlığı, ailede kardiyak anomalili birey varlığı, hastanın obstetrik açıdan hikayesi, gebelikte ilaç kullanımı olup olmadığı ve postnatal dönemde ekokardiyografi tanısı, yenidoğan döneminde operasyon öyküsü, intrauterin dönemde yapılan ekokardiyografileri ve postnatal ekokardiyografileri, postnatal morbidite ayrıntılı şekilde not edildi.

Merkezimizde detaylı inceleme ve fetal ekokardiyografi ile inceleme yapılan olgular; kadın doğum veya pediatrik kardiyoloji uzmanları tarafından sevk edilenler, annenin mevcut hastalığı ve kullandığı ilaçları nedeni ile fetal KKH' ı açısından riskli hasta ekibi ve ayrıca önceki gebeliklerinde ya da ailesinde DKH öyküsü olup kendi isteği ile başvuran gebelerden oluşmakta idi.

Hastaların prenatal , doğum şekli ve postnatal dönemdeki klinikleri incelendi. Fetal kalpler prenatal dönemde kliniğimizdeki riskli gebelik uzmanları tarafından Voluson E6 kullanılarak buna ek olarak prenatal ve postnatal dönemde de iki boyutlu, pulsed wave (nabızlı Doppler) ve renkli Doppler ekokardiyografik yöntemler kullanılarak Sonos 7500 (3-8 MHz konveks prob) ve Epiq 7 (2-9 MHz konveks prob) cihazlar ile değerlendirildi. İki boyutlu ve renkli Doppler görüntülemeye kalbin dört oda görüntüsü, beş-boşluk, büyük damarların çıkış yerleri , trakeanın izlendiği kesit, aortik arkın ve duktal kesitlerin izlenmesi ile yapıldı. Kalp ve abdominal lokalizasyon, sistemik ve pulmoner venöz dönüş, atriyoventriküler ve ventriküloarteriyel bağlantılar ve kapaklar, atrium ve ventriküller arası kapaklar, kalp oda boşlukları, duktal ve aortik arklar incelendi. Fetal ekokardiyografi 2016- 2021 yılları arasında iki pediatrik kardiyolog tarafından muayene edildi.

Patolojik bulgu şüphesi olan hasta grubuna mükerrer ekokardiyografi yapıldı. Konjenital kardiyak anomalileri kendi aralarında yedi alt grupta topladık. İzole şekilde mevcut olan hiperekoben kardiyak odak kardiyak anomali olarak alınmadı. Konjenital kardiyak anomalileri yedi alt gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı.

Tablo 3. Konjenital kardiyak anomalileri

İstatistikteki kodu	Kardiyak Anomali Gruplaması	KKH alt gruplandırmaları
0	KKH izlenmedi	
1	Konotrunkal malformasyonlar	Fallot tetralojisi, BAT, Trunkus arteriosus, Çift çıkışlı sağ ventrikül
2	Sağ kalp malformasyonları	Ebstein anomalisi triküspit atrezisi/displazisi Pulmoner atrezi , stenoz
3	Sol kalp malformasyonları	Hipoplastik sol kalp Koarktasyon ve kesintili aortik ark, aort stenozu, çift girişli sol ventrikül
4	Anormal yerleşim	Situs inversus, Hetrotaksi sendromları
5	Septal defektler	ASD VSD
6	Miyokardiyal ve Perikardiyal hastalıklar	Hipertrofik KMP Dilate KMP Rabdomiyom Perikardial teratom
7	Anormal kardiyak Taşikardi/Bradiaritmi	Taşikardi/Bradiaritmi

Kromozomal anomaliler adına ele aldığımızda anomalisi izlenmeyenler, Di-George Sendromu, Jarcho- Levine Sendromu, Trizomi 21, Trizomi 18 ve triploidi izlenmiştir ve sırayla istatistikte incelemek adına sırayla 0'dan 5 arası skalada numaralandırma yapılmıştır.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Pre tanı ve Post tanı bulguları arası değerlendirmelerde Cohen'in Kappa katsayısı kullanıldı. Hastaların Pre tanı ve

Post tanı bulgularına ilişkin ROC eğrisi analizi ile AUC (eğri altında kalan alan), sensitivite ve spesifite hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Bilim Dalı'nda 2016-2021 yılları arasında 188 fetusa prenatal dönemde detaylı USG yapılmış olup bu hasta popülasyonundan 159'u canlı doğuma ulaşması ile doğumdaki ek parametrelerimiz uygulandı ve bu hastalar neonatal dönemde hastanemizde takipli olup Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından transtorasik ekokardiyografi uygulandı.

Anne yaş aralığı 16-46 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 29,46 $\pm$ 6,3, eşler arasında akrabalık olan 38 (%20.2) olgu mevcut sadece 4 (%2.1) hastanın akrabalık durumu bilinmiyordu. Prenatal dönemde annelerin ilk başvurduğu ve fetal EKO'nun ilk uygulandığı hafta aralıkları 12-42 idi. Gebelik haftaları arasında değişmekte olup ortalaması 27.57 $\pm$ 7,1. Annelerin 142'si multigravida öyküsüne mevcut olup bu hastalar arasında 19 kişide daha önceki doğumlarda fetal kardiyak anomalili bebek doğurma öyküsü mevcut idi. 188 hasta arasında %85.5 oranda (n=159) canlı doğum ile sonuçlandı. Bu hastaların %59.7'i sezaryen ile, %40.3 vajinal yoldan doğum ile doğum yapıldı.

Genel olarak hasta profilimiz, bulunduğumuz coğrafyadaki sosyokültürel durum ve dini inanışlarından kaynaklı riskli hasta grubunda özellikle önerilen kesin tanı amaçlı yapılan invaziv testler, girişimsel yöntemleri ve fetus için doğduktan sonra yaşamla bağdaşmayan veya fetusun doğduktan sonra ileri yaşamında klinik bulgular açısından kötü seyredeceğini bildiğimiz hastalara önerilen terminasyon aileler tarafından kabul edilmemiştir. 29 hastamıza terminasyon yapılmış olup bu hasta grubundan 4'üne terminasyon öncesi fetosit işlemi uygulanmıştır, 2 hasta da intrauterin ölü fetus olması nedeniyle terminasyon yapılarak gebelik sonlandırılmıştır. Girişimsel işlemi kabul eden hasta sayımız 38'dir. Girişimsel işlemlerin uygulandığı 22 hastaya amniyosentez yapılmış olup hasta popülasyonumuzda en sık uygulanan girişimsel işlemdir. Girişimsel işlemlerle yaptığımız test örneklerini araştırma ve detaylandırma adına genetik inceleme yapıldı. Kromozom analizi sonuçlarında en sık izlenen normal genetik izlenmiş olup eşlik eden anomalilerden de ön planda trizomi 21 ve 22q11 delesyonu ile klinik bulgu veren Di George Sendromu izlendi, 1 hastanın gen analiz sonucuna ulaşılamadı.

Tablo 4. Girişimsel işlemler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Girişimsel işlemler	38	20,2
CVS	11	28,9
Amniyosentez	22	57,9
Kordosentez	1	2,6
Postnatal dönemde genetik analiz	4	10,5

Tablo 5. Kromozomal anomali bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kromozomal Anomali		
Analizi kabul etmeyen	150	79,8
Analizi kabul eden	38	20,2
Kromozomal Anomali kabul eden (n=38)		
Normal	28	73,7
Di George Sendromu	3	7,9
Triploidi	1	2,6
Jarcho-Levin Sendromu	1	2,6
Triozi 21	3	7,9
Triozi 18	2	5,3

Annelerin ek hastalıklarına ve bazı medikal ilaçların fetal gelişimde rol almasından dolayı incelememize dahil ettik. Çalışma popülasyonumuzdaki 121 annede ek hastalık izlenmemiş olup ön planda kötü obstetrik öyküsü olması nedeni ile düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ve annede diyabetes mellitus ön planda izlenmektedir. Akraba evliliği genetik altyapıda sessiz kalan gen aktivitesinde yatan hastalıkları ortaya çıkarır; bu nedenle parametrelerimizin arasına eşle akrabalık sorgulaması kattık.

Tablo 6. Maternal ilaç kullanımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Maternal ilaç kullanımı	27	14,4
DM (İnsülin)	7	25,9
Tiroid (L-Tiroksin veya Propiltiourasil)	7	25,9
KVH (Anti HT)	2	7,4
Epilepsi (Anti epileptik)	4	14,8
Antikoagülan	8	29,6
Diğer	2	7,4

Tablo 7. Akrabalık bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akrabalık		
Yok	146	77,7
Var	42	22,3

Bebekler doğum sonrası da değerlendirmeye alındı. Doğum anındaki iyilik halleri için APGAR değerlendirmelerini göz önüne aldık. Ortalama APGAR değerlerimiz 1. ve 5. Dk için olacak şekilde sırayla 7 ve 8 olarak görüldü. Hastaların prenatal tanılarına hakim olarak optimal zaman ve ekip koordinasyonu ile doğum en ideal zamanda planlanmaya çalışılmıştır. Bebeğe eşlik eden diğer sistem anomalileri de görülebilir. Çalışmamız doğrultusunda genitoüriner sistem (GÜS) ve santral sinir sistem (SSS) anomalileri daha ön planda izlenmektedir. Çalışmamızdaki 33 hastamızda bir sistem anomalisine ek diğer sistem anomalisi de eşlik ettiği izlenmişti

Tablo 8. Doğum parametrelerine ilişkin bulgular

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Teşhis haftası	26,5±7,2	25 (12-42)
Doğum haftası	35,7±6,4	38 (12-42)
1. dk Apgar	5,54±2,9	7 (0-9)
5. dk Apgar	6,74±3,3	8 (0-10)
Maternal yaş	29,3±6,3	29 (16-46)

Tablo 9. Eşlik eden anormali bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Eşlik eden anormali	73	38,8
Gastrointestinal sistem	7	9,6
Genitoüriner sistem	10	13,7
Santral sinir sistemi	11	15,1
İskelet sistemi bozuklukları	5	6,8
Kraniofarengeal anomaliler	7	9,6
Diğer	33	45,2

Erken teşhis ile doğru yaklaşım planlayarak hastalıklara anne ve bebeğin iyilik halini göz önünde tutarak uygun ekiple doğum sürecine, doğumdan sonrası için uygun yaklaşımla mortalite ve morbiditeye pozitif yönde katkı sağlayıp uygun planlama eşliğinde hastaların gereken doğru zamanda en kısa sürede uygun ekiple hastanede doğuma hazırlıklı ekiple yapılmalı. Postnatal dönemde duktus bağımlı olanlarda genelde medikal tedavi endikasyonu mevcuttur. Postnatal ilk safhada %31.4 oranda neonatal dönemde operasyon endikasyonu mevcuttur ve bu neonatal dönemde %59 oranda medikal ihtiyacı mevcuttur.

Tablo 10. Fetal mortalite bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fetal mortalite		
Ex	104	55,3
Yaşıyor	80	42,6
Fetosit + Tıbbi tahliye	4	2,1

Çalışma grubumuzdaki hastalardan 27'sine terminasyon yapılmış olup; 4 kişiye (%14,8) fetosit ardından terminasyon ile gebelik tahliyesi uygulanmıştır.

Tablo 11. Terminasyon bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Terminasyon	27	14,4
Terminasyon	23	85,2
Fetosit + Gebelik Tahliyesi	4	14,8

Tablo 12. Acil operasyon bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Acil operasyon		
Olmayan	129	68,6
Opere olan	59	31,4

Tablo 13. Postnatal medikal ihtiyacı bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Post natal medikal ihtiyacı		
Tedavi alan	111	59,0
Tedavi almayan	77	41,0

Çalışmaya aldığımız hasta grubumuz neonatal dönemi de hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde olup yenidoğan hastalarımızda en uzun hastanede kalma süresi 140 gün olup en kısa gün sayısı sayısı da doğduğu gün yoğun bakım ünitesinde vefat etmesi nedeniyle 1 olup ortalama yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi 11 gün olarak izlenmiştir. Yenidoğanların ağırlıkları değişmekte olup kardiyak anomaliden ötürü miad süreyi dolduramayan hasta grubumuz da mevcut olup en yüksek ağırlık 3885 gr en az 685 gr olup ortalama 2985 gr olarak izlenmiştir.

Tablo 14. YBYD'de kalma süresi ve ağırlık bulguları

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	14,4±19,3	8 (0-140)
Ağırlık (gram)	2553,1±1032,3	2850 (40-4570)

Intrauterin dönemde perinatoloji ekibimiz tarafından yapılan EKO ile elde ettiğimiz bulgular ve neonatal dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde pediatrik kardiyologlarımız tarafından yapılan EKO ile elde edilen muayenelerdeki uyum %88.8 olup %11,3'lük kısmi uyum olarak izlenmiştir. Uyumsuz olan hasta grubu 188 hastada 12 hasta olup % 6,5 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 15. Diğer parametrelere ilişkin bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kardiyak anomalli çocuk öyküsü	16	8,5
Gravida		
Nullipar	47	25,0
Multiparite	141	75,0
Doğum şekli		
VYD	66	35,1
Sezaryen	95	50,5
VYÖD	18	9,6
Medikal Abortus+ Revizyon Küretaj	9	4,8
Maternal hastalık	44	23,4
Yok	13	29,5
Diabetes Mellitus	8	18,2
Tiroid Beziyle İlgili Hastalıklar	5	11,4
Epilepsi	1	2,3
Enfeksiyon	8	18,2
Kardiyovasküler Hastalık	3	6,8
Koagülopati	4	9,1
Kötü Obstetrik Öykü	2	4,5
GÜS ile ilgili Hastalık	1	2,3
Servikal Serklajı mevcut anne	2	4,5
Preeklampsi	4	9,1
Cinsiyet		
Erkek	119	63,3
Kız	69	36,7

Tablo 16. Uyum oranlarına ilişkin bulgular

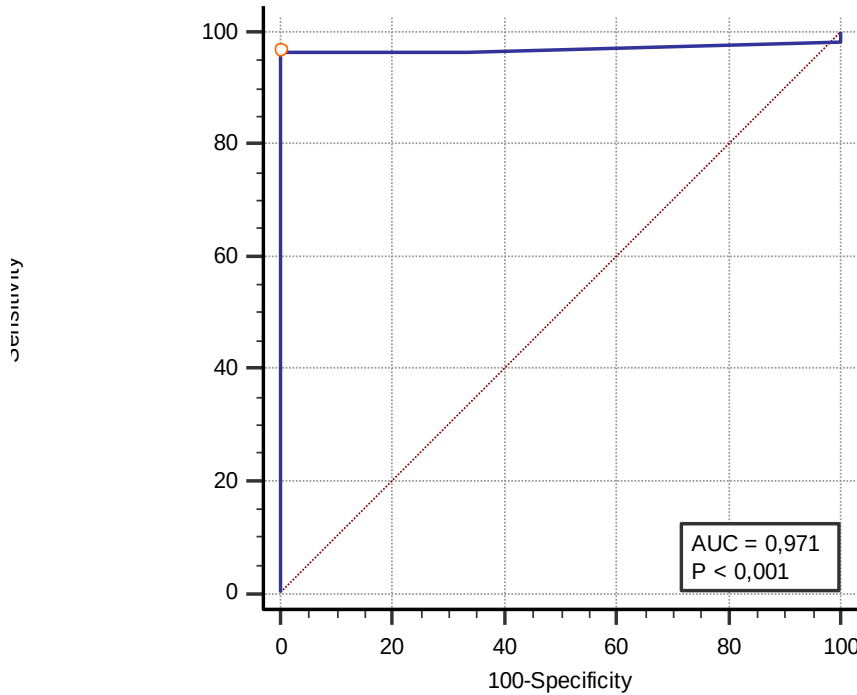
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Uyum oranlarımız		
Uyum yok	21	11,5
Uyum var	153	82,3
Kısmi uyum var	12	6,5

Ele aldığımız hasta grubunda 47 annenin yani %25 oranında annelerin ilk gebeliği olduğu izlenmiş olup, doğum şekli açısından 66 hasta vajinal yoldan doğum yani %35.1 oranında, 95 hastamız sezaryen ile doğum yapmış olup oran olarak %50,5 oranında izledik. 27 hastamızda yaşamla bağdaşmadığı öngörülen kardiyak anomaliler yaşamla bağdaşmadığı prenatal tanı ile izlenmiş olup terminasyon yapılmıştır, bu hastalardan 18'i mevcut kiniğimizde prenatal dönem incelemelerinde en çok konotrunkal anomaliler görülmüş olup bu anomalileri takiben ikinci olarak septal defekt anomalisi en sık görülen malformasyonlardır. Postnatal dönemdeki takiplere bakacak olursak da yine konotrunkal anomaliler 1. sıradadır. 159 canlı doğumdaki 16 hastamızda yani %10.1 oranında ailede anne baba ya da kardeşte olmasını standart koştığımız kıstasta KKH öyküsü bulunmakta. Uyum oranınız %88,8 olsa da yanlış pozitif olarak saptadığımız dört hastamız mevcut. Bu hastalardan ikisi sağ kalp ile ilgili

malformasyonu diğer ikisi sol kalp malformasyonu ile ilişkili oldukları prenatal dönemde öngörülmüş olup postnatal dönemdeki EKO ile bakıda kardiyak defekt izlenmemiştir.

Kappa uyumluluk değerleri referans aralıkları; <0 'şansa bağlı olabilecek uyumdan daha kötü uyum', 0,01-0,20 'önemsiz düzeyde', 0,21-0,40 'zayıf düzeyde uyum', 0,41-0,60 'orta düzeyde uyum', 0,61-0,80 'yüksek düzeyde uyum', 0,81-1,00 'çok yüksek düzeyde uyum' olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (Landis ve Koch, 1977). Bu bağlamda çalışmaya dahil edilen 188 hastanın prenatal tanı bulguları ile postnatal tanı bulgularının uyumun yüksek düzeyde bir uyum olduğu gözlemlendi (κ : 0,863).

Çalışmada hastaların prenatal tanı bulguları ile post tanı bulguları arasındaki tanısal test performansı Roc Curve testi ile Şekil 1'de incelendi. Yapılan incelemeye göre pre tanı ile post tanı bulguları arasında % 96,55 duyarlılık, % 100,0 özgüllük bulguları tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 10).



Şekil 10. Pre tanı ile post tanı bulguları arasındaki tanısal test performansı

Tablo 17’de çalışmaya dahil edilen 188 hastadan elde edilen parametreler ile mortalite gelişimi arasındaki farklılıklar incelendi.

Mortalite gelişen hastalarda kromozomal anomali oranı daha yüksek idi ($p<0,001$).

Maternal ilaç kullanım oranı mortalite gelişen hastalarda daha düşük bulundu ($p=0,039$).

Mortalite gelişen hastalarda terminasyon oranı daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Mortalite gelişen hastalarda doğum şekli sezaryen olma oranı daha yüksek idi ($p=0,002$).

Mortalite gelişen hastalarda, yaşayan hastalara göre doğum haftası, 1. dk Apgar, 5. dk Apgar, yoğun bakımda kalma süresi ve doğum ağırlık oranlarının daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,009$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tablo 17’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı.

Tablo 17. Tüm hastalara ilişkin parametreler ile mortalite bulguları arasındaki farklılıklar (n=188)

	Mortalite Var (n=104) n(%)	Mortalite Yok (n=84) n(%)	p[†]
Eşlik eden anomali	43 (41,3)	30 (35,7)	0,431
Gastrointestinal Sistem	4 (9,3)	3 (10)	0,921
Santral sistem	6 (14)	5 (16,7)	0,750
Garito üriner sistem	9 (20,9)	1 (3,3)	0,031*
Kraniofarengeal anomaliler	5 (11,6)	2 (6,7)	0,479
Anomali diğer	16 (37,2)	17 (56,7)	0,100
İskelet sistemi bozukluklar	1 (2,3)	4 (13,3)	0,067
Girişimsel	21 (20,2)	17 (20,2)	0,994
Kromozomal Anomali			
Analizi kabul etmeyen	72 (69,2)	78 (92,9)	<0,001**
Analizi kabul eden	32 (30,8)	6 (7,1)	
K. Anomali analizi kabul eden (n=38)			
Normal	28 (87,5)	-	<0,001**
DiGeorge Sendromu	-	3 (50)	
Triploidi	1 (3,1)	-	
Jarcho-Levin Sendromu	1 (3,1)	2 (33,3)	
Trizomi 21	2 (6,3)	-	
Trizomi 18	-	1 (16,7)	
Maternal ilaç kullanımı	10 (9,6)	17 (20,2)	0,039*
Terminasyon	26 (25)	3 (3,6)	<0,001**
Kardiyak anomalli çocuk öyküsü	7 (6,7)	9 (10,7)	0,330
Gravida			
Nullipar	30 (28,8)	17 (20,2)	0,175
Multipar	74 (71,2)	67 (79,8)	

Tablo 17'nin devamı

Doğum şekli			
VYD	33 (30,8)	32 (38,1)	0,002**
Sezaryen	46 (43,0)	49 (58,3)	
VYÖD	19 (17,8)	-	
Medikal Abortus+ Revizyon Küretaj	9 (8,4)	-	
Akrabalık	28 (26,9)	14 (16,7)	0,093
Maternal hastalık	19 (18,3)	25 (29,8)	0,064
Cinsiyet			
Erkek	64 (61,5)	55 (65,5)	0,578
Kız	40 (38,5)	29 (34,5)	
Acil operasyon			
Yok	72 (69,2)	57 (67,9)	0,840
Opere olan	32 (30,8)	27 (32,1)	
Post natal medikal ihtiyacı			
Tedavi alan	57 (54,8)	54 (64,3)	0,189
Tedavi almayan	47 (45,2)	30 (35,7)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p[‡]
Teşhis haftası	26,3±7,0	26,7±7,5	0,651
Doğum haftası	34,4±7,1	37,3±4,9	0,009**
1. dk Apgar	4,51±3,1	6,79±2,0	<0,001**
5. dk Apgar	5,61±3,6	8,11±2,0	<0,001**
Yoğun bakımda kalma süresi	11,0±18,2	18,6±19,9	<0,001**
Ağırlık	2268,0±1145,2	2903,4±741,9	<0,001**
Maternal yaş	28,6±6,3	30,2±6,3	0,053

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Tablo 18'de çalışmada canlı doğumu gerçekleştiren 159 hastadan elde edilen parametreler ile mortalite gelişimi arasındaki farklılıklar incelendi.

Mortalite gelişen hastalarda kromozomal anomali analizinin uygulanma oranı daha yüksek idi ($p<0,001$).

Akrabalık oranı mortalite gelişen hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,028$).

Postnatal medikal ihtiyacı mortalite gelişen hastalarda daha düşük bulundu ($p=0,014$).

Mortalite gelişen hastalarda 1. dk Apgar, 5. dk Apgar ve yoğun bakımda kalma sürelerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,005$).

Tablo 18'de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı.

Tablo 18. Canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde neonatal dönem parametreleri ile mortalite grupları arasında farklılıklar (n=159)

	Mortalite Var (n=78) n(%)	Mortalite Yok (n=81) n(%)	P
Eşlik eden anomali	33 (42,3)	28 (34,6)	0,316
Santral sistem	6 (18,2)	5 (17,9)	0,974
Garito üriner sistem	5 (15,2)	1 (3,6)	0,130
Kraniofarengeal anomaliler	4 (12,1)	2 (7,1)	0,515
Anomali diğer	12 (36,4)	16 (57,1)	0,105
İskelet sistemi bozukluklar	1 (3,0)	4 (14,3)	0,110
Girişimsel	12 (15,4)	15 (18,5)	0,599
Kromozomal Anomali			
Analizi kabul etmeyen	51 (65,4)	77 (95,1)	<0,001**
Analizi kabul eden	27 (34,6)	4 (4,9)	
K. Anomali analizi kabul eden (n=38)			
Normal	23 (85,2)	-	<0,001**
DiGeorge Sendromu	-	3 (75)	
Triploidi	-	-	
Jarcho-Levin Sendromu	1 (3,7)	-	
Trizomi 21	1 (3,7)	1 (25)	
Trizomi 18	2 (7,4)	-	
Maternal ilaç kullanımı	9 (11,5)	16 (19,8)	0,155
Kardiyak anomali çocuk öyküsü	4 (5,1)	9 (11,1)	0,169
Gravida			
Nullipar	19 (24,4)	16 (19,8)	0,483
Multipar	59 (75,6)	65 (80,2)	
Doğum şekli			
VYD	29 (37,2)	32 (39,5)	0,118
Sezaryen	44 (56,4)	49 (60,5)	
VYÖD	5 (6,4)	-	
Akrabalık	24 (30,8)	13 (16)	0,028*
Maternal hastalık	16 (20,5)	24 (29,6)	0,185
Cinsiyet			
Erkek	49 (62,8)	53 (65,4)	0,731
Kız	29 (37,2)	28 (34,6)	
Acil operasyon			
Opere olmayan	49 (62,8)	54 (66,7)	0,612
Opere olan	29 (37,2)	27 (33,3)	
Post natal medikal ihtiyacı			
Tedavi alan	34 (43,6)	51 (63)	0,014*
Tedavi almayan	44 (56,4)	30 (37)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p
Teşhis haftası	28,0±7,1	27,1±7,3	0,469
Doğum haftası	37,5±3,5	38,1±2,8	0,325
1. dk Apgar	5,70±2,3	7,04±1,6	<0,001**
5. dk Apgar	7,09±2,4	8,41±1,3	<0,001**
Yoğun bakımda kalma süresi	13,8±19,2	19,2±19,9	0,005**
Ağırlık	2730,7±777,2	2963,6±638,3	0,085
Maternal yaş	28,8±6,4	30,2±6,4	0,148

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

Konjenital anomaliler arasında en büyük orana, hasta sayısına ulaşan en sık anomali konjenital kardiyak anomalilerdir. Mortal seyredebilir veya yaşamla bağdaşan anomalilerde yaşam kalitesini bozabilir. İntrauterin dönemde veya neonatal dönemde müdahale gerekebilir ve bu hasta fetuslara acil müdahale gerekebilir. Bu nedenle stratejik açıdan doğru yaklaşım, en aza indirgenmiş vakit kaybı adına mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik başarı sağlar. Son zamanlarda teknolojinin ilerlemesi ile bu ilerlemenin sağlık alanına da yansımaları ve katkıları pozitif yönde olmuştur. Özellikle son iki dekat içerisinde intrauterin fetal dönemi de anlamak adına perinatoloji bilim dalında günden güne yol alınmaktadır. Gebelik takibinde rutin olarak anatomik tarama önerilmektedir ve her gebeye rutin olarak kalp açısından kalp odacık sayısı ve yerleşimleri, kalbin bulunduğu anatomik konum ve büyük damarların yerleşimleri, kalbin yapısı ve damarlarla ilişkisi bakılır. Genelde rutin taramada çok sayıda hasta saptanır.

Yaşamla bağdaşan KKH'lı bebeklerin tüm doğumlar arasındaki oran yüzde olarak yaklaşık. %0,8'dir.⁵⁶ Tüm gebe kalanların yüzdesine bakacak olursak sahip olduğu pay daha geniştir. Bu farkın nedeni bazı KKH'ların klinik seyri ağır ve mortal seyreder ve henüz intrauterin dönemde fetal kayıp yaşanır ya da perinatolojide yapılan taramalar sayesinde henüz doğum olmadan mevcut anomalinin yaşamla bağdaşmayacağı ya da mevcut hastalığın kliniğinin agresif seyredeği bilinir ve aileye terminasyon seçeneği sunulur ya da intrauterin dönemde ölü fetüs kliniğiyle hastalar kliniğimize başvurabilir. Yaşamla bağdaşmayacak kardiyak anomalinin erken tanınması maternal iyilik hali açısından ruhsal ve bedeni yönden daha anlamlıdır. İnsidans açısından bakacak olursak her 1000 canlı doğumda 8 ancak ölü doğumlar içinde sahip olduğu yüzdesi %3-4, spontan abortuslarda %10-25, prematüre yenidoğanlarda %2 daha yüksektir.^{4,30,62} Çalışmamız toplumdaki konjenital kalp hastalıklarının sıklığının yüzdesini gösterememektedir; bunun nedeni çalışma popülasyonumuz prenatal ve neonatal dönemi içerdiği için ancak fetal dönemde saptanabilen anomalileri ele almamız kaynaklıdır.

Çalışmamızda fetusların cinsiyetlerini parametrelerimizden biri olarak aldık 188 hasta grubumuzdan 119'u (%63.3) erkek, 69'u (%36.7) kız olarak saptanmıştır. Bu

zamana kadar yapılan çalışmaların ışığında cinsiyet ve kardiyak anomaliler arasında anlamlı bir bağlantı literatürde izlenmemiştir. Ancak yapılan çalışmalarda da Shikay ve arkadaşlarının⁶³ çalışmasında 193 erkek (%66) ve 100 kız (%34), Dorfman ve arkadaşlarının⁴⁸ çalışmasında 103 erkek (%54,2), 86 kız (%45,3) ve bir (%0,5) cinsiyeti bilinmeyen (ambigus genitalya), Abqaar ve ark.'larının ile Hussain ve ark.'ninkine benzer şekilde erkek /kız oranı 1,9:1 olarak bulunmuştur³⁰ ve Kumar ve arkadaşlar⁵ oranı sırasıyla 2,08:1 ve 1,78:1 olarak buldu. Buna karşılık Amro⁶⁴ ve Khan ve ark.²⁵ pek fazla cinsiyet eşitsizliği bulamadık. Hacettepe Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı'nda Dr. G. Y. Kara'nın 2021 yılında yatığı tez savunmasında da 210 hastanın 112'si erkek, 98'i kız olarak saptanmıştır.⁶⁵

Teşhis için genel kabul edilen ideal zaman 18-22. haftalar arasındır. İntrauterin dönemde birinci trimester içinde bile transvajinal ya da transabdominal yöntem kullanılarak fetal kardiyak inceleme yapılabilir. Ultrasonografi için bazı kısıtlayıcı faktörler mevcut olabilir bu da tanı koymamızı güçleştirebilir; bu faktörler arasında maternal obezite fetusun uygun olmayan pozisyonu sıklıkla gördüğümüz nedenler arasındadır ayrıca çoğul gebelikler annenin hareket kısıtlılığı yapan hastalığının mevcut olması, zaman kısıtlılığı, uygun olmayan ve teknolojik açıdan yetersiz ultrasonografi bu nedenler arasındadır. Çalışmamızda en erken tanı konulması 13 haftalık fetusta izlenmiştir ve ortalama olarak yaptığımız fetal TTE için haftalarımız 28 ± 7.13 gestasyonel haftasında yapılmıştır. En erken tanı koyduğumuz KKH 13. gestasyonel haftada saptanan hipoplastik sol kalp sendromudur. Merkezimizin yaklaşımı KKH için risk taşıma özelliğine göre 18-22. haftada EKO yapılmasıdır.

Kliniğimizde yapılan bu araştırmada ön planda gördüğümüz anomali kontrunkal anomalilerdir. Bunu sağ kalp anomalileri izler. Abqari⁶⁶ ve arkadaşlarının çalışmasında en sık septal defekt izlenmiş olup siyanotik kalp hastalıkları arasında ise en sık konotrunkal anomalilerden olan TOF'u izlediğini belirtmektedir. Lee B.⁶⁷ Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık septal anomaliler ön planda izlenmiştir. Ve toplumda sıklıkla biküspit aortanın bulunduğunu ve gördüğümüz takdirde genetik araştırma yapılması gerek olduğu belirtilmekte. Debora H⁶⁸ ve ark.larının izole kardiyak anomalilerde de ön planda septal defekt daha ön planda izlenmiş. Best ve ark.'larının sunduğu KKH'ı mevcut 5070 hasta grubunda saptadığı anomaliler; VSD (n=2182, yüzdesi=%43), pulmoner stenoz (n=428, yüzdesi=%8,4), ASD (n=422, yüzdesi=%8,3),

TOF (n=271, yüzdesi=%5,3), AVSD (n=264, yüzdesi=%5,2) ve aort koarktasyonu (n=258,yüzdesi=%5) sık saptanan kardiyak malformasyonlardan olmuştur.⁶⁹ Xia ve ark.'larının yaptığı çalışmada intrauterin dönemdeki EKO ile 110 fetüsa intrauterin dönem içinde KKH izlenmiş olup ön plandaki KKH'lar TOF (n=16, %14,5), BAT (n=14, %12,7), VSD (n=13, %11,5), aort koarktasyonu (AoK) (n=11, %10) ve ÇÇRV (n=10, %9) olduğu saptanmıştır.^{70,69}

Kliniğimizdeki araştırmada en sık eşlik eden anomali genitoüriner sistemdir bunu kraniofasiyal anomaliler izlemektedir. Debora H⁶⁸ ve arkadaşları farklı bir açıdan yaklaşmıştır. KKH lara eşlik eden ek durumlara bakarak hangi kardiyak anomalileri ön planda düşünmemiz gerektiği üzere bütüncül bir yaklaşım vizyonu ile araştırma yapıldı. Laringotrakeal anomalilerde VSD, endokardiyal yastık defekti, çift çıkış ile ilişkili sağ ventrikül, TOF, pulmoner atrezi. Hipospadias/epispadias gördüğümüzde VSD, pulmoner stenoz; renal displazide TOF, pulmoner stenoz izlenir. Heterotaksi/ situs inversus anomalisine truncus arterious eşlik eder. Hacettepe Üniversitesi'nde G. Y. Kara'nın tez savunmasındaki 210 KKH'a sahip bebeklerde en sık eşlik eden anomali GÜS'tür bunu SSS anomalileri takip etmektedir.⁶⁵

Araştırmamızda kesin tanı işlemi adına örnekleme sayımız toplumumuzun gebeliğe görüş açısından dolayı azdır. %4 hastaya invaziv işlem yapılmıştır. Yaptığımız örneklemelerde daha çok amniyosentez ön planda izlenmekte olup 22q11del. mikrodelsiyonuyla izlediğimiz DiGeorge izlenmiştir.

Çalışmamızda 20-30 yaş arası ve 30 yaş üstü anne yaş gruplarında, 20 yaş altı gruba göre çocuklarında KKH görülme riskinin daha fazla olduğunu bulduk. Anne yaşı 20'nin altında olan grupla karşılaştırıldığında, Abqari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu şekilde olup Miller⁷¹ ve ark.'nın yaptığı çalışma 35 yaşın üzerindeki ileri anne yaşının KKH prevalansındaki artışla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. İleri anne yaşı, yüksek KKH insidansına sahip olan Down sendromuyla ilişkili çeşitli genetik anormalliklerle ilişkilidir.

Çalışmamızdaki hasta grubunda kesin tanı için invaziv işlemi kabul eden hasta sayısı 37 olup 9 hastamızda (%24) kromozomal anomali saptanmıştır. Kore' de J ung min. ve arkadaşlarının⁷² yaptığı bir çalışmada 791 kişilik hasta ekibinde izole KKH ve ekstrakardiyal anomalili hasta ekipler üzerinde çalışıldı. 182 hastaya amniyosentez yapılmış olup 21 hastada(% 11,5) kromozomal anomali saptanmıştır. Bu 791 kişilik

hasta grubunda 627 (%79,3) hastada izole KKH'ı mevcut izlendi ve bu hasta ekibinden 299 hasta canlı doğdu.

Elshazari ve ark.'larının⁷³ yaptığı çalışmada toplam 141 bebek ele almışlardır. Ele aldığı popülasyonda erkek egemenliği izlenmekte olup, bazıları 35. gebelik haftasında (%1,4) erken doğmuştur. Toplamda %11,3'ü dismorfikti (n = 16) (Down sendromu, Noonan sendromu ve diğerleri). Toplamda %9'unun (n = 9) daha önce dışlama kriterlerinde belirtilen ve doğum ağırlığını pozitif yönde katkı sağlayan etkenleri vardı. Çok az kişinin ailesinde KKH öyküsü pozitif (%0,7). Örneklerin ortalama doğum ağırlığı 2,59 kg olup, %31,9'u düşük veya çok düşük doğum ağırlığına sahiptir. Vakaların tümü düşük doğum ağırlığına sahipti ve %50'si çok düşük doğum ağırlığına sahipti.⁷³ D. L. Levin ve ark.'ları⁷⁴ konjenital kalp hastalığı olan 37 bebekten 21'i gebelik yaşına uygun kilodaydı ve 16'sı gebelik yaşına göre küçüktü. S. A. Lopes ve ark.'ları Brezilya'da 52 KKH'lı bebek ile yaptığı çalışmada KKH'lı yeni doğan bebekler arasında ölüm riski, düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler arasında iki kat daha yüksekti ve yaşamın ilk dakikasında Apgar < 7. KKH dışında bazı komorbiditelerin varlığı mortalite sonuçlarıyla ilişkili olduğu izlenmiş olup, riski neredeyse üç kat artırdı. Yenidoğanda yatış sürelerinin ortalaması 75 gün izlenmiş olup bu süre zarfına %25 hastasının ulaşamadığı izlenmiştir.⁷⁵ Bizim çalışmamızda yenidoğanların ağırlıkları değişmekte olup kardiyak anomaliden ötürü miad süreyi dolduramayan hasta grubumuz da mevcut olup en yüksek ağırlık 3885 gr en az 685 gr olup ortalama 2985 gr olarak izlenmiştir. Araştırmamızda mortalite gelişen hastalarda, yaşayan hastalara göre doğum haftası, 1. dk Apgar, 5. dk Apgar, yoğun bakımda kalma süresi ve doğum ağırlık oranlarının daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0,009; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001). İlk dakikada düşük Apgar skorunun bulunması, bazı kardiyak defektlerin intrauterin dönemde aktif olabileceğini, fetusa yeterli besin ve oksijen sağlanmasını tedarik edecek kan akışını bozarak morbidite ve mortaliteyi etkileyebileceğini bilmek önemlidir ve böylelikle yeterli prenatal tanı ve takibin önemi unutulmamalıdır. Brezilya'daki çalışmalar, doğum öncesi ve/veya doğum sırasında tanıya erişimin düşük olmasının, KKH tedavisini oldukça zorlaştırdığını ve bunun da doğumda daha kötü bir klinik duruma yol açtığını zaten göstermiştir.⁷⁵

KKH'lı yaklaşık 4 bebekten 1'inde kritik bir KKH vardır. Kritik KKH'lı bebekler genellikle yaşamlarının ilk yılında ameliyata veya başka prosedürlere ihtiyaç duyarlar.⁷⁶

Çalışma grubumuzda neonatal dönemde %31,4 hastaya (n=59) operasyon yapılmıştır, medikal desteğe ihtiyacı olan % 59'luk hasta kesimi (n=111) kayda geçilmiştir. Mortalite izlediğimiz hasta grubumuzda APGAR skorlarımızın ve hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu izlenmektedir.

İlerleyen teknoloji ve antenatalde teşhis uyumumuzla mortalite ve morbidite oranın düşürmemiz ilerisi için konjenital kalp hastalıklı bireyleri topluma kazandıracak olup doğuştan kalp hastalığı olan ailelerin danışmanlığını üstlenecek kişiler nesilden nesile açısından uyarıların vurgulanması gerekmektedir ve ilerleyen zamanda bu alanın da daha çok aydınlatılması gerekmektedir. Spesifik konjenital kalp lezyonunun ne olduğunu ve aile soy ağacının ne getireceğini aydınlatmak gerekir. KKH'nın genetik geçiş açısından ebeveynde mevcudiyeti ile kardeşte KKH mevcut olması kıyaslanırsa ebeveynde KKH mevcut ise fetusta KKH'a sahip olma potansiyeli daha yüksektir. Araştırmalarda KKH mevcut olmayan ebeveynleri olan KKH' a sahip çocuğun kardeşinde KKH izlenme riski %2 ile %6 aralığında izlenmiştir. KKH' a sahip kardeş sayısı arttıkça fetusta KKH izlenme olasılığı yükselmektedir.⁷⁷ Hanna ve ark'larının kardeşler için KKH tekrar izlenme olasılığı %3,1 ayrıca KKH izlenmese dahi diğer sistem anomalilerinin görülme olasılığında yükselme mevcut izlenmiştir. Kliniği ağır seyreden KKH türlerinde kardeşte görülme olasılığı artar.^{78,79} Kardeşlerde tekrarlayan kalp malformasyonlarında aralarında farklılık gösterebilir ki bu da akla bir teoriyi getirmektedir; kardeşler arası değişik türevde KKH izlenmesi KKH'nin altta yatan etkenleri arasında multifaktöriyel bir etkileşim mevcudiyetini düşündürmektedir.⁸⁰ Çalışmamızda ailesinde KKH öyküsü mevcut hasta oranımız %10.1'dir. Audrey H. Nora ve ark.'larının⁵² yaptığı bir derlemede Zettergevis ve ark.ları, Taussig ve ark.'ları, McNamara ve ark.larının⁸¹ yaptığı çalışmaların neticesinde tekrarlama riski %2-4 aralığındadır ve kardeşlerde tekrarlama modelini takip eder, yani konjenital kalp lezyonu ne kadar yaygınsa, tekrarlama sıklığı da o kadar yüksektir.⁸² Ancak, eğer bir kişi multifaktöriyel kalıtımı olan ailelerle Mendelian mirası olan aileleri tekrarlama riskiyle karşı karşıya getirirse, anlamsız rakamlar ortaya çıkar. Mendel bozukluğu olan nadir hastaların, kalp lezyonunun da bir parçası olduğu sendrom tarafından tanınması ve riskin uygun şekilde uygulanması umulmaktadır. Genel bir kural olarak, tek mutant gen tarafından üretilen kalp kusurları bir sendromun parçasıdır.

Çalışmada en sık eşlik eden anomalinin GÜS ve bunu takiben ikinci sırada kraniyofasiyal anomaliler gelmekte olduğu izlendi. Mortalite izlediğimiz hastaların (n=78) %42,3'ünde (n=33) ek anomali izledik. Deborah ve ark.'ları⁶⁸ anomalilerden yola çıkarak kardiyak probleme yönelmiş olup

- Hipospadias/epispadias = VSD, pulmoner stenoz
- Renal displazi= TOF, pulmoner stenoz
- Laringotrakeal anomaliler = VSD, endokardial yastık defekti. Genetik sendromlar da genelde KKH ön planda da endokardiyal yastık defekti ile ilişkilidir. Kraniyofasiyal anomaliler respiratuar sistem ile GÜS malformasyonları KKH ile ilişkilidir.

Hamilelikten önce diyabeti olan kadınların, diyabeti olmayan kadınlara kıyasla KKH'den etkilenen bir gebelik geçirme olasılığı yaklaşık 4 kat daha fazla izlenmiştir.⁸³ Araştırmacılar, her yıl ortaya çıkan KKH'lerin yaklaşık %8'inin, hamilelik öncesinde ve hamileliğin erken döneminde iyi kontrol edilmeyen diyabetten kaynaklandığını tahmin ediyor. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl KKH ile doğan bebeklerin sayısına dayalı olarak bu tahmin, her yıl KKH'si annelerinin diyabetinin bir sonucu olan yaklaşık 2.670 bebeği yansıtmaktadır. Hamilelik öncesi ve hamileliğin erken dönemindeki diyabet, bazı KKH riskini diğerlerinden daha fazla artırdı. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bebekler arasındaki AVSD neredeyse %24'ü muhtemelen hamilelik öncesi ve hamileliğin erken döneminde kontrol edilemeyen diyabetle ilişkiliydi. Öte yandan aort koarktasyonu yaklaşık %8'i gebelik öncesinde ve erken dönemde diyabetle ilişkili olduğu yapılan çalışmalar sonucu düşünülmektedir.⁸³ Kabul edilen genel yargı diyabetik annelerin canlı doğan bebeklerinde topluma nazaran daha yüksek oranlarda (% 3-6) KKH görülür.⁸⁴ Merkezimize başvuran 10 diyabetik anne, tüm hastaların % 5.3'ünü oluşturmakta idi. Çalışmamızda annede diyabet grubuna dahil ettiğimiz gestasyonel diyabetli gebeliklerde fetal KKH riskinin artmadığı bilinmektedir. Gebelik öncesi diyabeti mevcut olan annelerin bebeklerinde fetal KKH oranının yüksek saptamayışımızın nedeni gestasyonel diyabetli annelerin de aynı grupta sayılması olabilir ve hasta sayımızın yetersizliği kısıtlayıcı olmuştur.

Hasta grubumuz içindeki gebelik takibinde kullanılan ilaçlardan ön planda izlediğimiz enoksaparin sodyumdur ve gebelik kategorisi açısından B grubu içerisinde bulunmakta; intrauterin dönemde fetusun enoksaparine maruz kalması durumunda

malformasyon riskinin yükselmesine yönelik kanıtlanmış bilgi ve çalışma çok bulunmamaktadır.⁸⁵ Göze çarpan bir çalışma izlenmektedir; Dolk ve ark'larının yayınladığı çalışmada maternal koagülopatisi mevcut ve intrauterin enoksaparin maruziyeti mevcut fetusta normal popülasyona göre üç kat yüksek KKH görülme olasılığı izlenmiştir.⁸⁶

V. Giorgione ve ark.'larının 2017 yılında 3 vaka kontrol grubu ve 8 kohort çalışma grubundan 25.856 in-vitro fertilizasyon(IVF) ile mevcut gebelik ile 287.995 spontan gebe grubu araştırılarak yaptığı metaanalizde; IVF ile gebeliği mevcut hasta popülasyonunda %1,3 (n=337), spontan gebe kalımlarda %0,68 (n=1952) oranında KKH mevcut fetüs tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlı görülmüştür.⁸⁷ Galdini ve ark.'larının 2011 ve 2020 yılları arasında yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gebe kalan 296'ı ikiz 1242 tekil olacak şekilde toplamda 1511 gebelik ele alınan bu popülasyonda 29 fetusta KKH saptanmıştır. 1511 gebelik YÜT açısından 547'i in vitro fertilizasyon, 773' ü intra-stoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile 191 gebelik de oosit donasyonu ile elde edilmiştir. Genel ele alınan YÜT popülasyonunda KKH riski %1,92 (29/1511) oranında izlenmiş olup; %44,8'inde (n=13) IVF ile, %27,6'ında biri ikiz 8 hastada ICSI ile gebelik sağlanmıştır. YÜT gebeliklerde izlenen KKH'larda ön planda majör kardiyak anomaliler ön planda izlenmiş olup 29 hastanın 22 'inde majör kardiyak anomali izlenmiştir.⁸⁸ Ancak YÜT gebeliklerinde fetal ekokardiyografi yapmanın klinik faydası konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Yalnızca Amerikan Kalp Birliği (AHA) kılavuzları, fetal ekokardiyografi için anne endikasyonları arasında IVF/ICSI anlayışını içermektedir ve canlı doğumlar arasında mutlak riskin %1,1-3,3 olduğunu tahmin eden IIa/A öneri sınıfı/kanıt düzeyine sahiptir.⁷⁷ Çalışmamız retrospektif olmasından ötür YÜT/spontan gebelik açısından bilgiye detaylı ulaşamamış olmasından dolayı ele alınamamıştır. Ancak gelişen teknolojik gelişim ile YÜT kullanımı armaktadır ve KKH ile ilişkisi açısından dikkat çeken parametreler mevcuttur.

2007 ile 2013 yılları arasında yürütülen ve yaklaşık 27 milyon ABD doğumunu kapsayan bu gözlemsel çalışmada, zorunlu bir tarama politikasının eyalet tarafından benimsenmesi, bu tür politikaların olmadığı eyaletlerle karşılaştırıldığında kritik konjenital kalp hastalığına bağlı ölüm oranında %33,4'lük istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁶ Bu çalışma ışığında Amerika'da yapılan diğer bir çalışmada yaşamın ilk 27 günü içindeki tüm ölümlerin %4,2'si doğuştan kalp

kusurundan kaynaklanıyordu, detaylı organ taraması zorunlu olmayan eyaletlerle karşılaştırıldığında zorunlu tarama politikaları olan sekiz eyalette KKH'dan kaynaklanan bebek ölümlerinde %33 ve diğer veya belirtilmemiş kardiyak nedenlerden kaynaklanan bebek ölümlerinde %21'lik bir düşüş gözlemlendi. Amerika'da ülke çapında uygulanan zorunlu tarama politikalarının her yıl yaklaşık 120 bebeği kurtaracağı öngörülmüyor.⁸⁹

2003-2006 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada 11.383.665 canlı doğum içeriyordu. Genel olarak, 54.008 neonatal ölümün 2.256'sında (%4,2) altta yatan neden olarak belirtilen KKH' ı vardı; bunlar arasında beyaz annelerin 33.205 bebeğinin 1.777'si (%5,4) ve siyah annelerin 20.803 bebeğinin 479'u (%2,3) yer alıyor. KKH nedenli ölümler, doğum kusurlarına atfedilebilen tüm neonatal ölümlerin %24,5'ini oluştuyordu. Konjenital kalp kusurlarına atfedilebilen neonatal ölüm oranı 10.000 canlı doğumda 2,0 idi. Hipoplastik sol kalp sendromu, beyaz (480 [%27]) ve siyah (126 [%26]) annelerin bebeklerinde KKH nedeni ile neonatal ölümün en sık nedeni olarak izlenmiştir.⁹⁰ Bizim çalışmamızda 159 canlı KKH sahip yenidoğanların %54,1 (n= 86)'i neonatal dönemde takip ve tedavi sırasında vefat ettiği izlenmiş olup öncelikle ölüm nedenlerinde kompleks yapıda KKH izlenmiş olup ön planda sağ kalp malformasyonu nedeni izlenmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan KKH'lı bebeklerden %59'u medikal tedavi almış olup; en fazla yatış süresi 140 gün en az yatış süresi 1 gündür ve ortalama yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri 11 gün olarak izlenmiştir. Canlı doğan KKH'lı bebeklerden operasyon gerekenlerin sayısı %31,4 (n= 59) olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda uyum oranımız %88,8 olup %11,2 uyumsuz izlenmiştir. Çalışmamızda prenatal ve postnatal tanılar arası %96,55 duyarlılık, %100 özgüllüğümüz mevcut izlendi. Özkutlu⁹¹ ve ark.'larının yaptığı çalışmada kardiyak anomaliler açısından prenatal ve postnatal kıyaslaması 2022 yılında yapılmış olup duyarlılık %93 özgüllük %100 olarak izlendi. Özbarlas ve arkadaşlarının⁹² merkezimizde yaptığı bir başka çalışmada EKO incelemenin duyarlılığı % 96, özgüllüğü % 99 olarak hesaplanmıştır. K. Peres Silva ve ark.'larının⁹³ çalışmada kullanıldıkları sınıflandırma göz önüne alındığında, olguların %77,6'sında fetüste prenatal ve postnatal KKH tanısı ile örtüşmüştür. Chakraborty ve ark.'larının⁹⁴ yaptığı prenatal ve postnatal kıyaslamada kompleks KKH prenatal- postnatal tanı uyum oranı

%80'in üzerindeydi. Dr. G.Y. Kara'nın tez savunmasında prenatal ve postnatal uyum açısından kappa uyum açısından 0,037 olarak izlenmiş. Hastanemiz pediatri bölümünde 2019 yılında Prof. Dr. N. Özbarlas danışmanlığında Dr. C. Miçoogulları'nın 2963 fetusta neonatal dönemde yapılan EKO'da prenatal ve postnatal KKH tanı uyumu açısından 2809 fetusta uyum izlenmiş olup yani %94,8 oranında uyum izlendi. Duyarlılık en yüksek %94,5 olarak önemli kardiyak defektlerde, en yüksek özgüllük ise %99 olarak minör KKH' larda saptanmıştır.⁹⁵

İlk trimesterde folik asit alımının KKH' larda koruyucu rol aldığı düşünülmekte. İlk trimesterde folik asit kullanan annelerin bebeklerinde KKH riski azalmıştır. Hem Macar randomize çalışması hem de Atlanta'da yürütülen toplum temelli çalışma benzer bir ilişki gösterdi; bu ilişkide, gebelik sırasında folik asit kullanan annelerin bebeklerinde KKH gelişme riskinin sırasıyla %60 ve %25 oranında azaldığı görüldü. Wondemagen ve ark.'larının⁹⁶ 37 adet birbirinde farklı çalışmanın meta-analizindeki bulgular ile hamileliğin hemen öncesinde ve erken döneminde folik asit takviyesi yoluyla çeşitli tipteki KKH riskinin %21 oranında azaltılabileceğini ortaya koymuştur. Maternal folik asit eksikliği, Down sendromlu ve atriyoventriküler septal defektli veya atriyal septal defektli bebeklerde daha sık olduğunu gözlemlemiştir. Prenatal dönemde ilk trimester dahi olacak şekilde 400 mcg folik asit desteği başlanması

İlk trimesterde KKH'lar ile ateşli hastalıklar arasında anlamlı ilişki mevcut olmasından dolayı immünizasyon regülasyonu önemlidir. Irak çalışması ve Shi ile ark.'larının çalışmada görülmüştür. Prenatal dönem önerileri olarak influenza ve rubella immünizasyonu ile ilgili takibe dikkat edip güncelleme yapılması eğer aşılama öncesinde yoksa gebelikten aşı olunmalı, annenin düzenli kullandığı ilaçların gebeliğe uygun olup olmadığının değerlendirilmesi ve gerekirse ilaç düzenlemesi yapılması amacıyla ilacın branş doktoruna başvurulması, ailede konjenital kalp hastalığı mevcut ise genetik danışmanlık alınması, anne eğer diyabetik ise kan şekeri regülasyonuna dikkat edilmesi meyve ve sebzeden zengin; et ve fazla şekerin sınırlandırıldığı bir diyet düzenlenmeli. Eğer sigara içimi mevcutsa kullanımı sonlandırılmalı ve etrafında içenlerden de uzak durulmalı.

Çalışmanın kısıtlı kalan alanlar bölümümüzde fetal ekokardiyografik inceleme yapılan hastalar düzenli takip olmayıp optimal teşhis haftasından sonra doğum öncesi, üçüncü trimesterde hastamize takip çizelgelerinin eksik olması ve azımsanmayacak bir

kısının dış merkezlerden ve şehir dışından yönlendirilmeleri ayrıca sosyoekonomik ve dini inanışlar nedenle kesin tanı adına girişimsel işlem ve allta yatan genetik aydınlatılamamıştır. Diğer bir kısıtlılığımızın nedeni annenin abdominal yağlanma miktarı, amniyon mayi miktarı, fetal pozisyonun uygunluğu sıkça rastladığımız parametrelerdir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Ocak 2016 ile Aralık 2021 arasında Çukrova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı polikliniklerinde fetal kardiyak anomali saptanan, doğumun hastanemizde yapıldığı ve neonatal dönemde hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak takip tedavisi olan 188 olgu konjenital kalp hastalıkları (KKH) tipleri, sınıflaması, prenatal ve postnatal tanı uyumu, antropometrik ölçümler, maternal hastalık ve ilaç kullanımı öyküleri, ailede KKH varlığı, eşlik eden anomaliler, işlevsel bozukluklar, girişimsel işlemler, eşlik eden genetik hastalıklar yönünden incelenmiştir ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Prenatalde fetal kardiyak anomali tespit edilen ve postnatal kardiyak değerlendirmesi yapılan 188 hastanın 4 hastada postnatalde kardiyak anomali izlenmemiş olup 188 hastanın KKH doğrulanmıştır.
2. KKH olarak yaklaşılan 188 hastanın 119'u (%63.3) erkek, 69'u (%36.7) kız olarak saptanmış olup cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık göstermemekle birlikte erkek hastaların daha çoğunlukta olduğu saptanmıştır.
3. Fetal dönemde saptanan kardiyak defektlerden en sık konotrunkal anomali (n=60, %32), ikinci olarak da sağ kalp defekti (n=47, %25) saptanmıştır.
4. Toplam hasta sayımız 188 olup 159 (%85,5) canlı doğum sayımız mevcuttur, 27 hastamıza 4'ü fetosit sonrası olacak şekilde terminasyon uygulanmıştır. 9 hasta küçük gebelik haftası nedeni ile abortus medikal tedavi ile indüklenip ardından revizyon küretaj yapılarak sonlandırılmıştır. 2 hastamıza miad gebelik haftasında VYÖD ile doğum yapılmıştır.
5. Prenatal KKH tanısı ile postnatal kardiyak bulguların uyumu karşılaştırıldığında uyum oranımız %88 olarak bulunmuştur ve uyumlu olarak değerlendirilmiştir. %96,55 oranında duyarlılık; %100 özgüllüğümüz istatistiksel olarak hesaplanmıştır.
6. Prenatal dönemde izole olarak KKH olarak ön tanı konulan 4 olgunun postnatal değerlendirmesinde normal/sağlam sağlıklı olarak izlendi. 39 (% 20,7) hasta ise birden fazla gruba ait kardiyak anomali içermesi nedeniyle kompleks kardiyak malformasyon içerdiği izlenmekte.

7. KKH saptanan canlı doğan bebeklerin gestasyonel haftaları sağlam sağlıklı bir gebeliğin optimal doğum zamanlaması ile karşılaştırıldığında KKH olan bebeklerin gestasyonel haftasının ortalama bir hafta daha küçük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,005$).
8. KKH bulunan bebeklerin bulunmayan bebeklere göre doğum vücut ağırlığı 2867 gr ($p<0,05$) ve güncel vücut ağırlığının ($p<0,05$) daha düşük olduğu genel olarak sağlam sağlıklı doğanlardan daha düşük ağırlığa sahip oldukları izlenmiştir. Neonatal mortalite ile korele izlenmiştir.
9. Canlı doğanlardan 108'ı yaşamla bağdaşmamış olup (%57.4), 80 yaşayan (%42.6) olarak izlenmiştir.
10. Kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların basit kardiyak malformasyonu olan hastalarinkine göre doğum vücut ağırlıkları ile güncel vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu saptanmıştır.
11. Kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların normal/normalin varyantı grubundaki olgulara göre güncel vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Neonatal dönemde kaybedilen hasta popülasyonunda düşük doğum ağırlığı, sağlam sağlıklı yenidoğanlara kıyasla anlamlı bulunmuştur.
12. Normal/normalin varyantı grubundaki olguların her birinin doğum vücut ağırlığı ve gelişimleri normal sınırlarda izlendi.
13. Prenatal dönemde kullanılan ilaçlar ile bebekteki KKH arasında ilişki olup olmadığı gözlem gruplarında sayıların istatistiksel açıdan yetersiz olması nedeniyle değerlendirilememiştir.
14. Gözlem gruplarındaki bilgilere net ulaşamadığımız ve verilerin yetersiz olması nedeniyle kardiyak malformasyon ve gebelikte geçirilen enfeksiyonlar arasında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
15. Pregestasyonel diyabeti olan annenin kompleks kardiyak malformasyonu olan bebeği olduğu, gestasyonel diyabeti olan annelerin basit kardiyak malformasyonu olan bebeklerinin olduğu saptanarak pregestasyonel diyabetin daha ağır kardiyak malformasyonlar açısından risk oluşturabileceği düşünülmüştür.

16. Çalışmamızda maternal hastalık ve KKH arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamış olup; bunun ön plandaki nedeninin gözlem sayısının yetersiz olması maternal kronik hastalıklar ile KKH arasındaki ilişkiyi değerlendirme açısından yetersiz olduğu düşünülmektedir.
17. Literatür verilerine uygun olarak akraba ilişkisi olan ebeveynler arasında KKH tekrarlama riskinin daha fazla olduğu düşünülmekte olmasından dolayı kriter olarak ele alınmıştır; toplamda 42 hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcut izlenmiş olup 35 (%83,3) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık görülmüştür. Neonatal dönemde mortalite izlediğimiz hasta grubunda ebeveyn akrabalığı daha yüksek oranda izlenmiştir.
20. Kardeşte KKH bulunması daha sık saptanmış olmakla beraber çalışmamızda kardiyak anomalili kardeş öyküsü mevcut 16 hasta vardır (%10,1)
21. Gözlem sayısının yetersiz olması nedeniyle KKH bulunan hastalar ile kardeşlerinde bilinen genetik hastalık veya ekstrakardiyak anomali olması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
22. Bu çalışmada izole KKH oranı %61,6 (n=98) olarak saptanmış %38,4 (n=61) olup ekstrakardiyak malformasyon oranı ise %29,1 (61/210) olarak saptanmıştır.
23. KKH hastalarına en sık eşlik eden anomali GÜS'dür. Mortalite izlediğimiz hastaların %42,3'ünde (n=33) ek anomali izledik.
24. Ayrıca çalışmamızda KKH olan hastalara kas iskelet sistemi malformasyonları %10,4 (n=22), solunum sistemi malformasyonları %2,3 (n=5), yarık damak ve/veya dudak %1,4 (n=3) ve diğer anomaliler ise %2,3 (n=5) oranda eşlik etmektedir.
25. Ortalama APGAR sayılarımız önden hazırlıklı olmamızın da yardımcı olması nedeniyle 7/8 olarak izlenmiştir. Mortalite izlediğimiz grupta APGAR skoru düşük izlenmiştir.
26. Çalışmamızda KKH olan ve postnatalde de takip edebildiğimiz 159 yaşayan hastanın 7'inde (%4,4) genetik anomali saptanmış olup bunlar; üçü(%1,9) 22q11 delesyonu, iki (%1,3) trizomi 18, bir (%0,6) Jarcho- Levin Sendromu saptanmıştır.

27. Çalışmamızdaki terminasyon oranı %14.4 (n=27) olarak saptanmıştır. Bu hastalardan 4' üne fetosit işlemi sonrasında gebelik tahliyesi yapılmıştır.
28. Girişimsel işlem açısından örneklem sayımızdaki hasta sayımız 38 olup popülasyonumuzdaki inanış ve sosyokültürel nedenlerden ötürü hasta sayımız toplam hasta sayımıza oranla pay yüzdesi zayıf kalmıştır. Gebelik hafasına uygunlukla korele en sık amniyosentez uygulanmıştır. Bu hasta popülasyonumuzda %73,7 (n= 28) normal kromozoma sahip olduğu belirtilmiştir. Kromozomal hastalıklar arasında ön planda trizomi 21 ve 22q11.2 delesyon sendromu (Di George Sendromu) izlenmiştir. Mortalite izlediğimiz hastalarda kromozom anomali oranı daha yüksek saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al.** Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* **2011**; 58(21):2241-2247.
2. **Nees SN, Chung WK.** Genetic Basis of Human Congenital Heart Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2020**; 12(9):36749.
3. **Nora JJ.** Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circulation.* **1968**; 38(3):604-617.
4. **Sadler TW.** *Langman's Medical Embryology.* 13. ed., [international ed.]. Wolters Kluwer; **2015**.
5. **Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW.** Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* **1971**; 43(3):323-332.
6. **Hoffman JL.** Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* **1995**; 16(4):155-165.
7. **Bruneau BG.** The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature.* **2008**; 451(7181):943-948.
8. **Yurdakök M.** *Yurdakök pediatri.* Güneş Tıp Kitabevleri, **2017**.
9. **Greenwood RD, Rosenthal A, Parisi L, Fyler DC, Nadas AS.** Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. *Pediatrics.* **1975**; 55(4):485-492.
10. **Wallgren EI, Landtman B, Rapola J.** Extracardiac malformations associated with congenital heart disease. *Eur J Cardiol.* **1978**; 7(1):15-24.
11. **Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE.** Genetics of Congenital Heart Disease. *Circ Res.* **2013**; 112(4):707-720.
12. **Zhang TN, Wu QJ, Liu YS, et al.** Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses With More Than 120 Million Participants. *Front Cardiovasc Med.* **2021**; 8. Accessed August 18, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.640729>

13. **Graham TP, Atwood GF, Boucek RJ.** Pharmacologic dilatation of the ductus arteriosus with prostaglandin E1 in infants with congenital heart disease. *South Med J.* **1978**; 71(10):1238-1241.
14. **Gaskin K, Kennedy F.** Care of Infants, Children and Adults With Congenital Heart Disease. *Nurs Stand.* **2019**; 34(8):37-42.
15. **Männer J.** The anatomy of cardiac looping: A step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations. *Clin Anat.* **2009**; 22(1):21-35.
16. **Moorman AFM, Christoffels VM.** Cardiac Chamber Formation: Development, Genes, and Evolution. *Physiol Rev.* **2003**; 83(4):1223-1267.
17. **Foley A, Mercola M.** Heart Induction: Embryology to Cardiomyocyte Regeneration. *Trends Cardiovasc Med.* **2004**; 14(3):121-125.
18. **Chen F, Kook H, Milewski R, et al.** Hop Is an Unusual Homeobox Gene that Modulates Cardiac Development. *Cell.* **2002**; 110(6):713-723.
19. **Srivastava D, Olson EN.** A genetic blueprint for cardiac development | Nature. *Nature.* **2000**; 407(6801):221-226.
20. **Schoenwolf GC, Garcia-Martinez V.** Primitive-streak origin and state of commitment of cells of the cardiovascular system in avian and mammalian embryos. *Cell Mol Biol Res.* **1995**; 41(4):233-240.
21. **Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S.** Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet.* **2005**; 6(11):826-835.
22. **Bruneau BG.** Signaling and transcriptional networks in heart development and regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2013**; 5(3):8292.
23. **Rana MS, Christoffels VM, Moorman AFM.** A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis. *Acta Physiol Oxf Engl.* **2013**; 207(4):588-615.
24. **Sizarov A, Ya J, de Boer BA, Lamers WH, Christoffels VM, Moorman AFM.** Formation of the building plan of the human heart: morphogenesis, growth, and differentiation. *Circulation.* **2011**; 123(10):1125-1135.

25. **Hoffman JI.** Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* **1995;** 16(4):155-165.
26. **Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA.** Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res.* **2004;** 95(3):261-268.
27. **Meilhac SM, Esner M, Kelly RG, Nicolas JF, Buckingham ME.** The clonal origin of myocardial cells in different regions of the embryonic mouse heart. *Dev Cell.* **2004;** 6(5):685-698.
28. **Roebroek AJ, Umans L, Pauli IG, et al.** Failure of ventral closure and axial rotation in embryos lacking the proprotein convertase Furin. *Dev Camb Engl.* **1998;** 125(24):4863-4876.
29. **College O.** *Illustration from Anatomy & Physiology, Connexions Web Site.* <Http://Cnx.Org/Content/Col11496/1.6/>, Jun 19, 2013. Accessed October 2, 2023. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2037_Embryonic_Development_of_Heart.jpg
30. **Kliegman RM.** *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21st edition. Elsevier, **2019.**
31. **Philadelphia TCH.** Fetal Circulation. Published August 23, 2014. Accessed October 2, 2023. <https://www.chop.edu/conditions-diseases/fetal-circulation>
32. **Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al.** Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* **2018;** 138(21):653-711.
33. **Genetic Mechanisms Controlling Cardiovascular Development - Bentham - 2008.** Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library. Accessed September 3, 2023. <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1420.003>
34. **Giblett J, Abdul-Samad O, Shapiro L, Rana B, Calvert P.** Patent Foramen Ovale Closure in 2019. *Interv Cardiol Rev.* **2019;** 14:34.
35. **Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P.** Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys.* **2015;** 72(3):857-860.
36. **Li S, Zhou D, Lu MM, Morrissey EE.** Advanced cardiac morphogenesis does not require heart tube fusion. *Science.* **2004;** 305(5690):1619-1622.

37. **Molkentin JD, Lin Q, Duncan SA, Olson EN.** Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev.* **1997**; 11(8):1061-1072.
38. **Bruneau BG, Logan M, Davis N, et al.** Chamber-specific cardiac expression of Tbx5 and heart defects in Holt-Oram syndrome. *Dev Biol.* **1999**; 211(1):100-108.
39. **Biri AA.** Türkiye maternal fetal tıp ve perinatoloji derneği.
40. **Park EJ, Watanabe Y, Smyth G, et al.** An FGF autocrine loop initiated in second heart field mesoderm regulates morphogenesis at the arterial pole of the heart. *Dev Camb Engl.* **2008**; 135(21):3599-3610.
41. **Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al.** Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* **2005**; 437(7056):270-274.
42. **Helvacı A.** Clinical approach to severe aortic stenosis with low flow and low gradient. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg.* **2014**; 22(3):694-701.
43. **Calzolari E, Barisic I, Loane M, et al.** Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* **2014**; 100(4):270-276.
44. **Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC.** Caring for infants with congenital heart disease and their families. *Am Fam Physician.* **1999**; 59(7):1857-1868.
45. **Sun Z, Cheng TO, Li L, et al.** Diagnostic Value of Transthoracic Echocardiography in Patients with Coarctation of Aorta: The Chinese Experience in 53 Patients Studied between 2008 and 2012 in One Major Medical Center. *PloS One.* **2015**; 10(6):127399.
46. **Favoccia C, Constantine AH, Wort SJ, Dimopoulos K.** Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* **2019**; 17(6):449-459.
47. **Tacoy G.** In the light of current knowledge right ventricle. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol.* **2014**; 42(6):574-584.
48. **Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, et al.** Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* **2008**; 9(2):193-202.

49. **Lammer EJ, Chak JS, Iovannisci DM, et al.** Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* **2009**; 85(1):30-35.
50. **Burn J, Brennan P, Little J, et al.** Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet Lond Engl.* **1998**; 351(9099):311-316.
51. **Rose V, Gold RJ, Lindsay G, Allen M.** A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *J Am Coll Cardiol.* **1985**; 6(2):376-382.
52. **Nora JJ, Nora AH.** Genetic epidemiology of congenital heart diseases. *Prog Med Genet.* **1983**; 5:91-137.
53. Fig. 4 Mitral valve stenosis in an MPS VI 16-year-old male. *Anterior... ResearchGate. Accessed October 3, 2023. https://www.researchgate.net/figure/Mitral-valve-stenosis-in-an-MPS-VI-16-year-old-male-Anterior-mitral-leaflet-mitral_fig4_328944241
54. **Todros T, Paladini D, Chiappa E, et al.** Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* **2003**; 21(3):228-233.
55. **Daubeney PE, Sharland GK, Cook AC, Keeton BR, Anderson RH, Webber SA.** Pulmonary atresia with intact ventricular septum: impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. *Circulation.* **1998**; 98(6):562-566.
56. **Clark EB.** Evolution, genetics, and the etiology of congenital cardiovascular malformations. *J Pediatr.* **2004**; 144(4):416-417.
57. **Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL.** Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child.* **1999**; 81(6):513-514.
58. **Agarwal S, Mehollin-Ray A, Sutton VR, Iacobas I.** Prenatal diagnosis of vascular anomalies. *Prenat Diagn.* **2023**; 43(3):318-327.
59. **Chu C, Yan Y, Ren Y, Li X, Gui Y.** Prenatal diagnosis of congenital heart diseases by fetal echocardiography in second trimester: a Chinese multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* **2017**; 96(4):454-463.
60. *LARSEN'S Human Embriology.*

61. **Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, et al.** Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation*. **1997**; 96(2):550-555.
62. **Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al.** Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*. **1985**; 121(1):31-36.
63. **Shikany AR, Landis BJ, Parrott A, et al.** A Comprehensive Clinical Genetics Approach to Critical Congenital Heart Disease in Infancy. *J Pediatr*. **2020**; 227:231-238.
64. **Bentham J, Bhattacharya S.** Genetic mechanisms controlling cardiovascular development. *Ann N Y Acad Sci*. **2008**; 1123:10-19.
65. **Yılbaş Kara G.** Prenatal Dönemde Kardiyak Anomali Saptanan Hastaların Genetik Hastalıklar Açısından Postnatal Değerlendirilmesi. Published online 2021. Accessed October 1, 2023. <https://openaccess.hacettepe.edu.tr/xmlui/handle/11655/23630>
66. **Madruça I, Moraes TD de, Prado C, Baldini CES, Braga ALF.** Associated Factors with Congenital Heart Disease in the Most Populated State of Brazil Between 2010 and 2018. *Int J Cardiovasc Sci*. **2023**; 36.
67. **Atrioventricular Septal Defect - Pediatrics.** Merck Manuals Professional Edition. Accessed September 28, 2023. <https://www.merckmanuals.com/en-pr/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/atrioventricular-septal-defect>
68. **McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E.** Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics*. **2003**; 112(6):472.
69. **Best KE, Tennant PWG, Rankin J.** Survival, by Birth Weight and Gestational Age, in Individuals With Congenital Heart Disease: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 6(7):5213. doi:10.1161/JAHA.116.005213
70. **Xia Y, Yang Y, Huang S, Wu Y, Li P, Zhuang J.** Clinical application of chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with congenital heart disease. *Prenat Diagn*. **2018**; 38(6):406-413.
71. **Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A.** Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A*. **2011**; 155(9):2137-2145.

72. **Ko JM.** Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circ J.* **2015**; 45(5):357-361.
73. **Elshazali HOH, Elshazali OH, Elshazali H.** The relationship between birth weight and congenital heart disease at Ahmed Gasim Cardiac Centre, Bahri, Sudan. *Sudan J Paediatr.* **2017**; 17(2):49-55.
74. **Levin DL, Stanger P, Kitterman JA, Heymann MA.** Congenital heart disease in low birth weight infants. *Circulation.* **1975**; 52(3):500-503.
75. **Lopes SAV do A, Guimarães ICB, Costa SF de O, Acosta AX, Sandes KA, Mendes CMC.** Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol.* **2018**; 111(5):666-673.
76. **CDC.** Data and Statistics on Congenital Heart Defects | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published September 19, 2023. Accessed October 2, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html>
77. **Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al.** Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* **2014**; 129(21):2183-2242.
78. **Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M.** Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation.* **2009**; 120(4):295-301.
79. **Brodwall K, Greve G, Leirgul E, Tell GS, Vollset SE, Øyen N.** Recurrence of congenital heart defects among siblings-a nationwide study. *Am J Med Genet A.* **2017**; 173(6):1575-1585.
80. **Oyen N, Poulsen G, Wohlfahrt J, Boyd HA, Jensen PKA, Melbye M.** Recurrence of discordant congenital heart defects in families. *Circ Cardiovasc Genet.* **2010**; 3(2):122-128.
81. **McNamara DG.** Management of Congenital Heart Disease: Role of the Pediatrician and Recommendations to Pediatric Training Programs. *Pediatr Clin North Am.* **1971**; 18(4):1191-1205.
82. **Nora JJ, Nora AH.** Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol.* **1987**; 59(5):459-463.
83. **CDC.** Diabetes before Pregnancy and Congenital Heart Defects | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published October 1, 2021. Accessed September 30, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/features/keyfindings-diabetes-preg.html>

84. **Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ.** Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol.* **2002**; 100(51):925-930.
85. **Shlomo M, Gorodischer R, Daniel S, et al.** The Fetal Safety of Enoxaparin Use During Pregnancy: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Drug Saf.* **2017**; 40(11):1147-1155.
86. **Dolk H, McCullough N, Callaghan S, et al.** Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PloS One.* **2020**; 15(2):227908.
87. **Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al.** Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* **2018**; 51(1):33-42.
88. **Galdini A, Fesslova VME, Gaeta G, et al.** Prevalence of Congenital Heart Defects in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology: A Cohort Study. *J Clin Med.* **2021**; 10(22):5363.
89. **CDC.** Study Finds U.S. Infant Cardiac Deaths Have Declined | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published December 9, 2020. Accessed September 30, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/features/newborn-screening-policies-for-cchds.html>
90. **Racial Differences by Gestational Age in Neonatal Deaths Attributable to Congenital Heart Defects --- United States, 2003--2006.** Accessed September 30, 2023. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5937a3.htm?s_cid=mm5937a3_e
91. **Ozkutlu S, Ayabakan C, Karagöz T, et al.** Prenatal echocardiographic diagnosis of congenital heart disease: comparison of past and current results. *Turk J Pediatr.* **2005**; 47(3):232-238.
92. **Ozbarlas N, Erdem S, Kucukosmanoglu O, et al.** Prevalence and distribution of structural heart diseases in high and low risk pregnancies. *Anadolu Kardiyol Derg Anatol J Cardiol.* **2011**.
93. **Silva KP, Rocha LA, Leslie ATFS, et al.** Newborns with congenital heart diseases: epidemiological data from a single reference center in Brazil. *J Prenat Med.* **2014**; 8(1-2):11-16.
94. **Chakraborty A, Gorla SR, Swaminathan S.** Impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal and infant morbidity and mortality. *Prenat Diagn.* **2018**; 38(12):958-963.
95. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=fS4sqEZr79C_n60Rk6MjFaeDaJ2wlIGLKOmK0N1VFveg1WWm-sF7Y_JESnuz3g3n. Accessed August 1, 2023. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=fS4sqEZr79C_n60Rk6MjFaeDaJ2wlIGLKOmK0N1VFveg1WWm-sF7Y_JESnuz3g3n

96. **Wondemagegn AT, Afework M.** The association between folic acid supplementation and congenital heart defects: Systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* **2022**; 10:20503121221081068.

