



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GESTASYONEL DİYABETİN FETAL KARDİYAK MORFOLOJİ
VE FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Fatih ATİK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. ENVER EKİCİ

ANKARA – 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince, yetişmemde değerli katkıları bulunan, başta Üniversitemiz Mütevelli Heyet Başkanı Prof. Dr. Rıdvan Ege'ye, Üniversitemiz Rektörü Prof. Dr. Aral Ege ve Eski Rektörümüz Prof. Dr. Coşkun İkizler'e, , Dekanımız Prof. Dr. Emin Tekeli'ye, değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tansu Sipahi'ye ve Prof. Dr. Ayça Törel'e

*Eğitimime her anlamda büyük katkıları bulunan ve meslek hayatım boyunca hem insan, hem de hekim olarak kendime örnek aldığım değerli hocam **Prof. Dr. Enver Ekici**'ye,*

Yetişmemde emekleri olan Prof. Dr. Alpay Çeliker, Prof. Dr. Selmin Karademir, Doç. Dr. Filiz Senocak ve Doç. Dr. Burhan Öcal'a,

Üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Asistanlarına, Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünün değerli öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Gamze Çağlar, Yrd. Doç. Dr. Elser Öztaş ve asistanlarına,

*Sevgisi ve desteğiyle yorulmadan her zaman yanımda olan sevgili esim **İşkan**'a ve vaktinden çaldığım, hatta tezin yazımında bile yardımını esirgemeyen canım oğlum **Altay Aşkın**'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım*

Dr. Fatih Atik

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kardiyovasküler Sistemin Gelişimi	4
2.1.1. Erken Kardiyogenezis - Premorfolojik Evre	4
2.1.2. Geç Kardiyogenez-Morfolojik Evre.....	11
2.1.3. Fetal Dolaşım	36
2.1.4. Doğumu Takiben Oluşan Dolaşımın Değerlendirmesi.....	39
2.1.5. Gelişen Kalpte Fizyoloji	43
2.1.6. Fetal Gelişim Fizyolojisi.....	49
2.1.7. Fetal Dolaşımın Değerlendirilmesi.....	50
2.2. Doğumsal Kalp Hastalığı Prevelansı.....	64
2.2.1. Oran-Orantı.....	64
2.2.2. İnsidans	65
2.2.3. Prevelans.....	65
2.2.4. Prevelansı Etkileyen Faktörler	66
2.2.5. Doğumsal Kalp Hastalığı Bildirilmiş Prevelans Çalışmaları	72
2.3. Doğumsal Kalp Hastalıkları Etiyolojisi.....	76
2.3.1. Epidemiyoloji	76
2.3.2. Kardiyak Gelişimde Anahtar Noktalar	77
2.3.3. Kalbin Orjini	77
2.3.4. Kalp Oluşumunda Genlerin Etkisi	79
2.3.5. Transkripsiyon Faktörleri	79
2.3.6. Büyüme Faktörleri	80
2.3.7. Micro RNA Regülasyonu	80
2.3.8. Kalp Oluşum Ve Gelişiminde Hemodinamik Etkiler.....	82

2.3.9. Kromozomal Bozukluklar	82
2.3.10. Otomozal Anopluidi	82
2.3.11. Trizomi 21	83
2.3.12. Mozaik Down Sendromu	83
2.3.13. Trizomi 18- Edwards Sendromu	83
2.3.14. Trizomi 13- Patau Sendromu.....	84
2.3.15. Cinsiyet Kromozomlarında Anöpluidi.....	84
2.3.16. 45 X0, Turner Sendromu	84
2.3.17. Mikrodelesyon Sendromları.....	84
2.3.18. Williams Sendromu	85
2.3.19. Alagille Sendromu (AS)- Periferik Pulmoner Stenoz (PS)	85
2.3.20. Sendromik Mutasyonlar	86
2.3.21. Non Sendromik Mutasyonlar	86
2.4. Fetal Ekokardiyografi	86
2.4.1. Fetal Eko Zamanlaması	87
2.4.2. Fetal Ekokardiyografi İçin Gerekli Donanım	89
2.4.3. Standart Fetal Ekokardiyografi Uygulamaları	93
2.4.4. Fetal Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	108
2.4.5. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları	116
2.4.6. Fetal Ekokardiyografide Verilerin Değerlendirilmesi	118
2.4.7. Fetal Hayatın İleri Aşamalarında Kvs Defekti Gelişimi	121
2.4.8. Fetal Ekokardiyografi Ve Etik Sorunlar.....	122
2.4.9. Alara Prensibi	123
2.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	124
2.5.1. Glukoz Metabolizması Ve Gestasyonel Diabetes Mellitus	124
2.5.2. Tarama Ve Tanı	126
2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Maternal – Fetal Komplikasyonlar	
2.5.4. Tedavi.....	130
3. GEREÇ VE YÖNTEM	132
4. BULGULAR	135
5. TARTIŞMA.....	147

6. SONUÇ	
7. KAYNAKLAR	160
8. EKLER	
8.1. ETİK KURUL ONAYI	
8.2. TEZ ONAY SAYFASI	

KISALTMALAR

- A: Geç doluş velositesi
ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
ACR: American College of Radiology
ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diabet Cemiyeti)
AFI: Automatic Functional Imaging
AIUM: American Institute of Ultrasound in Medicine
AKŞ: Açlık kan şekeri
AS: Amniyosentez
ASE: American Society Of Echocardiography
AV: Atriyoventriküler kapak
CO: Kardiyak output
DM: Diabetes Mellitus
E: Erken doluş velositesi
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
FS: Kısalma fraksiyonu
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GİS: Gastrointestinal sistem
HbA1c: Glukolize hemoglobin
HKM: Hipertrofik Kardiyomiyopati
HPL: Human plasental laktojen
HR: Kalp hızı
ICT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
İUGG: İntrauterin gelişme geriliği
İVSd: İnterventriküler septum diyastolik apı
İVSs: İnterventriküler septum sistolik apı
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
KVS: Kardiyovasküler Sistem
LV: Sol ventrikül
LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu apı
LVDS: Sol ventrikül sistol apı

LVPWD: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
LVPWS: Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
M-Mod: Motion mod
MPI: Miyokardiyal Performans İndeksi
NDDG: National Diabetes Data Group (Ulusal Diabet Veri Gurubu)
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PGDM: Pregestasyonel Diabetes Mellitus
PSSVC: persistan sol superior vena kava
RADIUS :Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study
PW: Pulse wave
RV: Sağ ventrikül
STIC: Spatiotemporal Image Correlation
TKŞ: Tokluk kan şekeri
VKİ: Vücut kitle indeksi
VSD: Ventriküler septal defekt
WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 A. Fertilizasyon ve sonraki evreler	5
Şekil 1.B. Zigot oluşumundan sonraki evreler.	6
Şekil 2. Dokuz günlük embriyoda blastocyst evresi ve bilaminar disk yapısı.....	7
Şekil 3. Trilaminar germ diskini oluşturan yapılar	7
Şekil 4. Embriyonik diskte oluşturduğu trilaminar yapı	8
Şekil 5. Nöral kıvrım ve somitlerin oluşumuyla embriyoda ventral katlanma	8
Şekil 6. Kalp tüpünün oluşumu ve komşu yapılar.	9
Şekil 7. Kardiyak lup oluşum evreleri.	12
Şekil 8. Kardiyak lup oluşumu ve segmentasyon.....	13
Şekil 9. Primer kalp tüpünün gelişimi.....	14
Şekil 10. Kalp tüpünün atriyal kutuptan görünümü	15
Şekil 11. venöz valvlerin gelişimi.	16
Şekil 12. Atrial septasyon süreci.....	17
Şekil 13. İki Haftalık insan embriyosunda Spina Vestibuli.	19
Şekil 14. Sinus venozus gelişimi.....	21
Şekil 15. Sinüs venozus ve büyük damarların gelişiminde son	21
Şekil 16. İkincil kalp oluşum alanından hareket eden nöral çıkıntı hücreleri.....	23
Şekil 17. intraembriyonik ve ekstraembriyonik arterler venler.....	24
Şekil 18. Parietal venlerin şematik görünümü.....	25
Şekil 19. Dört boşluk pozisyonunda kesit alınmış embriyo.	27
Şekil 20. Konoturunkal yastıkçıkların gelişimi.....	30
Şekil 21. Yedi haftalık embriyonun frontal kesiti.	31
Şekil 22. A. Dördüncü haftada aortik arkların görünümü.	33
Şekil 23. Aortik arkların transformasyonu	35
Şekil 24. Vitellin ve umbilikal venlerin gelişimi.....	36
Şekil 25. Fetal dolaşımında sağ atriya gelen kanın hareketi.....	37
Şekil 26. Fetal Dolaşım.....	38
Şekil 27. Postnatal Dolaşım.....	40
Şekil 28. Fetüs ve erişkin kalbinin tepe izometrik pasif ve aktif gerilme uzunlukları	44
Şekil 29. Dört haftalık embriyoda fetal membranlar ve plasentanın gelişimi	47
Şekil 30. Termde Plasenta Katmanları	47
Şekil 31. Pulsatility indeksin (PI) hesaplanması.....	51
Şekil 32. Duktus venozusta anormal doppler akım trasesi	52
Şekil 33. Ciddi triküspit yetersizliği.....	52

Şekil 34. Aortik isthmus PW Doppler Trasesi	53
Şekil 35. Tei indeksinin hesaplanması.....	57
Şekil 36. Doku doppler velositelerinin gestasyonel yaşa göre değişimi.....	59
Şekil 37. DKH Prevelansı için 62 merkezden bildirilen raporların histogramı	75
Şekil 38. Ekokardiyografi Cihazı	89
Şekil 39. Ekokardiyografi problemleri	90
Şekil 40. Uzun ve kısa ekseninde alınan fetal görüntüler.....	93
Şekil 41. Fetal Ekokardiyografik kesitlerin şematik görünümü.....	94
Şekil 42. Kranial ve kaudal açılanmalarla elde edilen görüntüler.....	95
Şekil 43. Apikal dört boşluk görüntüsü.....	95
Şekil 44. Aorta ve Pulmoner arterlerin çıkım yolları	96
Şekil 45. Üç damar görünümü	96
Şekil 46. Bikaval, duktal ve aortik arkların şematik görünümü.....	97
Şekil 47. A.Sağ ventrikül çıkım yolu ve duktal arkus, B. Aortik arkus.....	99
Şekil 48. Koronal ve sagittal şematik kısa eksen görüntüleri.....	101
Şekil 49. Atriyum, ventrikül morfolojileri ve foraminal flap.....	102
Şekil 50. Bazal kısa eksen görüntüsünde aort ve pulmoner arterler.....	103
Şekil 51. M Mod eko görüntüsü	105
Şekil 52. A. Renkli Doppler. B. Pulse Wave Doppler.....	106
Şekil 53. Doku doppler incelemesi sırasında oluşan trase	107
Şekil 54 A. Üç boyutlu ekokardiyografide duktal ark görüntüsü.....	108
Şekil 54.B. STICK Özellikli Dört boyutlu Power Doppler Ekokardiyografide büyük damarların normal ve transpozisyonlu bir hastada görünümü.....	108
Şekil 55. Atriyoventriküler kapakların fetal ekokardiyografik doppler paterni.....	111
Şekil 56. Atriyoventriküler kapaklara ait Pulse Doppler velosite – zaman integralinin gestasyonel yaş ile değişimi	112
Şekil 57. Aort ve Pulmoner kapaklara ait PW Doppler dalga paterni.....	112
Şekil 58. A. miyokardiyal performans indeksine(MPI) ait spektral doppler	115
Şekil 59. Duktus venozus PW Doppler trasesi.....	119
Şekil 60. Umbilical kordonda PW Doppler trasesi.	120
Şekil 4. 1. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı.....	135
Şekil 4. 2. Anne yaş dağılım grafiği	135
Şekil 4. 3. Gebelik haftasına göre interventriküler septum kalınlığı	140
Şekil 4. 4. Gebelik haftasına göre sol ventrikül posterior duvar kalınlığı.....	141
Şekil 4. 5. Gebelik haftasına göre olguların dağılımı	142

Şekil 4. 6. Gebelik haftasına göre hastalarda Aort ve Pulmoner arter sistolik akım hızlarının ve Mitral kapağa ait E/A oranı değişimi.	143
Şekil 4. 7.A. Gebelik haftasına göre diyastolik fonksiyonların değişimi.	144
Şekil 4. 7 B. Gebelik haftasına göre diyastolik fonksiyonların değişimi.	145

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Fetüsün maruz kaldığı durumlar ve doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkisi..	67
Tablo 2. Maternal organik çözücü maruziyeti ve spesifik DKH için risk	68
Tablo 3. Spesifik DKH'ların Çalışmalara göre elde edilen prevalansı.....	75
Tablo 4. Ölü doğum ve abortuslarda spesifik DKH görülme sıklığı.....	87
Tablo 5. Fetal ekokardiyografi endikasyonları	117
Tablo 6. GDM gelişimi için çeşitli çalışmalardan bildirilen risk faktörleri ve oranları	127
Tablo 7. GDM tanısı için OGTT sınır değerleri	128
Tablo 8. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısında OGTT tanı kriterleri.....	128
Tablo 9. GDM'nin Maternal, Fetal ve Neonatal Komplikasyonları	129
Tablo 4. 1. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı.....	135
Tablo 4. 2. Olgularımızda tespit edilen kardiyak defektlerin tipi ve dağılımı.	137
Tablo 4. 3. Vücut kitle indeksi ile GDM arasında ilişki	137
Tablo 4. 4. Kalp hızı, duvar kalınlıkları ile sistolik ve diyastolik fonksiyon parametrelerinin gruplara göre dağılımı.....	139
Tablo 4. 5. GDM Tanısı Alan Hastaların Fetüslerinde Kalp hızı, Duvar Kalınlıkları, Sistolik ve Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Obez olan ve Olmayan Hastalara Göre Dağılımı	146

GİRİŞ

Kardiyovasküler sisteme ait bilgilerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Moleküler genetikteki ilerlemeler, tanı yöntemlerinin gelişmesi, bu sisteme ait hastalıkları daha erken dönemlerde tanımamızı ve gelişen tedavi olanaklarıyla birkaç dekat önce yaşama şansı bulamayan hastaların yaşamalarını sağlamış, hastaların birçoğuna destekleyici tedavi olanakları ile daha konforlu bir hayat sunmamızı sağlamıştır.

Bugünkü bilgilerimize göre doğumsal kalp hastalıkları (DKH), bin canlı doğumda 5 ile 8 oranında karşımıza çıkmaktadır. Bu oran, düşükle sonuçlanan gebeliklerde %10-25, ölü doğumlarda ise %3-4 oranında görülmektedir. Patent duktus arteriozus (PDA), biküspit aortik kapak (BAV) ve mitral valv prolapsusu (MVP) dahil edilmediğinde prematürelde %1-2 oranında doğumsal kalp hastalığı görülmektedir (1).

DKH'ları, hastalığın ya da defektin oluşturduğu klinik şiddete göre geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir. Bin yeni doğan bebekten 2-3 tanesi ilk 1 yaş içinde semptomatik doğumsal kalp hastalığı görülür. En iyi koşullarda bu hastaların yaklaşık yarısı ilk 1 hafta içinde, %60'ı da ilk 1 ay içinde tanı almaktadır.

Doğumsal kalp hastalıklarına yönelik palyatif veya tam düzeltici ameliyat tekniklerinin gelişmesi, anesteziyoloji ve yoğun bakım tecrübelerinin artması sonucu hastaların birçoğu erişkin yaşlara ulaşabilmektedirler. Ancak tüm bunlara rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde doğumsal kalp hastalıklarından ölümler önemli yer tutmaktadır (1,2).

Birçok doğumsal kalp hastalığı asemptomatik ya da hafif semptomlarla seyretmesine karşın, erken tanı konması, geç kalındığında düzeltilme şansını kaybedebilecek hastalıklar düşünüldüğünde oldukça önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Doğumsal kalp hastalıklarının çoğunun zemininde genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalıkların erken saptanması, yapılabiliyorsa tam düzeltme, tam düzeltilemiyorsa hastanın yaşam koşullarının iyileştirilmesi açısından son derece önemlidir. Özellikle major defektlerin intrauterin dönemde tespit edilmesi, gerekliyse fetüsün tahliyesi hem aileler, hem de ülkelerin ekonomik yüklerinin azaltılması açısından büyük önem arz eder.

Önceki gebeliklerinin birinde doğumsal kalp hastalıklı bebek doğurma öyküsü olan hastalar ise prenatal değerlendirmede en önemli aday grubunu oluşturur. Daha önce doğumsal kalp hastalıklı bir gebelik öyküsü risklerin katlanmasına neden olur.

Tüm bu sayılanların yanı sıra, genetik etkiler dışında, fetüsün kardiyovasküler sisteminin normal gelişimini olumsuz etkileyen faktörler varsa, bunların da ortaya konması, doğumsal kalp hastalığı sıklığını azaltmada ve müdahale edilebilecek faktörlerin bertaraf edilmesinde önem taşımaktadır.

Annenin gebeliği sırasında diyabet hastası olması, ilaç veya gebelik üzerinde olumsuz etkileri olan maddeleri kullanması, beslenme durumu, kronik hastalıkları fetüsün tüm sistemlerini olduğu gibi kardiyovasküler sistemini de olumsuz etkilemektedir. Doğum salonunda bir sürprizle karşılaşmamak için, gelişebilecek sorunları önceden bilmek, hem müdahale hızını, hem de etkinliğini arttıracaktır. Bu nedenle fetal kardiyovasküler değerlendirme özel bir öneme sahiptir.

Kardiyovasküler sistem embriyogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, fetal gelişime olumsuz katkı yapabilecek durumlar, değişen çevre koşullarının ortaya çıkaracağı yeni problemler ayrıntılı fetal ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi ile önceden belirlenebilmektedir. Son yıllarda yapay gebelik yöntemlerinin gelişmesiyle fetal anomalilerin, özellikle de minör defektlerin daha sık karşımıza çıktığını görmekteyiz. Amniosentez, kordosentez, sitolojik analizler gibi tarama testleri ile fetüste gelişebilecek olumsuz durumlar saptanabilirse de, bu yöntemlerin bazılarının özgüllüğünün düşük olması,

bazılarının invazif olması nedeniyle hekim ya da aile tarafından kabul görmemektedir. Bu nedenle riski olmayan ultrasonografi ve ekokardiyografinin önemini daha da artmıştır.

Diabetes Mellitus(DM) ülkemizde ve dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Gebelikte ilk kez ortaya çıkan bozulmuş glukoz toleransı, gestasyonel diabetes mellitus olarak tanımlanır (GDM). Gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet, %0,5'i de pregestasyonel diyabet ile birlikte olmaktadır. Diyabetik gebelerde, abortus, doğumsal anomaliler, intrauterin fetus ölümü, büyüme anormallikleri, polihidramnios ve metabolik komplikasyonlar normal gebelere göre daha yüksektir. Fetal tarama yöntemlerinin gelişmesi, insülinin tedavide kullanılmaya başlaması, perinatal morbidite ve mortalite oranlarına olumlu yansımıştır. Ancak halen bazı komplikasyonlar diyabetik gebelerde daha sık görülmektedir.

Annede bozulmuş glukoz toleransının, fetal kardiyovasküler sistemde oluşturduğu olumsuz etkiler, daha önce birtakım araştırmalara konu olmuştur. Ancak kapsamlı araştırmalar, daha çok ülkemiz dışında ve pregestasyonel tip diyabetli gebelerde, morfolojik ve global kardiyak fonksiyonlara yönelik yapılmıştır.

Biz de bu doğrultuda, fetüsü olumsuz etkileyen önemli risk faktörlerinden biri olan gestasyonel diabetes mellitusun (GDM) fetal kardiyovasküler sistem morfolojisi, sistolik ve diyastoli fonksiyonlar üzerine lokal ve global etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Sistemin Gelişimi

Kardiyovasküler sistemin bozuklukları anlamak, tedavi ve koruyucu stratejiler geliştirmek için kardiyovasküler sistemin morfolojik, fizyolojik gelişimini iyi anlamak gerekir.

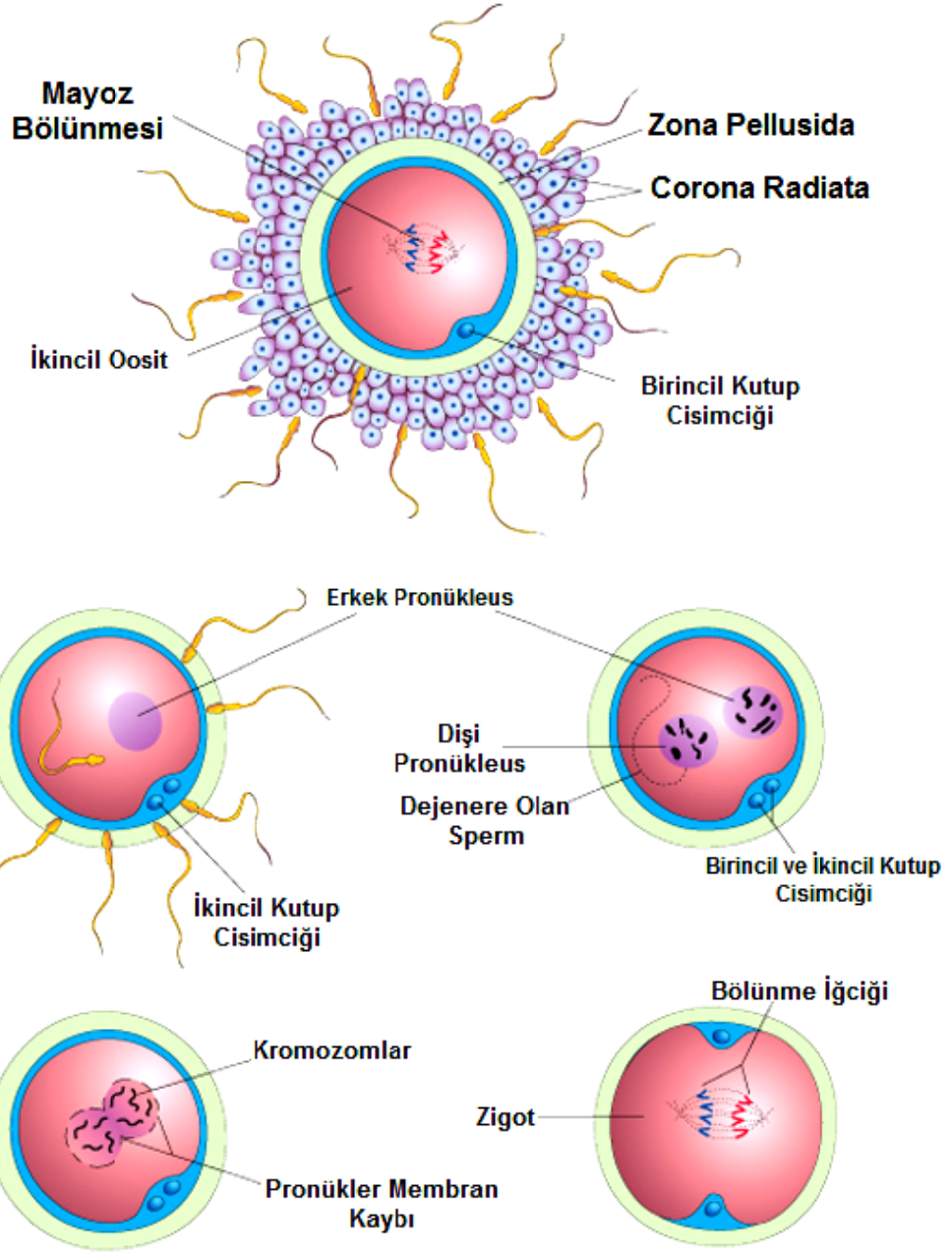
Bugünkü bilgilerimizle kardiyak defektler:

- Çıkım yolu anomalileri (outflow tractus – konoturunkal anomaliler)
- Atriyoventiküler septasyon defektleri
- İleti defektleri olarak sınıflandırılabilir.

Bu defektleri anlayabilmek için kardiyovasküler sistemin gelişimini ve bu gelişime etki eden olumsuz koşulları ayrıntılı değerlendirmemiz gerekir. Bu nedenle gerek morfolojik, gerekse fonksiyonel gelişim aşamaları dikkatle izlenmelidir (2).

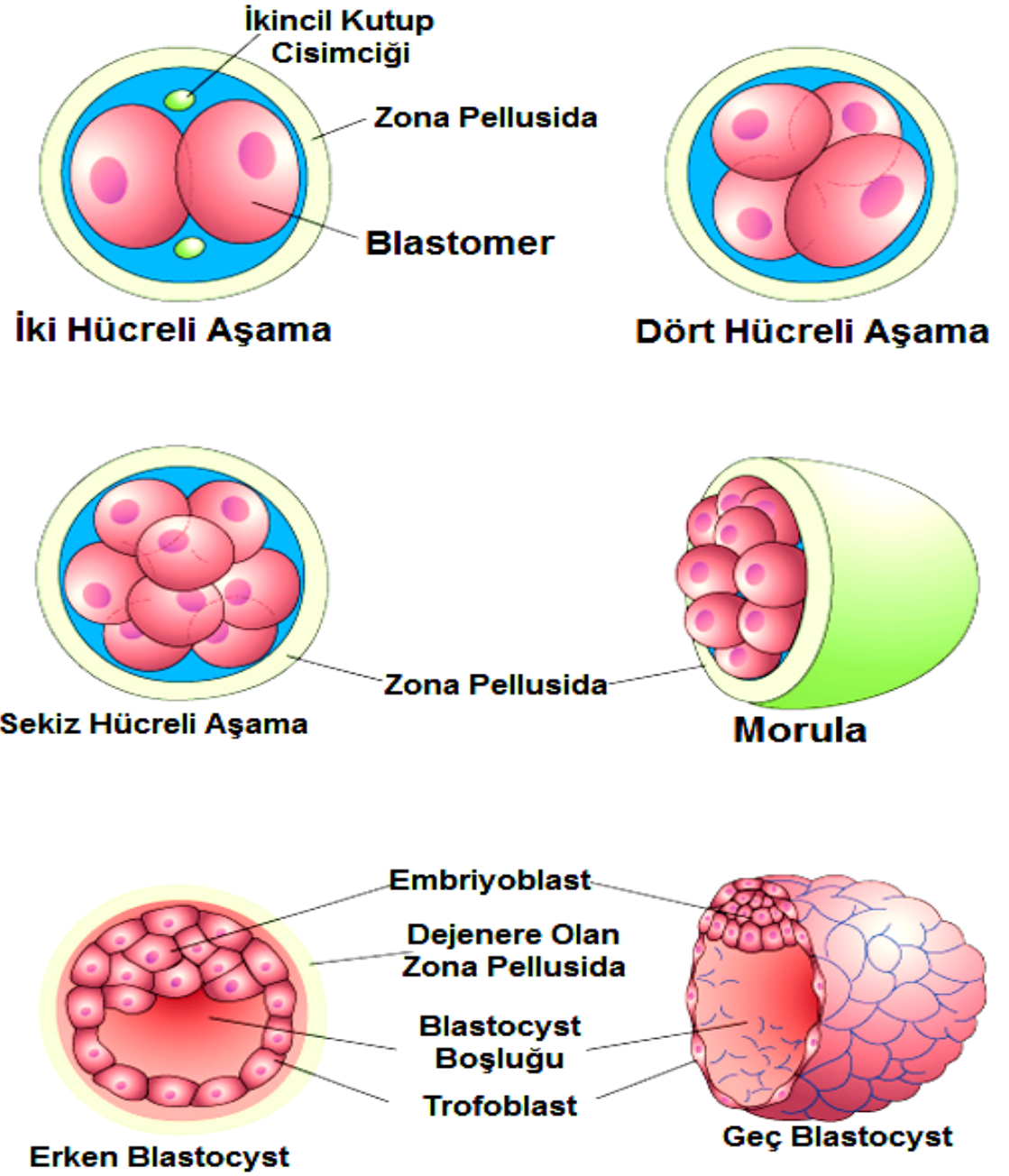
2.1.1. Erken Embriyogenezis - Kardiyogenezis - Premorfolojik Evre

Embriyolojik gelişme fertilizasyonla başlar. Başlangıçta tek hücreden oluşan zigot öncelikle hacmi değişmeden hızla bölünerek çok hücreli morula adı verilen yapıya kavuşur (Şekil 1A ve B). Daha sonra morula, blastocyste tranforme olur. Blastocystin iç kısmını embryoblast, dış kısmını trophoblast hücreleri oluşturur. Embryoblastta iki hücre tabakası bulunur. Dış kısmını epiblast, iç kısmını hipoblastlar oluşturur. Bu iki yapı disk şeklinde bilaminar germ diskini oluşturur (3) (Şekil 1,2).



© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

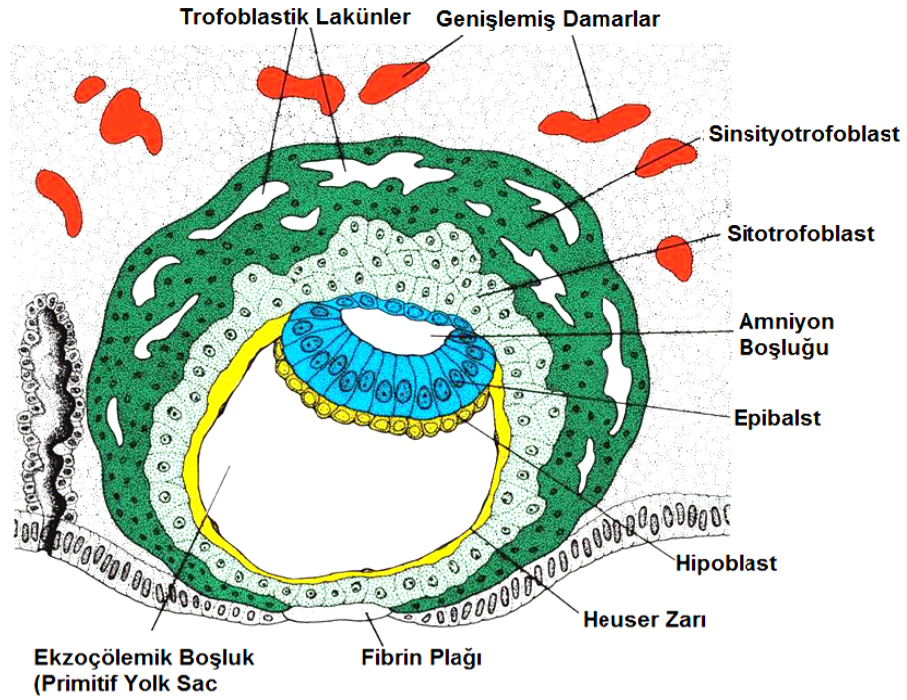
Şekil 1 A. Fertilizasyon ve sonraki evreler



© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

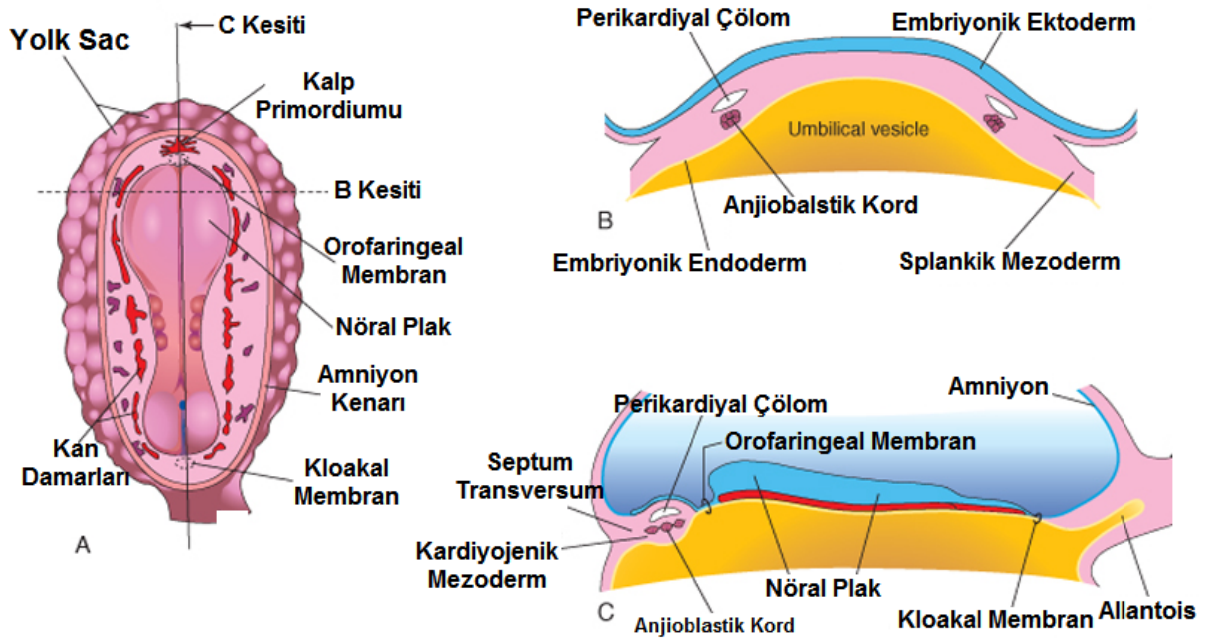
Şekil 1.B. Zigot oluşumundan sonraki evreler. İki, dört hücreli aşama ve morula

Blastocyst evresinde, daha sonra organ taslaklarını oluşturacak olan hücre grupları belirli bölgelerde yerleşmeye başlar. Bu aşamada prekardiyak hücreler epiblast içinde her iki tarafta bant şeklinde yerleşirler (3) (Şekil 2).



Şekil 2. Dokuz günlük embriyoda blastocyst evresi ve bilaminar disk yapısı

Blastocyst evresinin sonunda morfojenetik hareketler başlar. Epiblast hücreleri primitif banta doğru harekete geçer, intermediate bir hücre tabakasıyla birlikte trilaminar germ diski adını alır (Şekil 3). Buna intraembryonic mesoderm adı verilir. Oluşan yapının tümü gastrula adını alır.

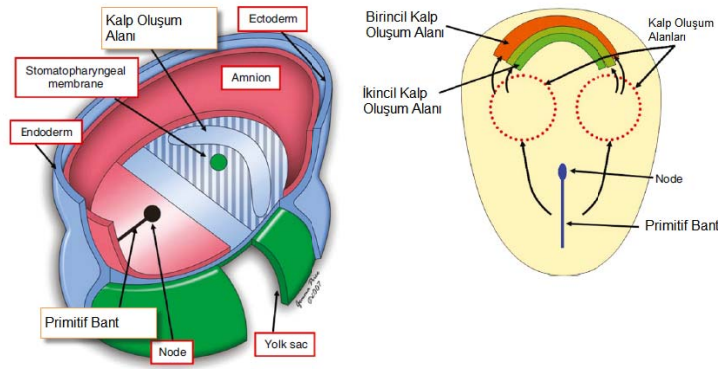


© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

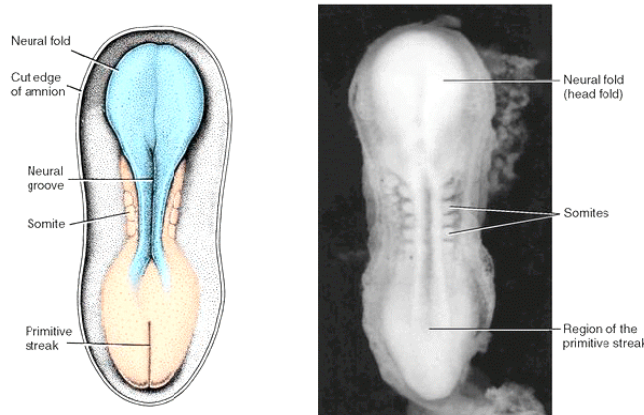
Şekil 3. Trilaminar germ diskini oluşturan yapılar

Gastrula 3 tabakadan oluşur. External alanda epiblastlardan köken alan ektoderm, ortada mezoderm ve iç tabaka endoderm adını alır. Endoderm hem epiblast hem de hipoblast hücrelerinden köken alır (Şekil 3).

Oluşan bu yapının merkezinde bulunan primitif nod ve bantın her iki yanına göç eden hücreler kardiyojenik alanları oluşturur (Şekil 4). Daha sonra bu yapı orta hatta birleşerek kardiyojenik tabakayı oluşturur. Bu esnada hızlı bir değişim geçiren embriyoda nöral tüp oluşumu ve sefalik yapının büyümeye başlamasıyla ön barsak oluşur, bu da kardiyojenik tabakada öne doğru katlantı oluşmasına yol açar. Eşzamanlı olarak somitlerin ortaya çıkışı embriyonun lateral bölümlerinin ventrale doğru katlanmasına yol açar. Bu katlanma kardiyojenik tabakanın da aynı şekilde katlanmasını sağlar (2,3)(Şekil 5).

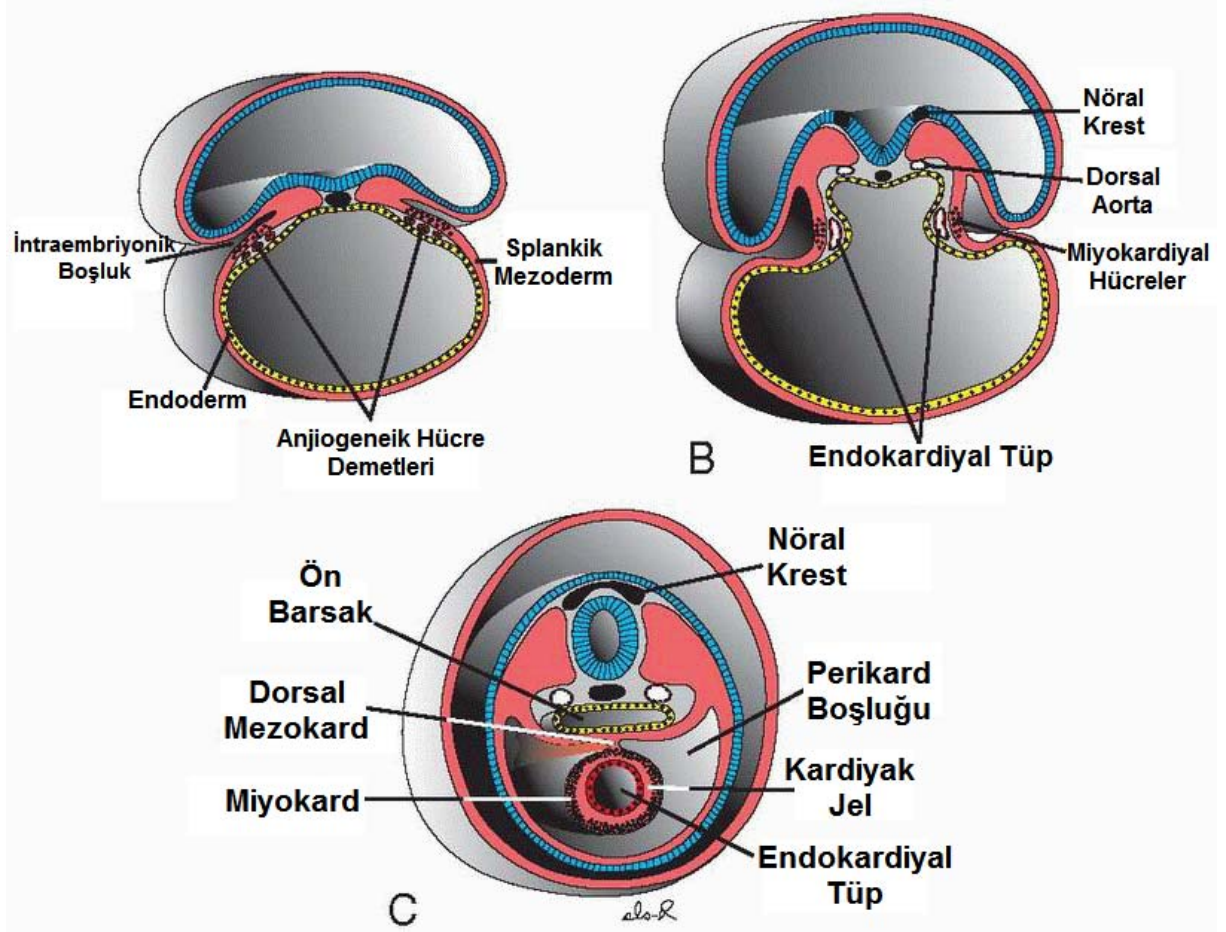


Şekil 4. Kardiyojenik alanların embriyonik diskte oluşturduğu trilaminar yapı ve hareket alanları (2)



Şekil 5. Nöral kıvrım ve somitlerin oluşumuyla embriyoda ventral katlanma (3)

Oluşmuş olan iki endotelial kalp tüpü, orta hata doğru göç ederek burada birleşirler. Medial duvarların birleşmesi sefalo-kaudal ekseninde gerçekleşir, böylece düz bir boru şeklinde primitif kalp tüpü ortaya çıkar (Şekil 5,6).



Şekil 6. Kalp tüpünün oluşumu ve komşu yapılar. A: Erken presomit embriyo (17 günlük) B: Geç presomit embriyo (18 günlük) C: Sekiz somitli dönem (22 günlük)

Presomit embriyoda, prekordal tabakanın ventralinde perikardiyak boşluğun (intraembriyonik coelomdam oluşur) komşuluğunda bulunan kardiyojenik alan, santral sinir sisteminin hızlı gelişimi sonunda transvers aksı üzerinde 180° rotasyon yaparak buccofaringeal membranın kaudalinde, önbarsak anterior duvarı komşuluğuna yerleşir. Bu aşamaların oluşmasında genlerin ekspresyonu ve morfojenetik sinyalleşme rol oynar.

Gastrulasyon sırasında kalbi oluşturacak olan hücreler, primitif bantın ön tarafına hareket eder, bu esnada mezodermal germ yağrağının iki yanında kalbi oluşturacak alanlar belirir(Şekil 3, 4). Tüm bu gelişmeler kalp tüpünün arteriyel ve venöz kutuplarının oluşmasını sağlar. Venöz kutupta daha sonra pulmoner venlerin giriş noktası olacaktır.

Sağ ventrikül ve çıkım yolunu oluşturacak olan arteriyel kutup, gelişmekte olan faringeal ark ile komşuluğa geçer. Bu esnada ikincil kalp alanı adı verilen yerden köken alan faringeal mezoderm hücreleri, sadece sağ ventrikül ve çıkım yolunu oluşturan miyokardial komponentini sağlamakla kalmayıp non-miyokardial intraperkardiyal yapıların da oluşmasını sağlar. Bu yapılar arteriyel turunkus, kapaklar ile sinüsleridir.

Moleküler analizler, oluşan miyokardial yapının miyokardial kalp tüpü ile birleştiğini göstermiştir (4,5). Primer kalp alanının transformasyonu, *Nkx2-5*, *Gata 4* ve *Mef2c*, *fibroblast* ve *kemik morfogenik proteinin (BMP)* adı verilen transkripsiyon faktörlerinin etkisiyle gelişir.

Başlangıçta oluşan kalp taslağında sistemik dolaşımı sağlayan elemanlar dışında yapılar gelişmez. Bu yapılar, yalnızca sağ ve sol apendiksi olan atriyum, bir ventrikül ve çıkım yoludur. Pulmoner dolaşım, dorsal atrial duvar, intraatriyal septum daha sonra gelişir.

Örneğin, akciğerli balıkta pulmoner venler ilk ortaya çıkan yapılar olup doğrudan sol atriya açıldıkları görülür. Bu durum ayrı bir pulmoner dolaşım olmasından kaynaklanır. Oysa memelilerde dorsal atrial duvar mediastinal miyokard tarafından oluşturulur. Mediastinal miyokardın kalp tüpüne eklenmesi daha ileri dönemlerde gerçekleşir.

2.1.2. Geç Kardiyogenez-Morfolojik Evre

Kardiyak lup oluşumu

Başlangıçta her iki yanda kardiyojenik alanda bulunan hücrelerin oluşturduğu endotelial tüpler orta hatta birleşerek düz bir boru oluşturur. Bu oluşum sefalokaudal bir eksen de yer alır. Oluşan bu primitif tüpün iç tabakasını endocardium, dış tabakasını ise daha sonra miyokard ve epikardın gelişeceği epimiyokardium oluşturur. Bu iki tabaka arasında hyaluronik asit ve sülfatlı glikozominoglikandan oluşan ve Davis tarafından kardiyak jel olarak adlandırılan yapı vardır (5) (şekil 5,6). Endotelial tüplerin birleşmesinde ve septasyon dahil kardiyak luplaşma aşamalarının gerçekleşmesinde önemli rol oynar.

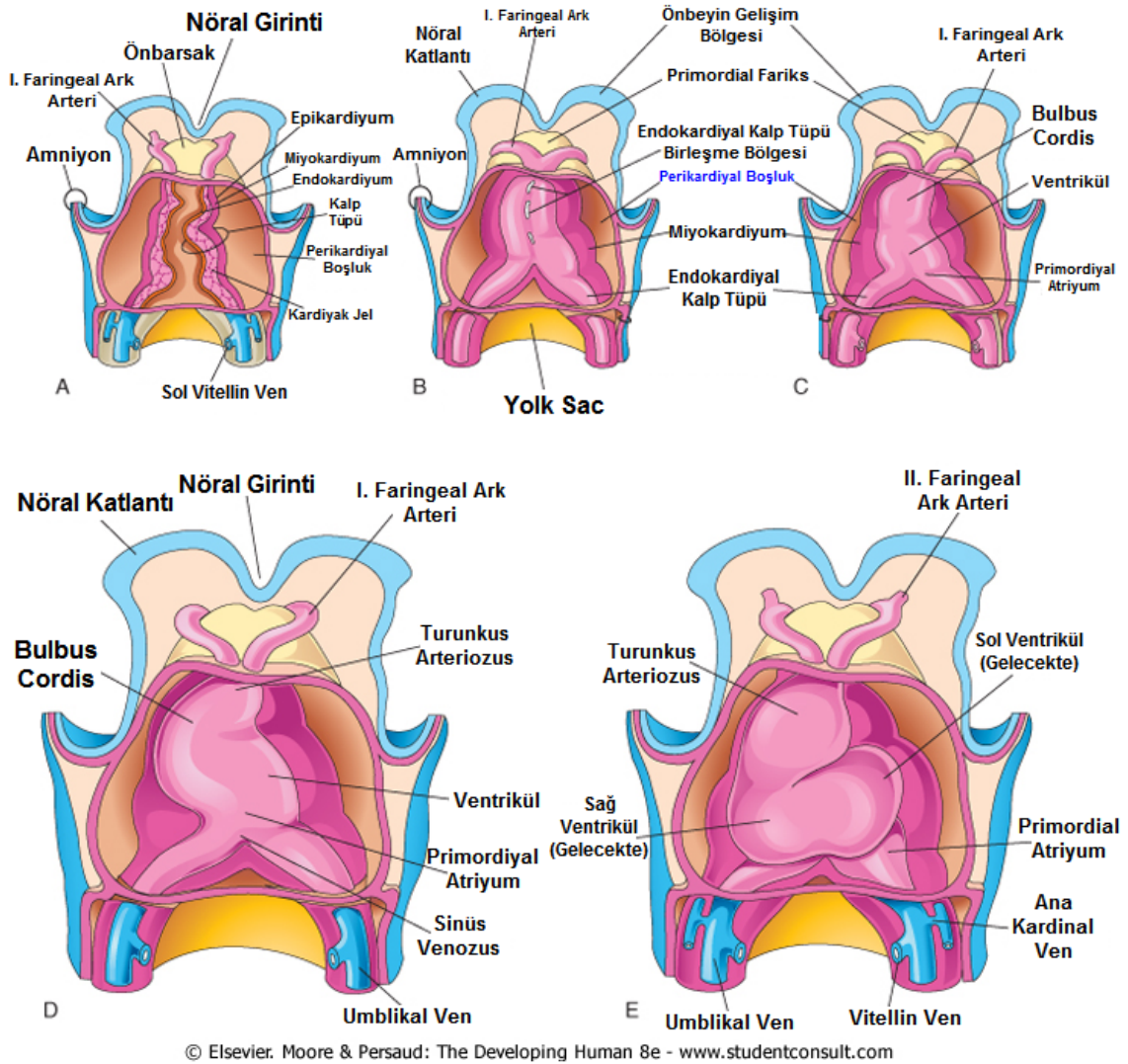
Davis'in tanımladığı primitif kalp tüpünde 4 ana bölge vardır. Bunlar primitif kalp boşluklarından oluşur. Ektodermal entik ve karşıt olarak endodermal çıkıntılarla bölümlerin yapıda proximalde aortik bulbus, distalinde bulbus cordis ve primitif ventrikül ile sağ ve sol atriyumlar bulunur. Ancak bu yapılanma günümüzde kabul görmemektedir.

Başlangıçta düz görünen tp daha sonra sonra "S" şeklini alır. Lup oluşumundan sonra kalp atışı ya da venöz ve arteriyel bağlantı olmaksızın gelişim ve değişim devam eder (2,3).

Luplaşma kalbin kendine ait intrensek bir özellik olup tam mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Lup haline gelen kalp tüpü genellikle sağa doğru bir kavis oluşturur. Bu aşamada olan dönüşler embriyonun simetrisinden bağımsızdır. Sağa doğru luplaşma kardiyak simetrisinin bozulduğunun ilk göstergesi kabul edilirdi. Ancak bugünkü bilgilere göre asimetri, atriyoventriküler kanal oluşmaya başladığında belirgin hale gelir (2).

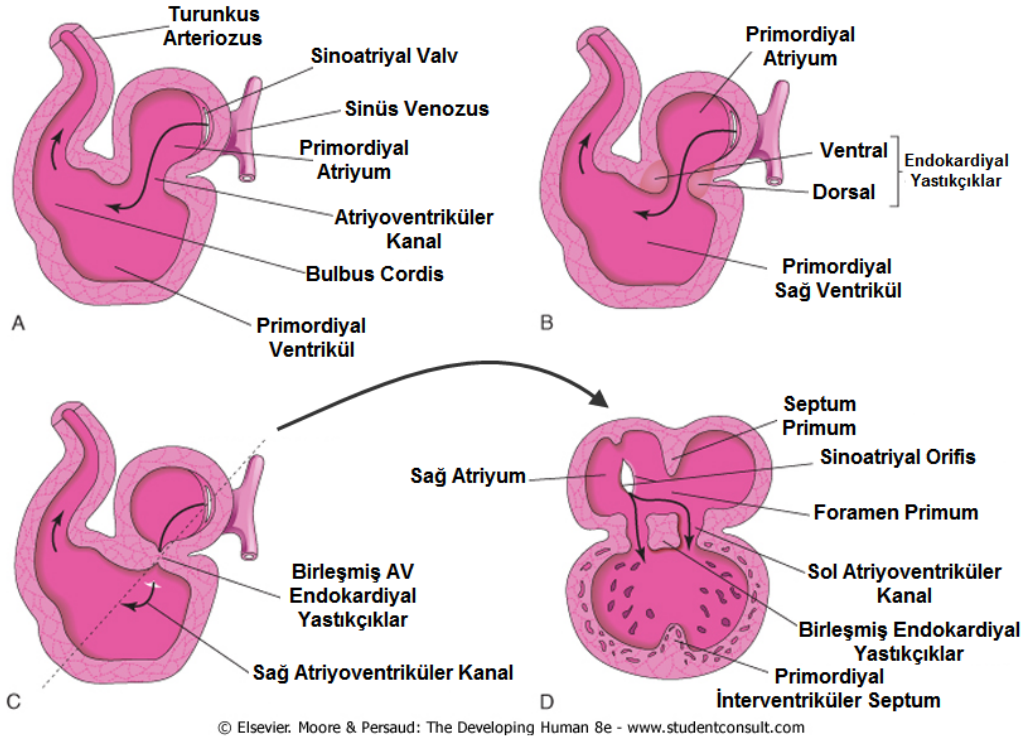
Kardiyak boşlukların gelişimi primitif kardiyak tüp üzerinde lümeden balonlaşmalar sonucunda oluşur. Kalbi oluşturan alanlardaki hücrelerin kalp tüpünün arteriyel ve venöz ucuna yerni materyaller eklenmesiyle atriyovenriküler kanal, atriyal primordium, sağ ventrikül ve sağ ventrikül çıkım yolu primordiumları oluşur. Yapılan çalışmalar bu dokuların Connexin 40 (Cx40) ve ANF (Atriyal natriüretik faktör) içermediklerini, yani primer miyokard olduklarını göstermiştir (2) (şekil 7).



© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

Şekil 7. Kardiyak lup oluşum evreleri. **A – E:** 22 – 35 günlük embriyoda perikardiyal alanda gelişmekte olan kalbin ventralden görünümü. Ventral perikardiyal duvar kaldırılarak tek tüp haline gelmek üzere birleşmekte olan miyokardiyal kalp tüpü gösterilmiştir. Birleşme kranial bölgeden başlayıp kaudalde bitmektedir. Kalp tüpü oluşurken bir yandanda “s” şeklini almaktadır (D,E) .

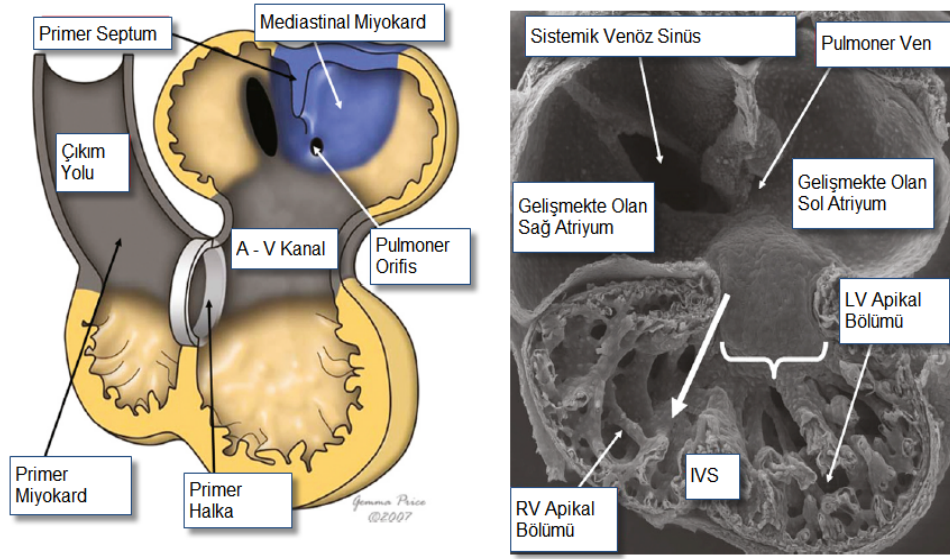
Lup oluşup balonlaşma ile kaviteler oluşurken, duvarları oluşturan miyokardium Cx40 ve ANF (+) hale gelir, sekonder miyokardium oluşmuş olur (Şekil 8).



Şekil 8. Kardiyak lup oluşumu ve segmentasyon

Atriyal komponentlerden oluşan balonlaşma oldukça simetrik bir şekilde ortaya çıkar ve outflow tractın her iki yanındaki bu poşlardan atrial spendiksler meydana gelir.

Bu esnada yeni bir hücre grubu ortaya çıkar. Bunlar Cx40 (+) fakat ANF (-)'tir. Bu hücreler dorsal mezokardiyum ile kalp tüpünün bağlantısını sağlayan mediastinal miyokardiyal hücrelerdir. Bu hücreler ileride sol atriyum dorsal duvarı, pulmoner venöz komponentler, sağ atriyum dorsal duvarının bir kısmı, primer atriyal septumun sol tarafını oluşturacaklardır (2,3)(şekil 9).

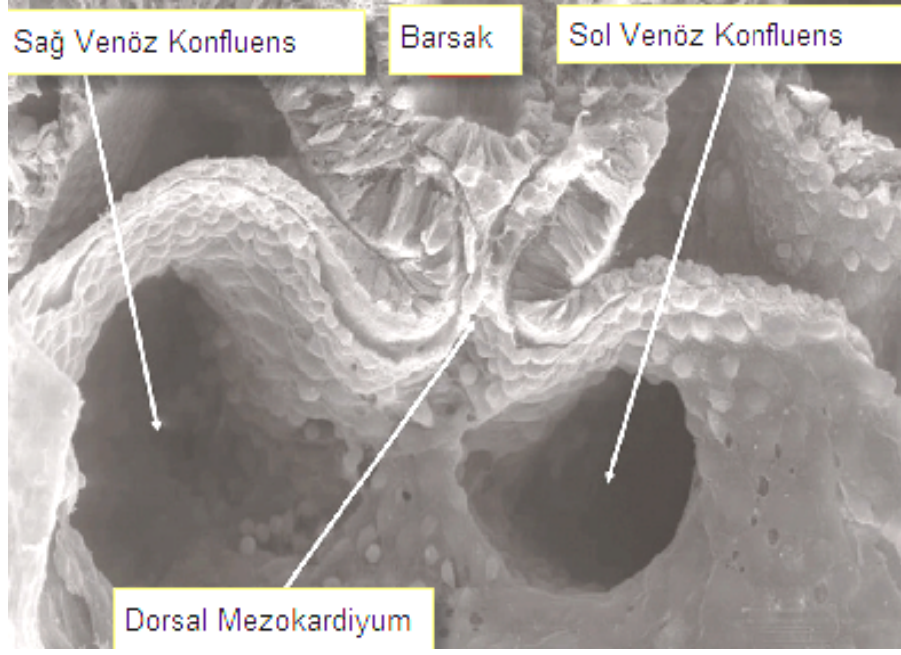


Şekil 9. Primer kalp tüpünün gelişimiyle ortaya çıkan atriyal apendiksler ve ventriküler apikal komponentler

Lupun inlet kısmında gelişmekte olan sol ventrikülün apikalindeki balonlaşma ile sağ ventrikül gelişmeye başlar. Her iki apikal komponent arasından, daha çok sol ventrikül tarafından oluşturulmaya başlayan interventriküler septum görülür (Şekil 9).

Luplaşmanın hemen ardından, kalp tüpünün venöz kutbu çok iyi bir simetri örneği sergiler. Embriyonun her iki tarafındaki venöz alanlar yolk sac'tan gelen kanallar, plasentadan gelen kanallarla birleşerek kalp tüpünün atriyal bölgesine direne olur (Şekil 10).

Luplaşma aşamasında embriyonun sefalik kısmında konus ya da infundibuler primordium ortaya çıkar. Sol ve sağ atriyal primordiumlar ise kalp tüpünün kaudal bölgesinde yerleşiktir (Şekil 8). Bu aşamada henüz aortik ve pulmoner turuncus ve asendan aortayı oluşturacak olan aortik bulbus tam oluşmamıştır.



Şekil 10. Kalp tüpünün atriyal kutuptan görünümü

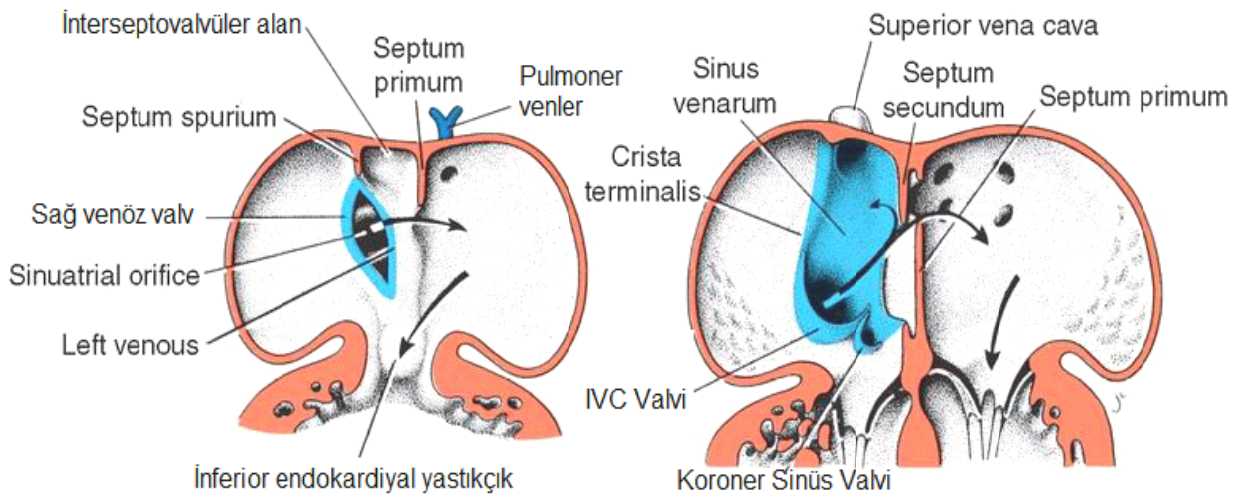
Lup geliştikçe dorsal mezokardiyum kaybolmaya başlar, bu durum atriyal yapıların sefalik yönde hareketine yol açar. Ventriküllerin dorsalinden başa doğru hareket eder.

Erken postlup evrede septasyon başlar (Şekil 9). Aortik bulbus veya turunkus arteriozus kalp tüpünün sefalik bölgesinde belirginleşir. Bu yapının distalinde aortik kese ve proksimalinde konus bulunur. Distale doğru trebeküler yapıdaki sağ ve sol ventrikülün primordiumları, atrioventriküler kanal, sol ve sağ atriyum ile sinüs venozus bulunur. Sol ventrikül, posteromedial konus ile birleşerek çıkım yolunu oluşturur (2,3) (Şekil 9).

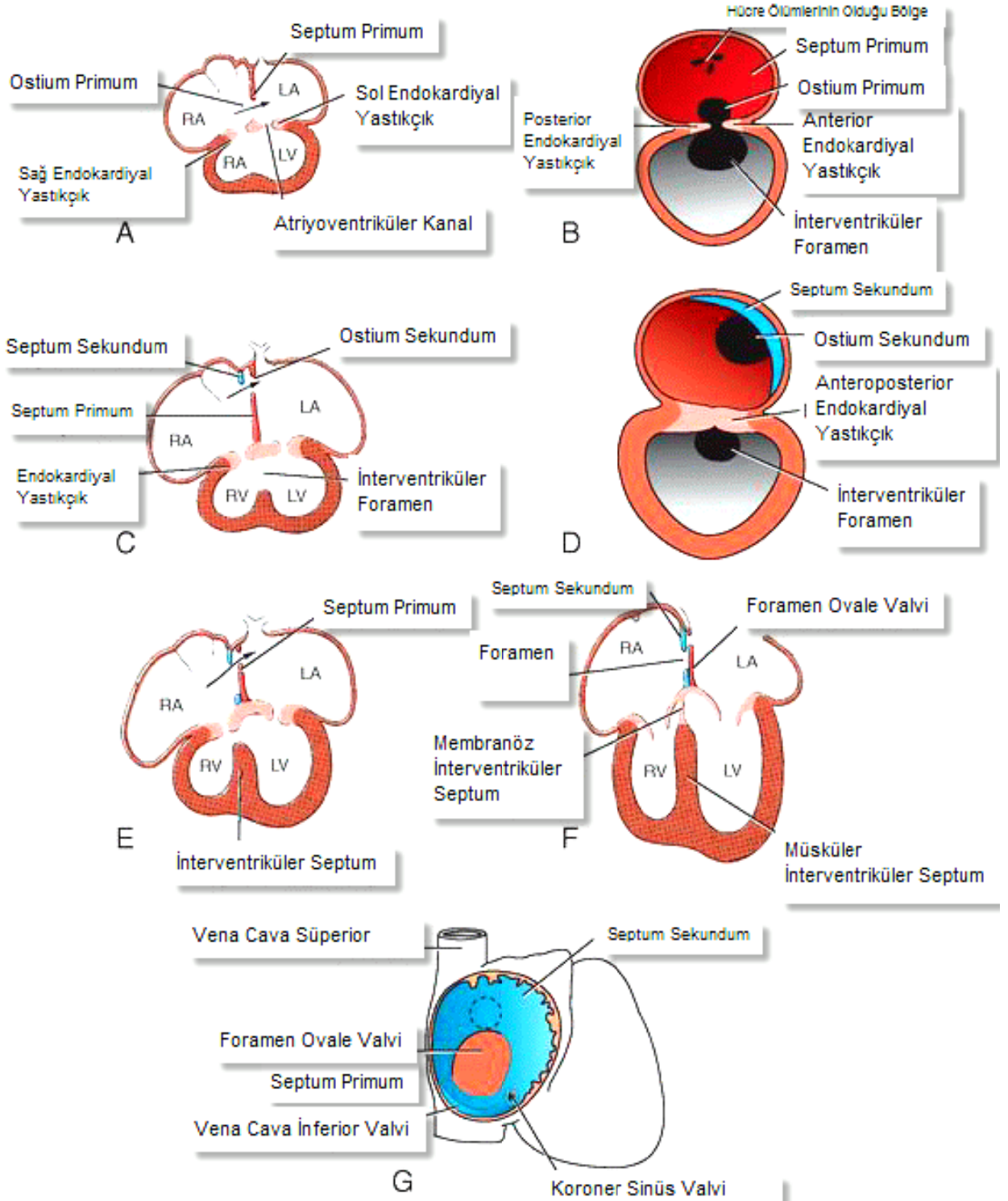
Atrial septasyon

Atriyal septasyon, primitif atriyumunun middorsal duvarından gelişmeye başlayan septum primum ile ortaya çıkar. İki rim şeklinde, orağa benzer ve atrioventriküler kanala doğru hareket eder. Bu esnada atrioventriküler kanalda oluşmaya başlayan endokardial yastıkçıklarla birleşir (Şekil 11).

Septum primum ile endokardiyal yastıkçıkların serbest kenarı arasında bir açıklık oluşur, buna ostium primum ya da foramen primum denir. Sağ atriyumdan sol atriyuma kan geçişine izin verir. Septum primum ve endokardiyal yastıkçıklardan gelen doku ile foramen primum kapanır. Tam bu delik kapanırken, septumun dorsosefalik kısmında programlı hücre ölümleriyle küçük bir orifis oluşturulur. Bu orifis büyüyerek ostium sekundum ya da foramen sekundumu oluşturur. Bu açıklık doğuma kadar kalır (Şekil 12).



Şekil 11. Atriyoventriküler kanal düzeyinde koronal kesitlerin ventral görünümü, venöz valvlerin gelişimi. Mavi renkle gösterilen alan sinus venarum. Oklar kan akım yönünü göstermektedir (3).



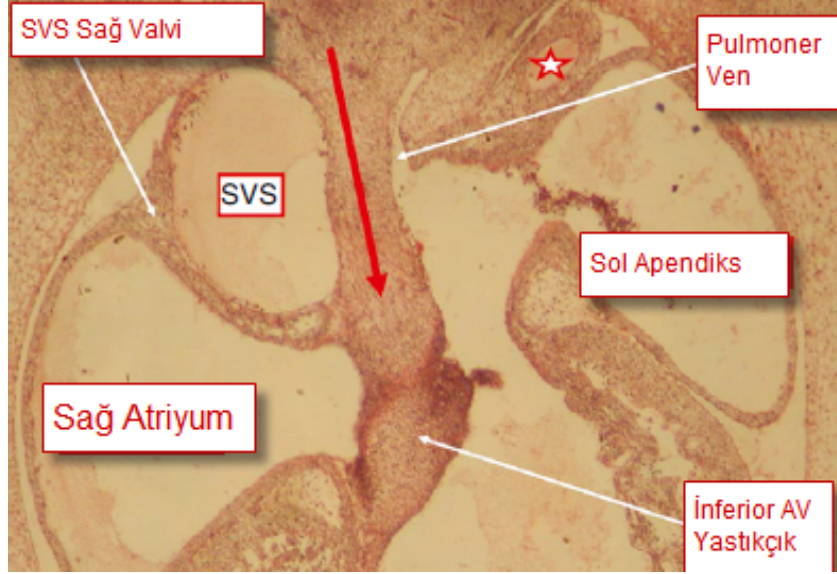
Şekil 12. Atrial septasyon süreci A. 30. gün (6 mm). B. 30. gün, sağdan görünüm. C. 33. gün (9 mm). D. 33. gün, sağdan görünüm E. 37. gün (14 mm). F. Yenidoğan dönemi G. Yenidoğan döneminde sağ atriyum içinden görünüm. LA: Sol atriyum. RA: Sağ atriyum. LV: Sol Ventrikül. RV: Sağ Ventrikül

Septum primumun sağında, sol sinüs venozus valvinin solundaki interseptovalvüler alanda yeni bir septal çıkıntı belirir. Şekli septum primumda olduğu gibi orağa benzer, hareket yönü ise inferior vena kava orifisine doğrudur. Bu yapı daha sonra limbusu oluşturacak ve tabanı septum primumdan olacaktır (Şekil 12).

Septum sekundum ile septum primum serbest duvarı arasında foramen sekundum düzeyine yakın, foramen ovale oluşturulur. Fetal hayat boyunca bir valv mekanizması oluşturarak bu yapı, doğumdan sonra her iki septumun yapışmasıyla fossa ovalise döner. Bu valv mekanizması ve septum sekundum lokalizasyonu inferior vena kavadan gelen umblikal ven kanının sol atriyuma yönlendirilmesini sağlar.

Septum sekundum, aslında ikincil bir septum değil, interatriyal bir katlantı sonucu ortaya çıkan yapıdır. Flep valv olarak oluşan yapı, septum primuma aittir (Şekil 11).

Atriyoventriküler yastıkçıklar gelişip birbirlerine doğru yaklaşırken, serbest ucunda endokardiyal doku içeren ve mezanşimal cap adı verilen bir yapı görölür. Mezanşimal cap, atriyoventriküler yastıkçıklarla birleştiğinde, atriyum tavanına yakın bölgeden foramen sekundum oluşturulur. Mezanşimal cap ile endokardiyal yastıkçıkların birleşmesi primer atriyal forameni kapatır. Böylece yeni oluşmuş olan atrial septumun tabanını mezanşimal cap döşer. Bu yapı atriyoventriküler (AV) oluğa doğru ilerleyen sağ pulmoner ridge'e ait mezanşimal doku ile kuvvetlendirilir (Şekil 13). Atrium kaudal duvarında oluşan bu çıkıntı ilk kez Wilhelm His tarafından "spina vestibuli" olarak tanımlanmıştır (Şekil 13). Bu mezanşimal doku, daha sonra mükülarize olarak atriyal septumun tabanını sağlamlaştırırken, santral fibröz body ile birleşir (2).



Şekil 13. İki Haftalık insan embriyosu. SVS: Sistemik Venöz Sinüs. Kırmızı okla belirtilen faringeal mezanşim: Spina Vestibuli. Yıldız: Sol venöz konfluens

Septum oluşurken, sağ tarafta, inferior vena kava ağzına yakın bölgede oluşan valv bazen postnatal kalıcı olup, Eustachian valv adını alır. Koroner sinüsün sağ atriyuma açıldığı yerde oluşan valv, Tebessian valv olarak kalır. Bu iki valvin birleşmesi kalbin tabanında uzanan fibröz yapıyı oluşturur. Böylece sinüs septum oluşmuş olur. Bu fibröz yapının santral fibröz body içine doğru uzanan şekli, atriyoventriküler ileti aksı içi mirengi noktasının tayininde son derecede önemli olan Todaro tendonunu oluşturur.

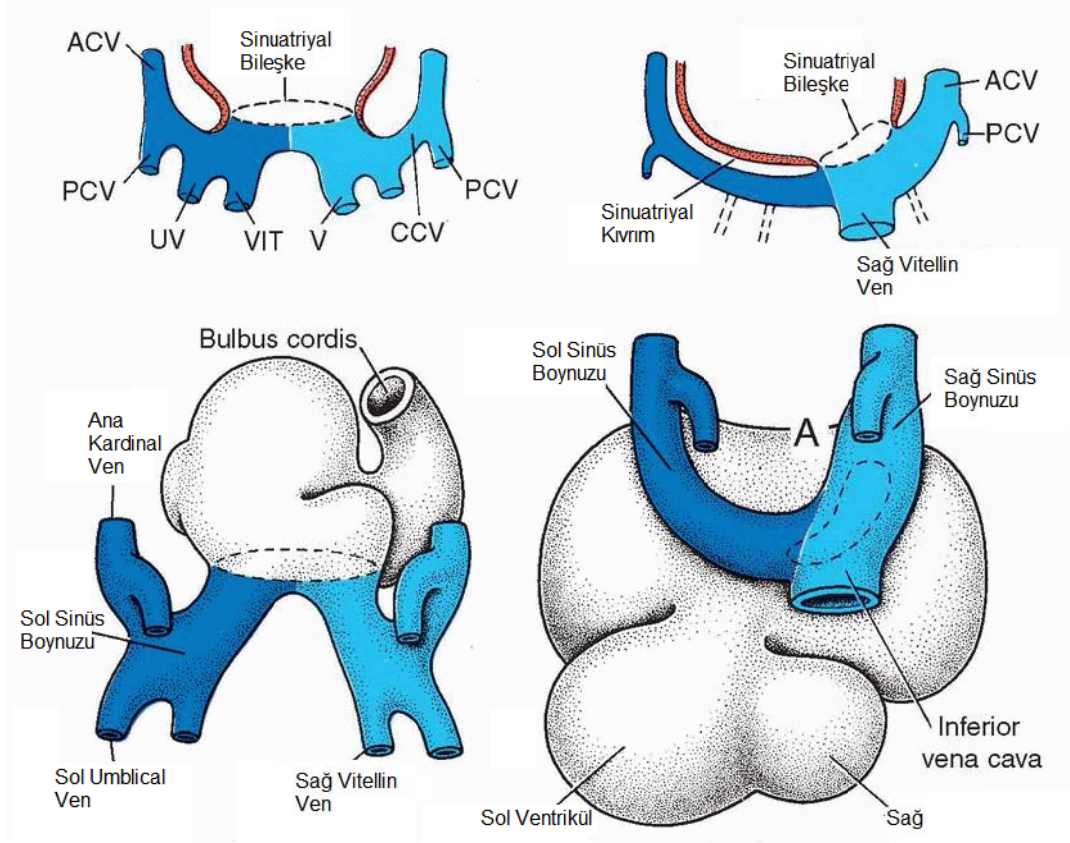
Atriyumlar oluşurken kalp tüpünün primer miyokardiyumundan tomurcuklanan yapılar apendiksleri oluşturur. Venöz sistemler ise farklı orijinden gelir. Sistemik venöz miyokardiyal yapılar *Tbx18* (+) mezanşimin miyokarda transforme olmasıyla, pulmoner venöz sistemin miyokardiyal komponenti ise *Islet1* (+) mediastinal mezanşimal hücrelerden – ikincil kalp oluşum alanları – oluşur (2-6).

Venöz Komponentlerin Gelişimi

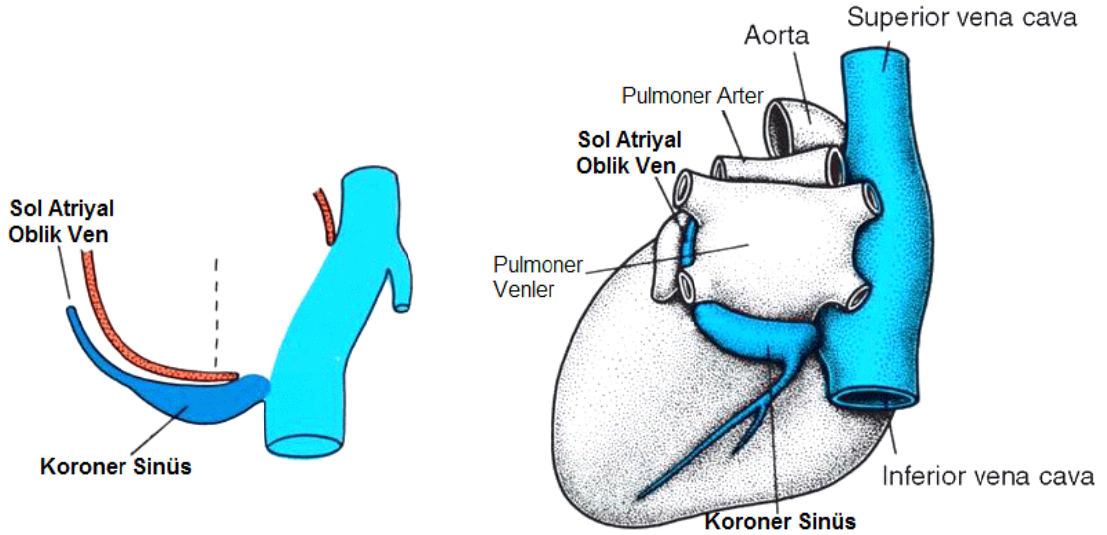
Luplaşma devam ettikçe, kalp tüpünün venöz ucu çok iyi bir simetri gösterir. Embriyonun her iki tarafında bulunan yolk sac ve plasentadan gelen kanallar birleşerek bir orifis aracılığıyla atriyuma açılır (Şekil 10). Bu yapılar çoğu zaman sinüs venozus olarak tanımlanır. Bu sinüslerin atriyal bölgeye açılan kısımları venöz sinüs boynuzlarını oluşturur.

Venöz sistemin gelişiminde en önemli aŐamalardan biri de, sol tarafta oluşan venöz yapıların, embriyonun sağ tarafına Őantını sağlayan bağlantılardır. En önemli anastomozlardan biri embriyonun kaudal kısmında oluşan umblikal venlerin kardinal venöz sisteme aktarılmasını sağlayan duktus venozustur. İkinci büyük anastomoz embriyonun kraniyal bölgesinde oluşan sol brakioiosefalik veni sağ kaudal vene bağlayan kanaldır (2,3) (Şekil 14, 15).

Pulmoner venöz sistem akciğer oluŐana kadar görülmez. Embriyonun ventral mediastinal mezanşimal yapısından köken alan trakeobronŐiyal t p geliştikçe, mediastinal dokulardan venöz kanallar oluşmaya başlar. Bu kanallar bir yandan intrapulmoner venöz plexus ile birleŐirken bir yandan da kalbin dor sal mezokardiyumu ile birleşir.



Şekil 14. Sinüs venozus gelişimi. A: 24 günlük embriyo. B: 35 günlük embriyo. ACV: Anterior kardinal ven; PCV: Posterior kardinal ven; UV: Umbilikal ven; VIT V: Vitellin ven; CCV: Common kardinal ven (3)



Şekil 15. Sinüs venozus ve büyük damarların gelişiminde son aşama (3)

Pulmoner venöz yapıların gelişimi boyunca hiçbir aşamada sistemik venöz yapılarla bağlantısı olmaz. Mediastende ayrı ve yeni bir yapı olarak gelişimini sürdürür ve sol atriya açılır. Burada sol atriyaun mediastinal myokardiyum kökenli sol tarafıyla birleşir (4) (Şekil 9). *Tbx18* geni transkripsiyon faktörlerinin, moleküler düzeyde sistemik venöz alanlarda bulunduğu ancak pulmoner venlerde bulunmadığı gösterilmiştir.

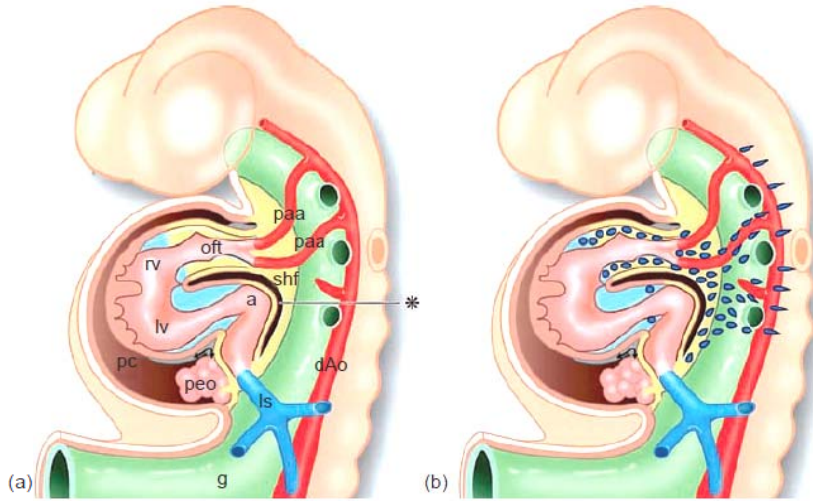
Sinüs venozus, başlangıçta çift ve septum transversum ile ilişkilidir. Kaudal bölgede her iki sinüs venozus medialde vitellin ven, lateralde umbilikal ven gibi iki ekstraembriyonik venle birleşir. Ek olarak her iki lateralden birer tane de intraembriyonik venle birleşir ve “common kardinal ven” veya “Cuvier Kanalı” adı verilir. Daha sonra her iki sinüs venozus, dorsoventral bir kavite oluşturacak şekilde birleşir. Ön kavite sağ ve sol sinüs boynuzlarını oluşturacak şekilde primitif atriyaun hemen arkasında yer alır. Sinüs venozus, daha sonra sinuatryal bir orifis aracılığıyla atriyaun açılır. Bu bölgede atriyaun kontraksiyonları sırasında kanın geri kaçışını engelleyecek sinüs valvleri oluşur. Başlangıçta antriyoventriküler bileşmeye ve orta hatta yakın olan sinuatryal orifis, 4 - 5. gestasyonel haftalarda sol yapılarıdaki venöz direnjin sağa şantı sonucu sağ tarafa kaymaya başlar.

Sol taraftaki umbilikal venin ve ardından vitellin venin progresif olarak oblitere olmasıyla sinüs venozusun transvers bölgesi ve sol boynuzu küçülür. Sağ boynuz ise büyümeye başlar, daha vertikal bir pozisyon alır. Sinüs venozus, septum transversumdan ayrıldıkça sol ana kardinal ven ve boynuzun distal bölümü oblitere olarak “Marshall Ligamenti” haline gelir. Sol boynuzun proksimal kısmı ve sinüs venozusun transvers bölümü koroner sinüsü oluşturur (2,3) (Şekil 14, 15).

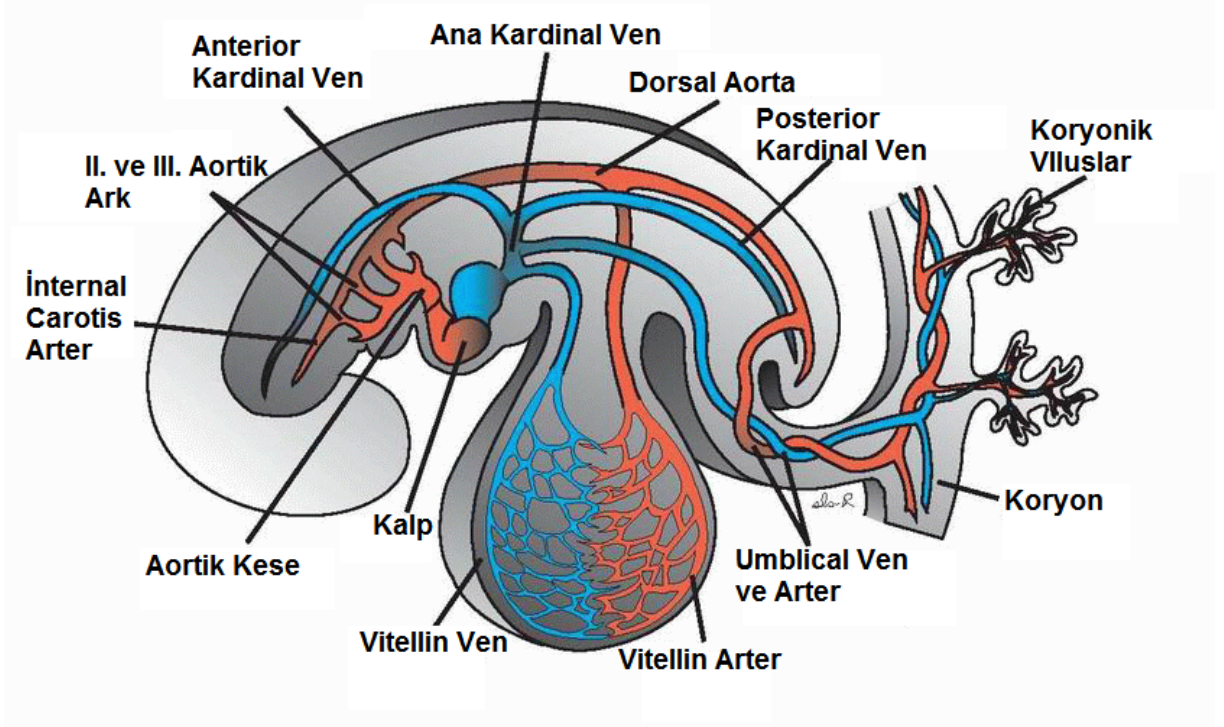
Sol ve sağ sinüs valvleri sefalik uçta birleşerek septum spurium adını alır (Şekil11). Zaman içinde sağ boynuz, sağ atriyaun içine alındıkça, sinüs valvleri küçülmeye başlar, septum spurium ve sol sinüs venozus valvi atriyaun septumun sağ yüzünde kalır. Sağ sinüs venozus valvinin superior kısmı kaybolur, inferior kısmı iki bölüme ayrılır: biri inferior vena kavanın Eustachian valvi, diğeri de koroner sinüsünün Tebessian valvini oluşturur.

Sinüs venozus üç ayrı venöz sistemin direnaj yerini oluşturur. İkisini vitellin veya omfalomezenterik venler ve umbilikal ven (ekstraembriyonik), diğerini kardinal ven (intraembriyonik) oluşturur.

Vitellin ya da omfalomezenterik ven, yolk sac'tan gelen kanı sinüs venozusa taşır. Sinüs venozusun kaudal – medial bölümüne açılmadan, karaciğer ve duodenumun geliştiği transvers septum düzeyinde bir ağ oluşturur (Şekil 17, 18). Bu vasküler ağ yapıya hepatik sinüzoidler adı verilir. Vitellin venin hepatik sinüzoidlerle birleştiği proksimal bölgede hepatokardiyak kanallar oluşur. Duodenum etrafındaki yapıda ise sadece portal ven oluşur. Sol vitellin venin distal bölümü kaybolur, sağ vitellin venin distal kısmında superior mezenterik ven haline gelir (6,7) (Şekil 17).



Şekil 16. (a) Kardiyak alanın mid-sagittal görünümü. a: Atriyum; dAo: Dorsal aorta; g: Barsak; ls: sol sinüs boynuzu; lv: sol ventrikül girişi; paa: Faryngeal ark arterleri; peo: Proepikardiyal organ; pc: Perikard boşluğu; rv: sağ ventrikül çıkım yolu; shf: İkincil kalp oluşum alanı ;(*) oblik sinüs. (b) İkincil kalp oluşum alanından kalbin her iki kutbuna doğru hareket eden nöral çıkıntı hücreleri (7)



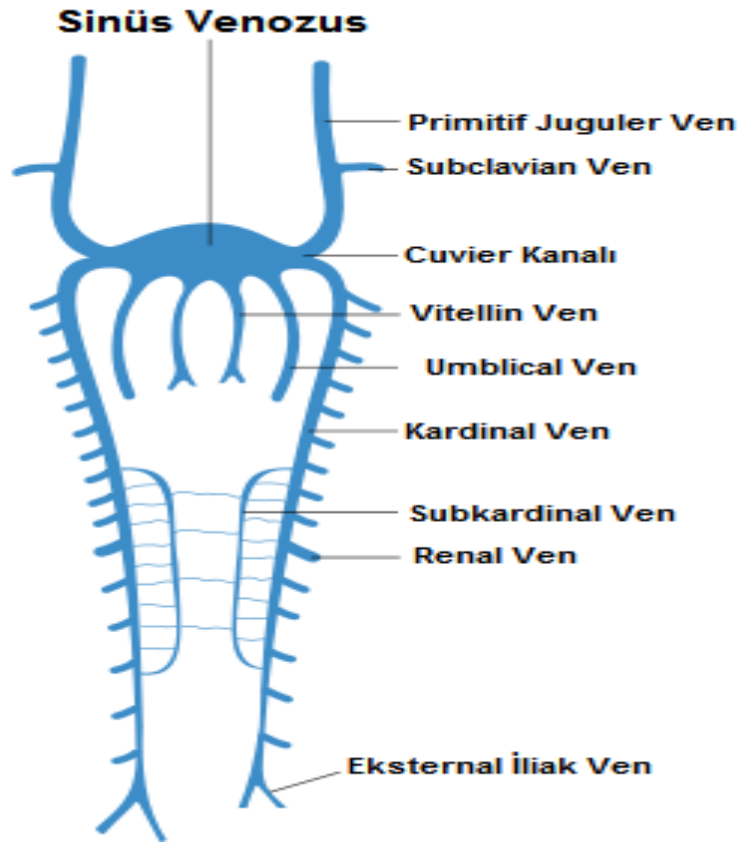
Şekil 17. Dört haftalık (4 mm) embriyoda sol taraf kesitte ana intraembriyonik ve ekstraembriyonik arterler (kırmızı) ve venler (mavi) (3)

Sağ sinüs venozus büyüdükçe, sağ vitellin venden buraya yönlendirilen kan akımı sayesinde inferior vena kavanın suprahepatik kısmı oluşur. Umbilikal venin proksimal sağ ve sol kısımları ile sağ distali kaybolur, sol distal kısmı sağ hepatokardiyak kanalla birleşerek duktus venozusu oluşturur. Duktus venozustaki kan akımı, hepatik sinüzoidleri by-pass ederek direk kalbe ulaşır. Doğumdan sonra duktus venozus ve sol umbilikal ven oblitere olur (2, 3,9) .

Sağ ve sol ana kardinal venler, sefalik alanda lateralden sinüs venozusa açılırlar. Sağ ve sol anterior kardinal venlere prekardinal ven de denir ve baş boyun gelişiminde önemlidir. Distal kısmı serebral venleri, intrakraniyal veya dural venöz pleksus ve internal juguler veni oluşturur. Sağ ana kardinal ven, sağ anterior kardinal venin kaudal proksimal kısmı süperior vena kavayı oluşturur. Aynı venin sefalik uçtaki proksimal kısmından sağ brakiosefalik ven oluşur. İnterkardinal anastomoz, innominate ven ve sol

brakiyosefalik ven olarak kalır. İlk ortaya çıkan posterior kardinal venin proksimalinde kalan kısa bir segmenti azygos ven olarak kalabilir.

Sol ve sağ suprakardinal venlerin proksimal segmentleri arasında oluşan anastomozlar ile de hemiazygos ven oluşur. İntersubkardinal anastomoz, sol renal veni, proksimal segmenti sol suprarenal ve distal segmenti sol ganadol veni oluşturur. Sağ subkardinal venin proksimal ucu sağ hepatokardiyak kanal ile birleşerek subkardinohepatik anastomoz oluşturur. Bu kısmı daha sonra inferior vena kavanın hepatik bölümünü oluşturur (2,3,8,10).



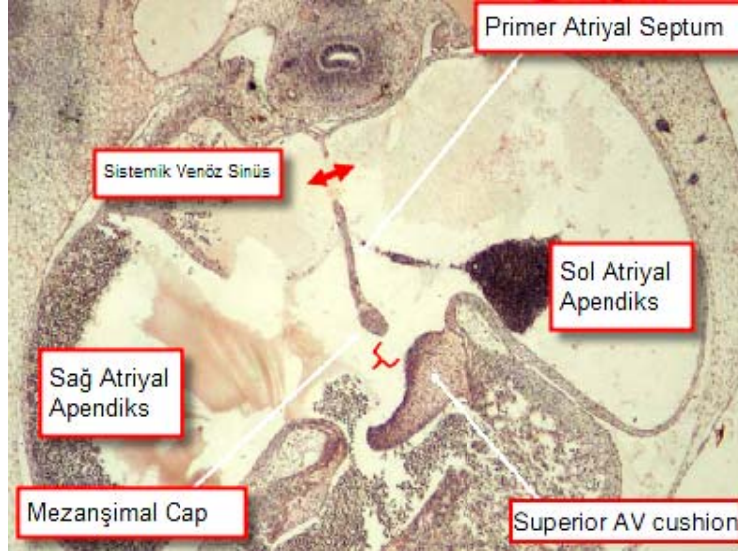
Şekil 18. Parietal venlerin şematik görünümü. *Gray H .Gray's Anatomy of the Human Body (30th Edition). Lea & Febiger; 30 Revised & enlarged edition (December 1, 1985)*

Atriyoventriküler Kanal

Luplaşma aşamasında kaudal uçta sol ve sağ atriyum primordiumları oluşurken, sefalik kısımda yeni bir segment olarak “konus” ortaya çıkar. Atriyoventriküler bileşkede atriyal primordium ile sol ventrikülün trabeküler kısmı arasında tünel şeklinde bir daralma ile embriyonun sefalokaudal longitudinal aksı boyunca uzanan atriyoventriküler kanal oluşur. (Şekil 9) Bu kanalın sefalik ucu ventrikül, kaudal ucu da atriyaumlara açılır. Zaman içinde atriyaumlara posteriora doğru yer değiştirdikçe, atriyoventriküler kanalın başlangıçta sefalokaudal longitudinal olan aksı, dorsoventral bir pozisyona geçer. Bu yer değiştirmeden sonra kanalın dorsal açıklığı atriyaumlara, ventral açıklığı ventriküllere döner.

Luplaşma aşamasının sonuna doğru atriyoventriküler kanal içinde iki mezanşimal doku kitlesi belirir (2, 3, 8, 9) (Şekil 8,11,12).

Biri ventralde-superiorda- superior yastıkçık, diğeri dorsal-inferiorda- inferior yastıkçık- adını alır (Şekil 19). Bu yastıkçıklar birleşmeden önce sağ ve sol duvarlarda beliren lateral yastıkçıklar valv şeklinde bir fonksiyon ortaya koyar. Özellikle sistolde kanalı kapatmak, atriyoventriküler akımı ikiye böler. Belirmeye başladıkları andan itibaren superior ve inferior yastıkçıklar, interatriyal ve interventriküler septumlarla devamlılık halinde olurlar. Atriyoventriküler kanalı sağ ve sol orifis olarak ikiye ayırırlar. Böylece bu orifisler ilgili atriyaumu ilgili ventriküle bağlar. Septum primumun serbest ucu ve atriyoventriküler kanalın serbest atriyal kısmı foramen primumu oluşturur. Benzer şekilde yastıkçıkların ventrikül tarafındaki serbest kısmı ve primitif interventriküler septum arasında “primer interventriküler foramen – bulboventriküler foramen – “ oluşur. Inferior yastıkçık hızlı bir büyüme göstererek sağ tarafta superior yastıkçık üzerine süperimpoze olur, superior yastıkçık incilir ve yay şeklini alır. Bu yayın konkav yüzeyi sağ ventriküle, konveks yüzeyi de sol ventriküle bakar (2)(Şekil 19).



Şekil 19. Dört boşluk pozisyonunda kesit alınmış embriyo. İki yönlü ok sekonder interatriyal, parantez primer interatriyal ilişkiyi göstermektedir (2).

Bu esnada konus üzerinde dextro – dorsal ve sinistro – ventral çıkıntılar oluşur. Böylece postero – inferioru, inferior yastıkçığının serbest kenarı, anterioru primitif interventriküler septum ve superioru konal çıkıntı tarafından sınırlanan yeni bir orifis oluşur. Bu yeni açıklığa sekonder interventriküler foramen denir. Sekonder interventriküler foramen, primer interventriküler foramenin sağında yer alır, sağ ve sol ventrikülü birleştirir. Primer interventriküler foramen de tünel şeklinde kalarak sol ventrikül çıkış yolunun proksimal kısmını oluşturur (2, 3, 9, 10).

Atriyoventriküler kanal oluşurken inferior yastıkçıktan gelişen septum, her iki ventrikülün giriş yolunu ayırır ve sol ventrikül-sağ atriyum arasındaki atriyoventriküler septumunu oluşturur. Dorsalinden mitral anterior leaflet ve ventralinden triküspit septal leaflet gelişir. Atriyoventriküler ve interventriküler membranöz septum inferior yastıkçıktan gelişir. Membranöz septum, sekonder interventriküler foramenin kapanmasıyla oluşur ki, oluşumuna konal çıkıntı, endokardiyal yastıkçıklar ve primitif interventriküler septum katkıda bulunur.

Antriyoventriküler kapaklar bu yastıkçıklardan ve dekstro-dorsal çıkıntı ile ventrikül duvarından gelişir. Posterior mitral leaflet atriyoventriküler kanalın

lateral yastıkçığında, anterior mitral leaflet ise septal kısmı inferior yastıkçık ve serbest kısmı superior yastıkçıktan köken alır. Triküspit posterior leafletin sağ lateral yastıkçıktan, septal leafleti inferior yastıkçıktan geliştiği görülür. Anterolateral triküspit leafleti ise iki ayrı orijine sahiptir. Septal leaflete komşu olan medial kısmı Dekstrodorsal konal çıkıntıdan, lateral kısmı ise sağ lateral yastıkçıktan köken alır (9,10).

Leafletlerin dokusu başlangıçta müsküler yapıda olup, hücresel farklılaşma ile ince membranöz yapıda bağ dokusuna transforme olur. Korda tendinealar ve papiller kaslar ise ventrikülde divertiküller şeklindeki çıkıntıların oyulması sonucu ortaya çıkar.

Ventriküllerin Gelişimi

Kalp tüpü oluştuktan sonra sefalik uçta sağ, kaudal uçta sol ventrikülün trabeküler yapısı görülmeye başlar. Luplaşma sırasında sağ ventrikülün trabeküler kısmı sağa, sol ventrikülün trabeküler kısmı sola kayar. Buna D lup denir (Şekil 8).

Her iki primitif ventrikül içinde divertrikülasyon ve trabekülasyon devam ederken, primitif interventriküler septum ortaya çıkmaya başlar. Oluşan bu septum, atriyoventriküler yastıkçıklara doğru hareket eder. Van Mierop'a göre (11), aslında bu septal yapı her iki ventrikülün medialde birleşerek trabeküler kısımlarının büyümesi sonucu ventrikülleri ikiye böler. Ancak başka otörlere göre, septum, ventrikül duvarından göç eden hücreler tarafından oluşturulmaktadır (2-4, 6-9,12).

Ventriküllerin oluşumu, septumun tamamlanması ve atriyoventriküler kapakların oluşmasıyla iki ayrı atriyoventriküler orifis oluşur. Ventriküllerin inlet olarak adlandırılan kısmı atriyoventriküler yastıkçıkların gelişmesiyle, trabeküler kısmı ventrikülün myokardından, çıkım yolu-outlet- kısmı ise ikincil kalp oluşum sahasından göç eden hücreler tarafından oluşturulmaktadır.

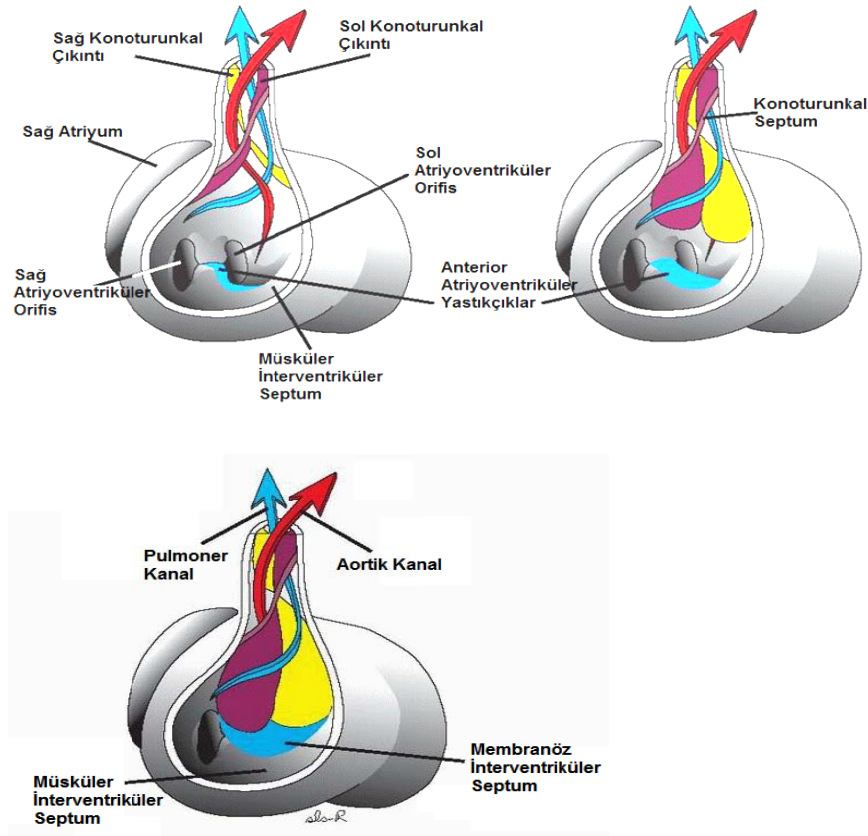
Ventrikül infundibulumu ya da konus luplaşma aşamasında ortaya çıkar. Başlangıçta embriyonun sefalik kısmında kalp tüpünde ortaya çıktığı gözükür. Kaudalinde sağ ventrikülün trabeküler kısmı bulunur. Sol ventrikülün trabeküler kısmında ayrıdır, posteriorda bulboventriküler katlantı aracılığıyla da atriyumdan ayrılır. Sefalik uçta ise turunkus ile devam eder.

Embriyogenez boyunca konusta oluşan morfogenetik değişiklikler; septasyon, migrasyon ve absorpsiyondur.

Başlangıçta konus ve turunkusta septasyon yoktur. Erken postlup aşamada konal dokunun iç tarafında mezanşimal doku kitleleri belirir. Bunlar dekstrodorsal ve sinistroventral konal çıkıntılardır. Eş zamanlı olarak turunkus içinde de karşılıklı iki kitle belirmeye başlar. Bunlar dekstrosuperior ve sinistroinferior turunkal şişlikler şeklinde görülürler. Konus içinde oluşan

şıklıkler, konusu anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki parçaya böler. Kaudal ya da proksimal uçta konal çıkıntı, sekonder interventriküler foramenin superior kenarını oluşturur. Sinistroventral konal çıkıntı ise primitif interventriküler septum ile devam eder (3,12) (Şekil 20, 21).

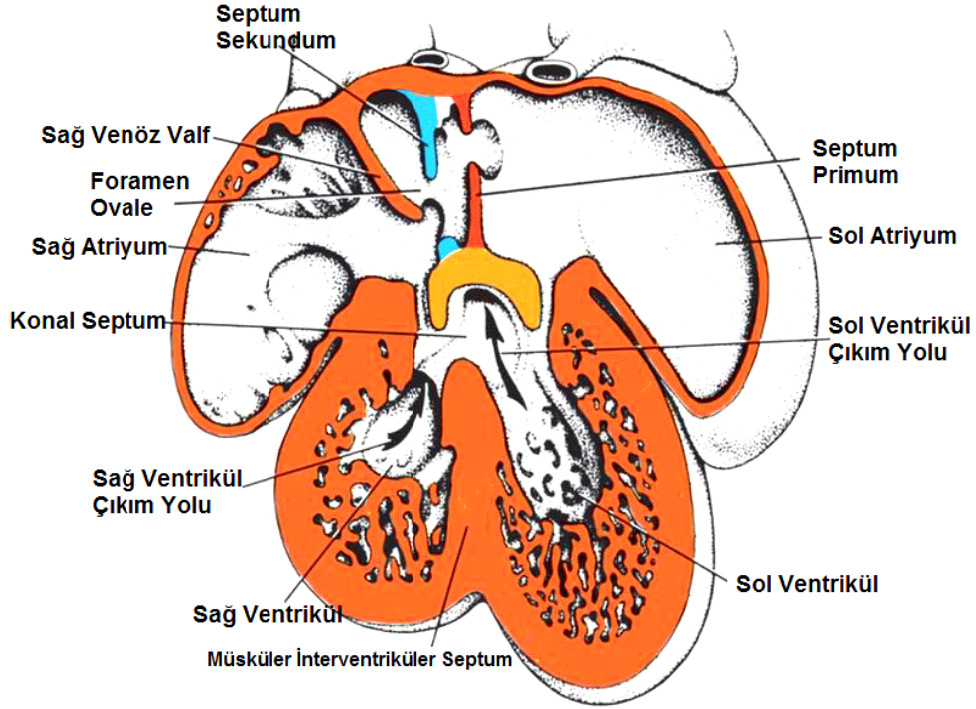
Dekstrodorsal konal çıkıntı, atriyovenriküler kanalın superior yastıkçığı ve konoventriküler katlantı ile birlikte atriyovenriküler kanalın sağ lateral yastıkçığına birleşir. Dekstrodorsal konal çıkıntı aynı zamanda triküspit kapağın anterolateral leafletinin medial kısmının gelişimini sağlar. Sağ lateral yastıkçık ile krista supraventrikularisi – ventriküloinfundibuler fold - oluşturur. Bu yapı matür kalpte triküspit ve pulmoner kapakları ayıran müsküler veya fibröz bir yapı olarak karşımıza çıkar.



Şekil 20. Konoturunkal yastıkçıkların gelişimi ve interventriküler foramenin kapanması (3)

Konal çıkıntıların birleşmesiyle outlet septumun sağ yüzeyi oluşur. Konal septumunun sol yüzeyini ise superior atriyovenriküler yastıkçıklar

yapar. Bulboventriküler (conoventricular flange) katlantı boyutu küçüldükçe, konus göç ederek sağdan anteromediale yerleşir. Anterolateral kısmı anatomik sağ ventrikül, posteriomedial kısmı ise anatomik sol ventrikül ile ilişkilidir (2, 3, 12)(Şekil 21).



Şekil 21. Yedi haftalık embriyonun frontal kesiti. Konal septum tamamlanmış, sol ventriküle gelen kan aortaya yönlendiriliyor (3).

Turunkus içinde bulunan şişliklerin büyümesiyle 4.ve 6. aortik ark arasında ekstrakardiyak, aortopulmoner bir septum oluşur. Bu septasyonda nöral crest hücrelerinin rol oynadığı ve septumun sefalokaudal spiral şeklinde oluştuğu görülmüştür. Bu spiral yapı, aort ve pulmoner arterlerin birbirleriyle ilişkisini belirlemektedir (Şekil 20).

Aort, sefalik tarafta sağda ve önde bulunur, sol ventrikül infundibulumunu oluşturan posteromedial konus ile devam eder. Pulmoner arter arkada ve solda yer alır, sağ ventrikülün infundibulumunu oluşturan anterolateral konus ile devamlı hale gelir.

Turunkus içinde sinistroyinferior ve dextrosuperior şişlikler birleşip turunkal septumu oluştururken, posterior sağ ve sol pulmoner leaflet ile anterior sağ ve sol aortik leafletler oluşur. Dorsal ya da sağ turunkal şişlikten aortik posterior (non- koroner cusp), ventral ya da sol turunkal şişlikten ise anterior pulmoner leaflet oluşur.

Yaklaşık 5. haftada atriyoventriküler ve interventriküler subepikardial alanlarda damarsal bir ağ oluşmaya başlar. Bu ağdaki bazı damarlar myokardı delerek intramiyokardiyal sinüzoidlerle bağlantı oluşturur. İki adet endotelyal subepikardiyal damar ağı oluşur. Bunlar: Sağ posterior ve sol anterior.

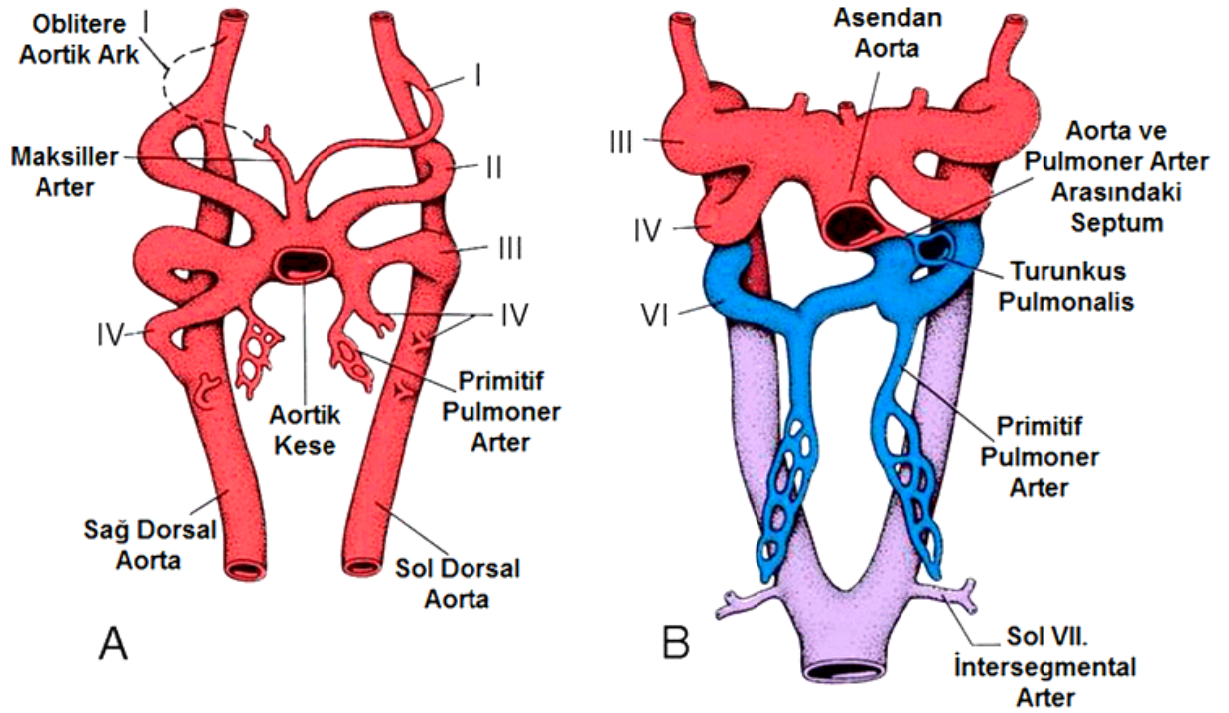
Sağ posterior subepikardiyak ağ sağ atriyoventriküler sulkus boyunca, posterior interventriküler sulkus, sağ ventrikül anterior yüzeyi ile her iki ventrikülün diafragmatik yüzeyine dağılır. Sol anterior subepikardiyal damar ağı sol atriyoventriküler sulkus, anterior interventriküler sulkusun ve her iki ventrikülünün anterior interventriküler sulkusa komşu duvarlarında oluşur. Subepikardiyal vasküler ağın aortik sinüsleri penetre etmesiyle koroner arterler oluşur (3).

Aortik Arkların Gelişimi

Aort ark gelişimi, baş-boyun gelişmesiyle birlikte oluşur. Yaklaşık 4. haftada sefalokaudal segmentte faringeal arklar görülmeye başlar. Başlangıçta yerleşimleri ön barsak ventralinde ve lateral duvarındadır. Faringeal arklar birbirinden derin sulkuslarla ayrılmış faringeal yarıklar olup mezanşimal bar şeklindedir. Ön barsağın lateral duvarında oluşan faringeal poşlar, faringeal arkları birbirinden ayırır. Embriyonun dorsal kısmında, ön barsağın her iki yanında, sağ ve sol dorsal aorta adını alan iki arter yapısı oluşur. Ön barsağın ventral duvarında turunkus olarak devam eden ise aortik kesedir. Faringeal arklar geliştikçe aortik keseden sağ ve sol dallar çıkar, bunlar sağ ve sol dorsal aorta ile birleşirler. Böylece 6 çift arter oluşur, bunlara aortik arklar denir (3, 6, 12) (Şekil 20).

Aortik arklar faringeal arklar gibi sefalokaudal segment boyunca yerleşir. Hepsi aynı anda görülmez. Beş ark I, II, III, IV ve VI olarak numaralandırılır. V. ark ya hiç oluşmaz, ya da tam olarak oluşmadan regrese olur (Şekil 22).

Turunkus arteriozusun aortikopulmoner septum ile bölünmeye başlamasıyla, çıkım yolları ayrılarak, aorta ve pulmoner turunkus oluşur (Şekil 21). Aortik kesede sağ ve solda boynuzlar oluşur ve buradan brakiyosefalik arter ve aortik arkın proksimal segmenti oluşur (Şekil 22).



Şekil 22. A. Dördüncü haftada aortik arkların görünümü. Altıncı ark oluşmadan birincisi oblitere olmaktadır. **B.** Altıncı haftanın başında aortik arklar (3).

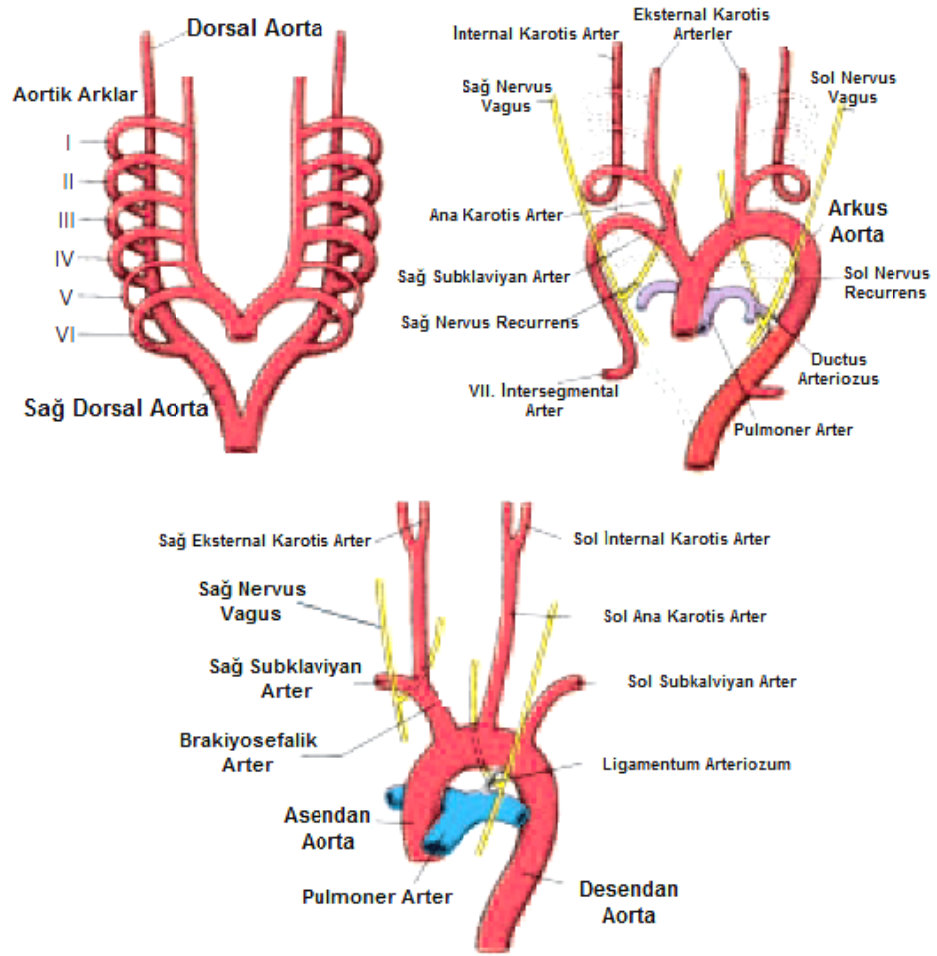
Yaklaşık 27. günde I. ark kaybolur, küçük bir segmentinden maxiler arter gelişir. Ardından II. ark kaybolur, buradan da hyoid ve stapedial arterler gelişir. III. ark geniştir. IV. ve VI. arklarda oluşan dönüşüm devam eder. VI. ark aslında tamamlanamaz, önemli bir dalı primitif pulmoner arteri oluşturur.

29. günde I. ve II. ark kaybolmuştur. III, IV ve VI. ark geniştir. Konoturunkal bölge bölünmeye başlar ve VI. ark pulmoner turunkus ile

devamlılık halindedir (Şekil 22). Gelişim sürdükçe aortik ark sistemi başlangıçtaki simetrik yapısını kaybeder. III. ark common karotis arteri ve internal karotis arterin ilk kısmını yapar. Kalan internal karotis, dorsal aortanın kranial kısmından gelişir. Eksternal karotis arteri ise III. aortik arkın dallanmasından oluşur.

IV. aortik ark her iki yanda kalır. Sol tarafta aortik arkusun yapısına katılır, sol karotis kommunis ile sol subklavian arter arasındaki bölge buradan gelişir. Sağda ise sağ subklavian arterin proksimal segmentinin önemli bir kısmını oluşturur. Geri kalan kısmı dorsal aorta ve VII. intersegmental arter tarafından oluşturulur.

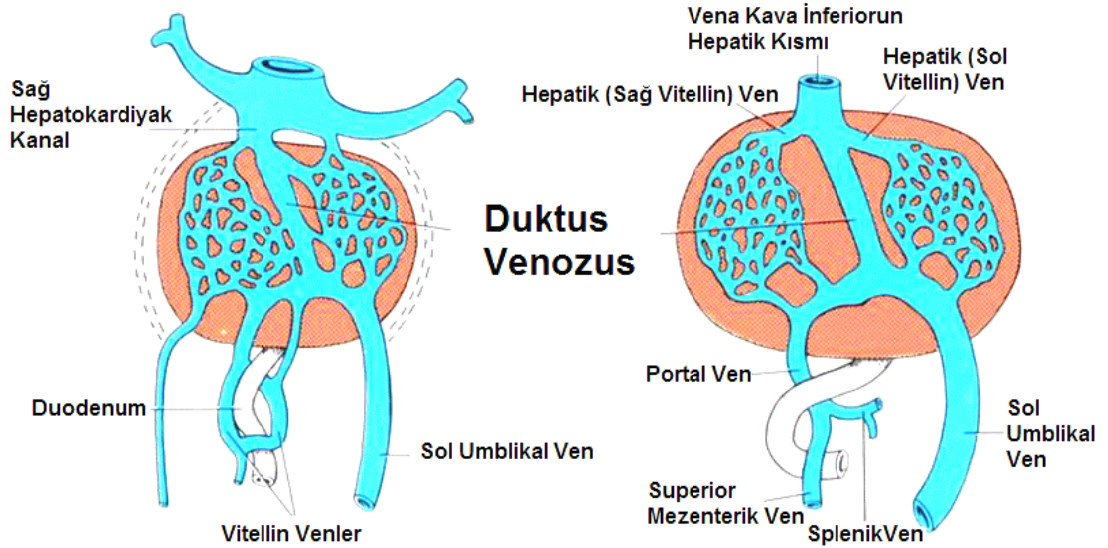
VI. arch pulmoner ark olarak bilinir. Önemli dalları gelişmekte olan akciğer tomurcuklarına doğru hareket eder. Sağ tarafta proksimal kesim sağ pulmoner arterin proksimalini oluşturur. Bu arkın distal kısmı dorsal aorta ile bağlantısını kaybeder. Sol tarafta ise distal kısmı intrauterin yaşam boyunca duktus arteriozus olarak kalır (Şekil 23).



Şekil 23. Aortik arkların transformasyonu (Kesik çizgiyle gösterilen yapılar transformasyon sürecinde oblitere olmaktadır.)

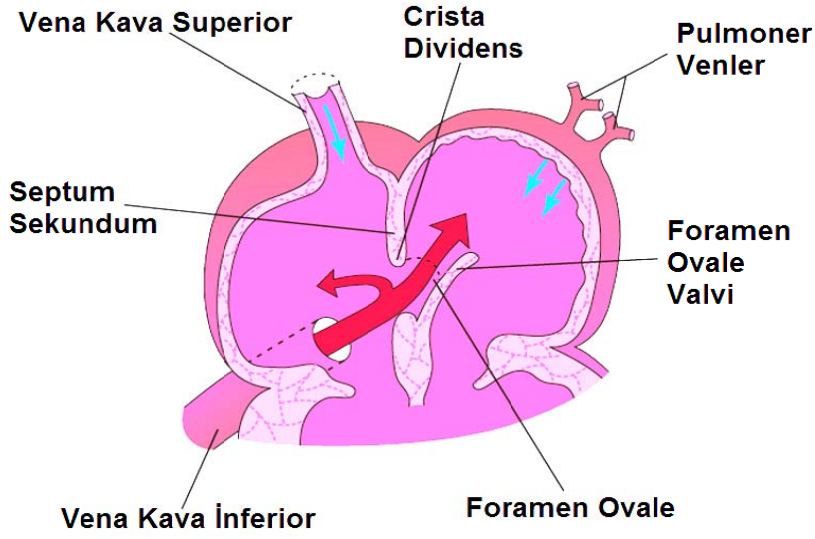
2.1.3. Fetal Dolaşım

Doğum öncesi plasentadan umblikal ven yoluyla dönen kanın oksijen satürasyonu yaklaşık %80'dir. Karaciğere ulaştığında, çoğunluğu duktus venozus yoluyla karaciğeri by-pass ederek vena kava inferiora dökülür. Az bir miktar karaciğer sinüzoidleri içine dağılırarak portal dolaşımdan gelen kanla karışır. Duktus venozus içinde bulunan sfinkter mekanizmasıyla umblikal venden gelen akım kontrol edilir (2, 3, 6, 12)(Şekil 24). Örneğin uterusun ani kasılmasıyla umblikal vene aşırı yük bindiğinde, sfinkter devreye girip umblikal yoldan gelen kanın bir kısmını hepatik sinüzoidlere aktararak kalbi aşırı yüklenmeden korumuş olur.



Şekil 24. Üçüncü ayda vitellin ve umblikal venlerin gelişimi (12)

Alt ekstremiteden gelen deoksijene kanla birlikte umblikal yoldan gelen kan, sağ atriyum içinde karışır. İnfior vena kavanın sağ atriyuma açıldığı yerdeki valvi yoluyla gelen kan foramen ovaleye yönlendirir. Böylece oksijen içeriği yüksek olan kan sol atriyuma gönderilmiş olur. Bir kısmı septum sekundumun alt kenarından dönerek sağ atriyum içinde kalır (Şekil 25). Burada baş-boyun ve kollardan gelen deoksijene kanla birleşerek sağ ventirküle geçer (12).

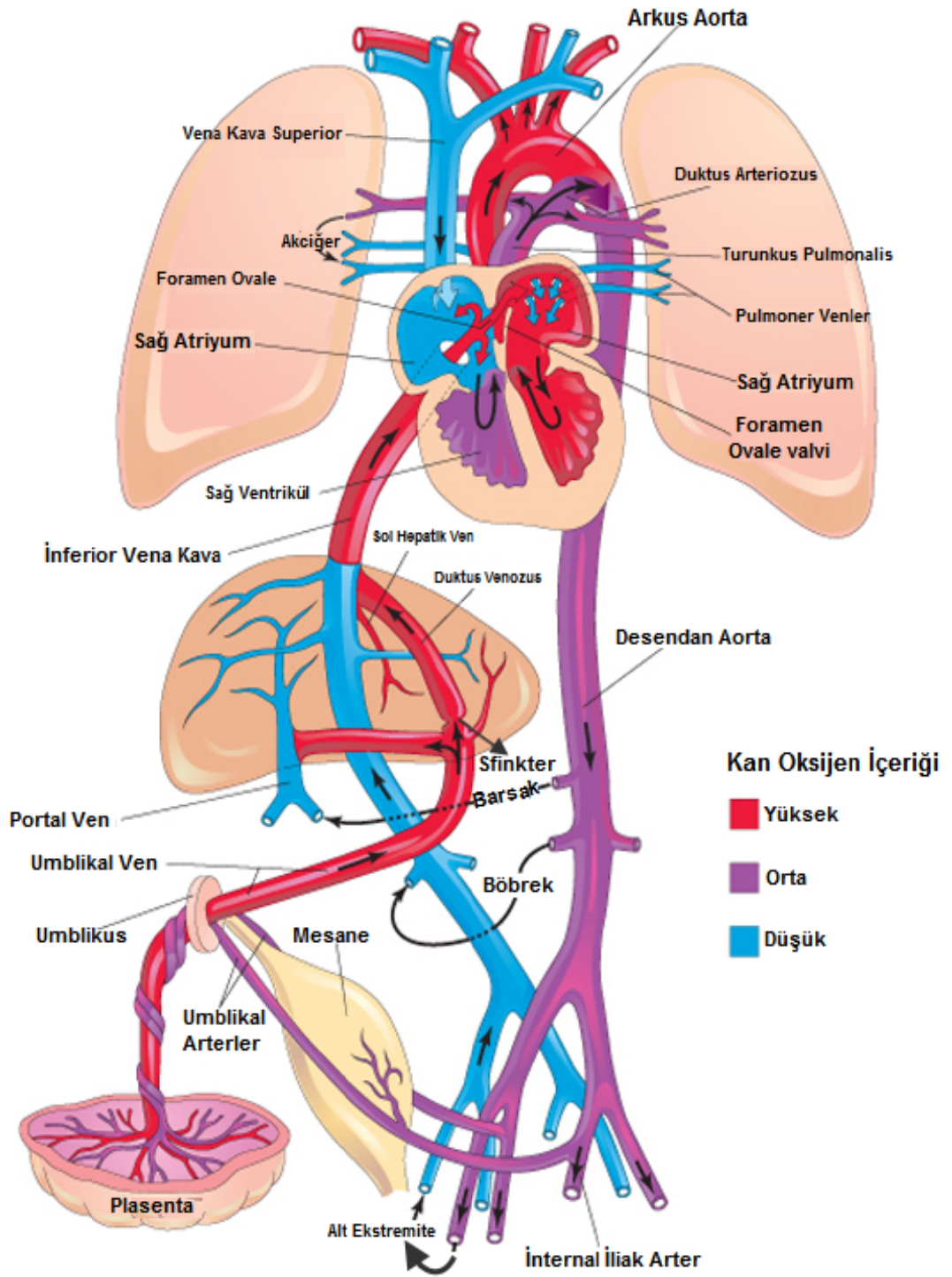


Şekil 25. Fetal dolaşımında sağ atriya gelen kanın hareketi. Kırmızı ok ile umbilikal ven kanı, mavi ok vena kava superior ve pulmoner venlerden gelen kan akımını göstermektedir (12).

Sol atriya gelen kan, pulmoner venöz yolla gelen az miktardaki deoksijene kanla birleşir, sol ventriküle ve asendan aortaya atılır. Aortanın ilk dalları koroner arterler ve karotisler olduğu için kalbe ve baş-boyuna oksijen içeriği daha yüksek kan gönderilmiş olur. Vena kava superior yoluyla gelip sağ ventrikül, buradan pulmoner turunkusa atılan oksijen kapasitesini düşük olan kan, pulmoner vasküler yataktaki yüksek direnç nedeniyle duktus arteriozusta desendan aortaya geçer ve umbilikal arterler aracılığıyla plasentaya gönderir. Bu kanda oksijen satürasyonu yaklaşık %58'dir.

Teorik olarak karışım:

1. Karaciğer içinde
2. İnfior vena kavada
3. Sağ atriyumda
4. Sol atriyumda
5. Duktus arteriozusun aortaya açıldığı yerde olur.



Şekil 26. Fetal Dolaşım (12)

2.1.4. Doğumu Takiben Oluşan Dolanım Değerlendirmesi

Dolaşım sistemindeki major değişiklikler, plasentanın devre dışı kalması ve solunumunun başlamasıyla ortaya çıkar. Duktus arteriozus müsküler duvar yapısına sahip olduğu için kasılır, pulmoner vasküler yatağa giden kan miktarı hızla artar. Bu durum sol atriyum basıncında artışa yol açarken, plasental kan akımının durması, sağ atriyumda önemli bir basınç düşüklüğüne yol açar. Septum primum sol atriyumdaki basınç artışıyla septum sekunduma itilir ve foramen ovale fonksiyonel olarak kapanır (2, 3, 6, 7, 12).

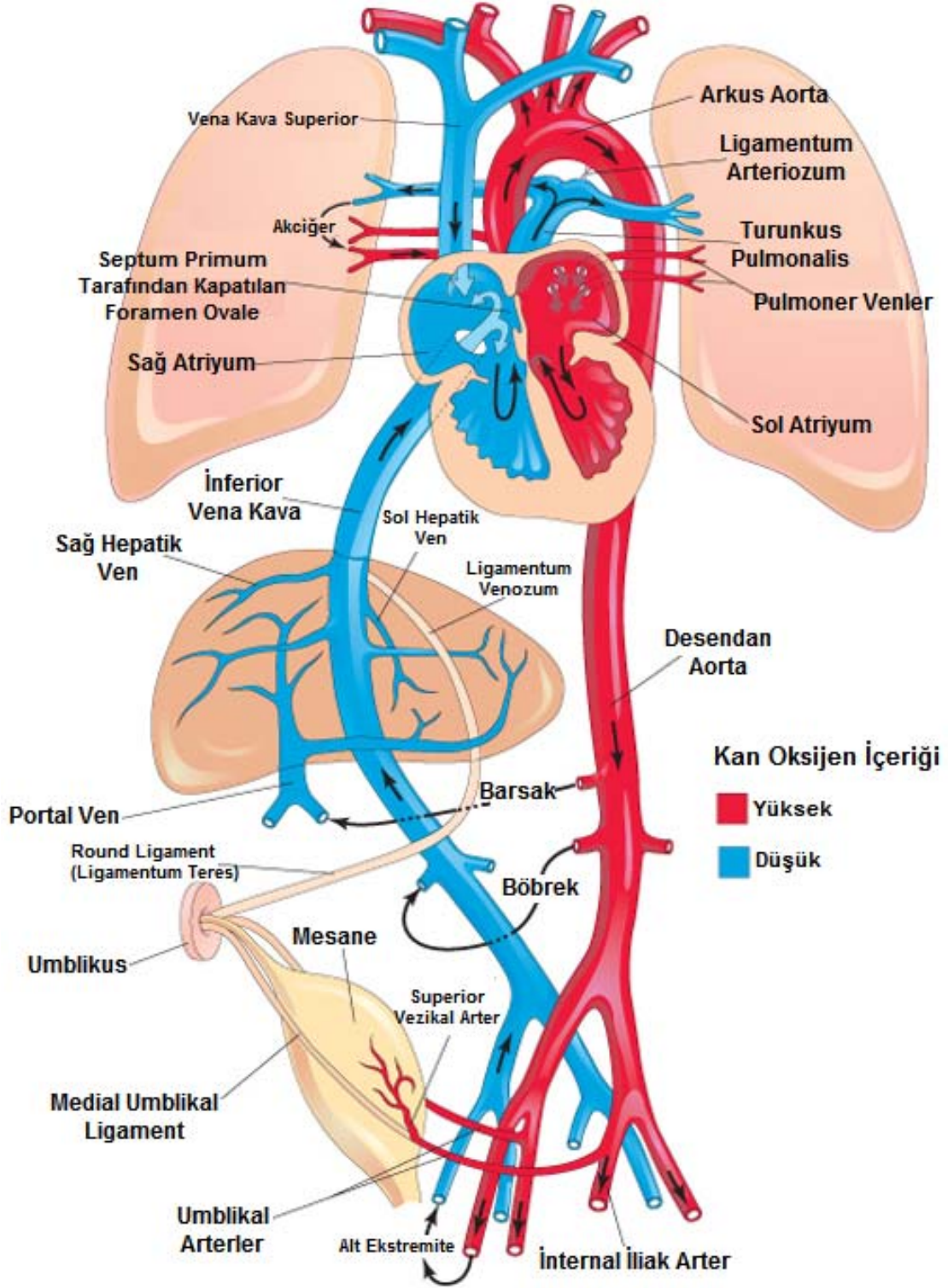
Umblikal arterler, duvarlarında içerdikleri düz kaslar nedeniyle kasılarak oblitere olmaya başlar. Bu kasılmaya termal değişiklikler, mekanik uyarılar ve oluşan basınç katkıda bulunur. Doğumdan birkaç dakika sonra, arterler fonksiyonel olarak kapanırlar. Ancak lümenin fibrozis ile tam oblitere olması 2-3 ayı bulur. Umblikal arterlerin distal kısımları medial umblikal ligament haline gelirken, proksimal kısımları açık kalarak superior vezikal arterleri oluşturur (Şekil 27).

Umblikal ven ve duktus venozus doğumu izleyen dakikalar içinde kapanır. Oblitere olan umblikal ven, ligamentum teres hepatisi oluşturur. Duktus venozus ise oblitere olarak ligamentum venozuma döner (Şekil 27).

Duktus arteriozus müsküler yapıdaki duvar nedeniyle doğumdan hemen sonra kontraksiyona başlar. Bu kontraksiyon oksijen ve ilk solunum hareketiyle akciğerden salgılanan bradikininin ile artırılır. İntimal proliferasyon sonucu tam anatomik kapanma yaklaşık 1-3 ay içinde olur ve yerini ligamentum ararteriozuma bırakır.

Foramen ovale, sol atriyumun basıncındaki artış ve septum primumun, septum sekunduma doğru itilmesiyle başlar. İlk birkaç gün içinde olan bu kapanma geri dönüşümlüdür. Bebeğin ağlaması sonucu sağdan sola şant ortaya çıkabilir ve hafif siyanoz ataklarına yol açabilir. Genellikle 1 yıl içinde

tam kapanma gerçekleşir. Ancak insanların %20 sinde tam anatomik kapanma gerçekleşmez (prob patent foramen ovale).



Şekil 27. Postnatal Dolaşım (12)

Özetlenecek olursa, kardiyovasküler sistem-kalp, damarlar ve kan hücreleri- mezodermal germ yaprağından köken alır. Kardiyojenik alanların belirlenmesi için başlangıç sinyalleri anterior endoderm tarafından başlatılır. Bu hücreler tarafından salgılanan BMPs (Bone morphogenetic proteins), Wnt ekspresyonunun inhibe edilmesi, kalp gelişimi için master olan NKX 2 – 5 ekspresyonunu indükler. Yaklaşık 22. günde embriyonun her iki yanında bulunan tüpler birleşerek tek bir tüp haline gelir. İçinde endokardiyal tabaka ve etrafını çevreleyen miyokardiyal manto bulunur. Oluşan tüpün kaudal kısmında yüksek miktarda retinoik asit düzeyleri, atriyal yapıların oluşmasını sağlar (2,3,6,7).

4 ile 7. haftalarda luplaşma ve septasyon aşamalarından geçen kalp tüpünde tipik dört odacık görünümü oluşur. Atriyoventriküler kanal içindeki yastıkçıklar ile konoturunkal bölgedeki şişliklerin gelişmesiyle septasyon başlar. Bu yastıkçıkları oluşturan yapıların gelişimi ve yerleşimindeki bozukluklar birçok kardiyak malformasyona yol açar.

Atriyal septasyon, orak şeklindeki septum primumun primitif atriyum tavanında belirip, atriyoventriküler yastıkçıkların büyüdüğü atriyoventriküler kanala doğru ilerlemesiyle başlar. Ancak başlangıçta ostium primum adı verilen ve her iki odacığı birbirlerine bağlayan bir kanal olan foramen primum, septum primum, atriyoventriküler endokardiyal yastıkçıklarla birleştiğinde kaybolur. Bu esnada septum primum tavanına yakın bölgede hücre ölümleriyle ostium sekundum adı verilen yeni bir interatriyal ilişki oluşturulur. Daha sonra atriyum duvarındaki katlantıyla septum sekundum adı verilen ikinci bir septum gelişerek foramen ovale oluşturulur.

Atriyoventriküler kanal boyunca oluşan dört endokardiyal yastıkçık, birbirlerine doğru büyüyerek kanalı iki orifis olacak şekilde böler. Daha sonra bu yastıkçıkları oluşturan doku inceliyor, fibröz bir özellik kazanarak sol tarafta biküspit yapıdaki mitral kapağı, sağ tarafta triküspit kapağı oluşturur.

İnterventriküler septum ise, kalın müküler ve ince membranöz olmak üzere iki bölüm halinde gelişimini tamamlar. İnterventriküler septasyonda

inferior endokardiyal atriyoventriküler yastıkçık, sağ ve sol konal şişlik önemli rol oynar.

Bulbus Cordis, turunkus (aorta ve pulmoner), konus (aort ve pulmoner çıkım yolu) ve sağ ventrikülün trabeküler bölümü olmak üzere üç parçadan oluşur.

Turunkus bölümü spiral yapıdaki aortikopulmoner septum ile iki ana arteri oluşturur. Konal şişlik, her iki aortik ve pulmoner çıkım yolunu ayırırken, inferior endokardiyal yastıkçık ile birlikte interventriküler forameni kapatır. Birçok önemli kalp defekti konoturunkal bölgenin anormal gelişimiyle ortaya çıkar.

Aortik arklar, her iki tarafta faringeal arklara eşlik eder. Aortik ark sisteminden dört önemli damar yapısı gelişir. III. arktan karotis arterleri, sol IV. arktan arkus aorta, VI. arktan pulmoner arterler ve duktus arteriozus, sağ IV. arktan ve sağ dorsal aortanın distal kısmından ve VII. intersegmental arterden sağ subklavian arter gelişir.

Vitellin arterleri başlangıçta yolk sac'ı beslerken, daha sonra çölyak, superior ve inferior mezenter arterlere dönüşerek ön, orta ve arka barsağı besler hale gelir.

Ana iliak arterlerden ayrılan umbilikal arterlerin distal kısımları doğumdan sonra oblitere olurken, proksimal kısımlarından internal iliak ve veziküler arterler gelişir. Distal kısımları medial umbilikal ligamente dönüşür.

Venöz sistem, portal venöz sistemin geliştiği vitellin sistem, kaval sistemin geliştiği kardinal sistem ve doğum sonrası kaybolan umbilikal sistem olarak özetlenebilir.

Kardiyovasküler sistemin lenfatik direnajının gelişimi, kardiyovasküler yapılar gelişimini tamamladıktan sonra olur ve venöz sistemden köken alan endotelial keseler şeklinde gelişir. İki juguler, iki iliyak, bir retroperitoneal ve

bir de sisterna şili oluşur. Bu keseler, çok sayıda kanal ile birbirlerine bağlanırlar (2,3,12).

2.1.5. Gelişen Kalpte Fizyoloji

Embriyonel dönemde, kardiyovasküler sistem, ilk tam fonksiyone olarak çalışan sistem olup, embriyonun etrafındaki dokudan difüzyonla beslenmesi yetersiz olduğu durumda embriyogenezin sürmesini sağlar (13).

İnsan embriyosunda ilk fetal kardiyak hareketler fertilizasyondan sonra ortalama 25. günde transvaginal yüksek frekanslı USG ile tespit edilebilmektedir. Bu safhada sade bir amniyotik kese görülebilir durumda olup, embriyonun kutupları bile tespit edilemez. Bu dönemde kalp hızı dakikada 90 atım şeklinde ve düzenlidir. Ritim atriyal bir ritme benzer. Gestasyonun 5 ile 8. haftalarında kalp hızı artmaya başlar, ancak bu artışın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Kardiyak pace maker görevini üstlenecek olan sinüs nodun prekürsor hücreleri, oluşmakta olan vena kava-sağ atriyum bileşkesinde yer alırlar.

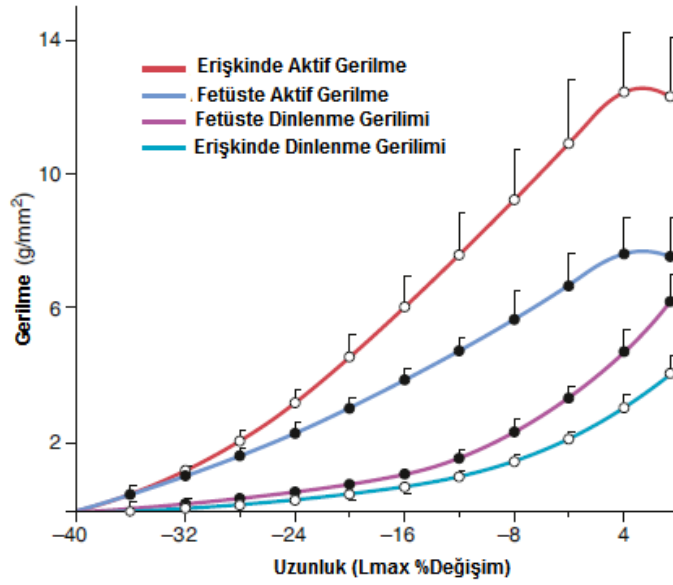
8-10 haftalık fetüste kalp hızı 160-170 atım/dakika arasında olup 15. haftaya doğru 150 atım/dakikaya düşer. Kalp hızındaki bu düşme terme kadar devam eder. 15. haftaya kadar kalp hızı değişkenliğinde önemli değişiklikler olmaz. Bu durum innervasyonun henüz tam olarak gerçekleşmemiş olmasıyla bağdaştırılmaktadır.

15. haftadan sonra kalp hızı değişkenliğinin başlıca nedenleri:

1. Kardiyovasküler sistemin olgunlaşması
2. Sinir sisteminin kontrolü
3. Kardiogenezisle ilişkili stresler
4. Miyositler içine kalsiyum alınması ve tutulumu

Fetal Miyokardın Biyofiziksel Özellikleri

Miyositlerin gerilme fonksiyonunun gelişimi, tüm miyosit boyutlarında erişkinden düşüktür. Benzer şekilde fetal miyokartta velosite ve pik kısalma uzunlukları da erişkinden düşük düzeydedir (Şekil 28). Bu durumu miyositin kesitsel alanda bulunan non-kontraktıl elamanların azlığı ile açıklamak yeterli değildir. Fetal kontraktıl proteinler olan troponin ve miyozin, sitozolik kalsiyuma değişen oranlarda hassasiyeti kısmen açıklayıcı olabilir.



Şekil 28. Fetüs ve erişkin kalbinin tepe izometrik pasif ve aktif gerilme uzunlukları (13)

Fetüsün erken dönemlerinde, miyozinin kalsiyum tutulumunu düzenleyen sarkolemmadaki difüzyonel gradienttir. Çünkü erken dönemlerde henüz sarkoplazmik retikülüm yoktur. Primitif kalp tüpünde sarkoplazmik Ca - ATP az ekspresyonu, özellikle çıkım yollarında kasılma süresinin uzun olması ile karşımıza çıkar (14,15).

38. haftaya doğru erken miyokard hücreleri, primer ve fonksiyonel komponentlere döner. Primer komponentlerde düşük yoğunlukta gap-junction ve düşük voltaj bağımlı kalsiyum iyon kanallar bulunması nedeniyle kardiyak uyarılar yavaş iletilir. Kasılan komponentler; gap junction sayısı fazla, hızlı

voltaj bağımlı sodyum kanalları ile hızlı iletme izin veren atriyal ve ventriküler hücrelerdir. Daha sonra ventriküler myosi içinde kalsiyum salınımının kontrolünü sarkoplazmik retikülüm yapar. Bu durum L tipi kalsiyum akımının hıza bağılı değişiminin düzenlenmesinde önemli role sahiptir (14).

İmmunoconofocal mikroskop kullanılarak kalpte üç major connexin gösterilmiştir. Bunlardan C-45 en çok ileti sisteminde, C-40 özellikle purkinje lifleri olmak üzere tüm ileti sisteminde, ventriküllerde ve az miktarda atriyumlarda, C-43 ise daha çok ventriküler miyokartta ve özellikle gap-junctions arası iletimde önemli rol oynar. C-43'ün tirozin forofilasyonu sonucu ventriküler gap junction sayısında down regülasyonu kardiyomiyopati gelişimine yol açmaktadır (14).

Troponin

Troponin T → yüksek kalsiyum konsantrasyonuna yanıt olarak kasılmayı regüle eder. 1q23 kromozomunda TNNT2 geni tarafından kodlanır. Yavaş iskelet kası troponini, fetal hayatta en önemli izoformu olup doğumdan sonra kaybolur. Postnatal ilk 9 ayda yalnızca troponin I saptanabilir (15).

β Miyozin

Birçok memelide olduğu gibi insan fetüsünde de β miyozin ağır zincirinin izoformu bulunur. Erişkinlerdeki α izoformuna göre, fetüste bulunan β miyozin, biyokimyasal ve mekanik avantajlar sağlar. Örneğin daha az oksijen gereksinimi ve daha az ATP ile aynı mekanik kuvveti oluşturur.

Miyozin ağır zinciri, ATP az taşıyan bölgesidir. ATP'yi hidrolize ederek miyokard kontraksiyonu sırasında kuvvet-akım ilişkisini düzenler. Erişkin tip miyozin izoformuna dönüşüm doğuma yakın ve doğumdan sonra fetal hemoglobinin değişimine benzer.

Bazı genlerin ekspresyonuyla miyozinde değişiklikler ortaya çıkar. Başta tiroid hormonu olmak üzere miyozin ağır zincirinin fenotipik ekspresyonunda hormonlar ve birtakım faktörler modülatör rol oynar (15).

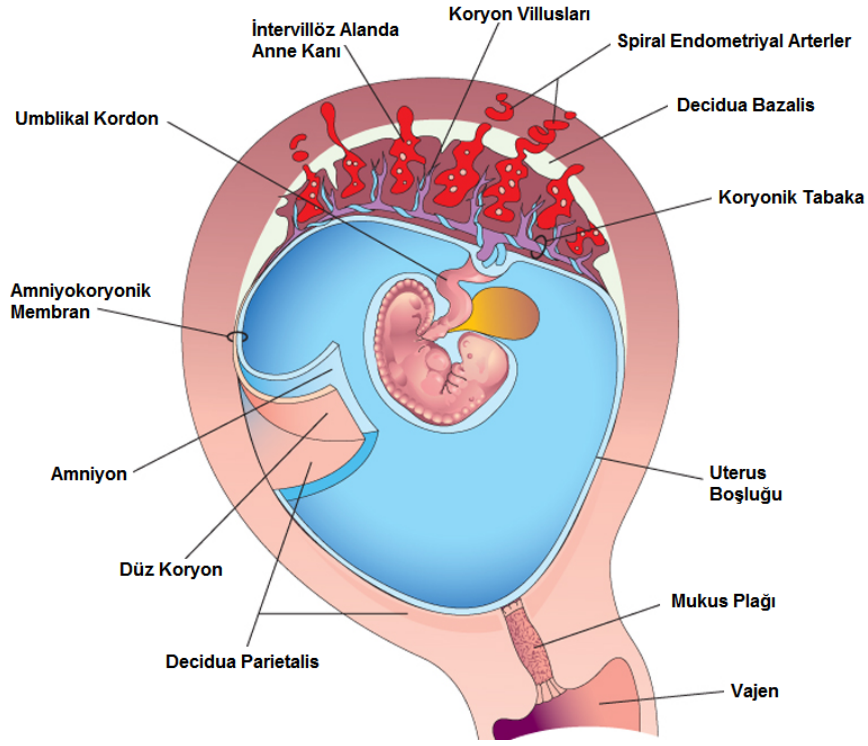
Dolaşım Fizyolojisi

Fetal dolaşımda 4 adet şant mekanizması rol oynar. Bunlardan ilki plasentada, ikincisi duktus venozus, üçüncüsü foramen ovale ve dördüncüsü duktus arteriozusta olur (Şekil 26).

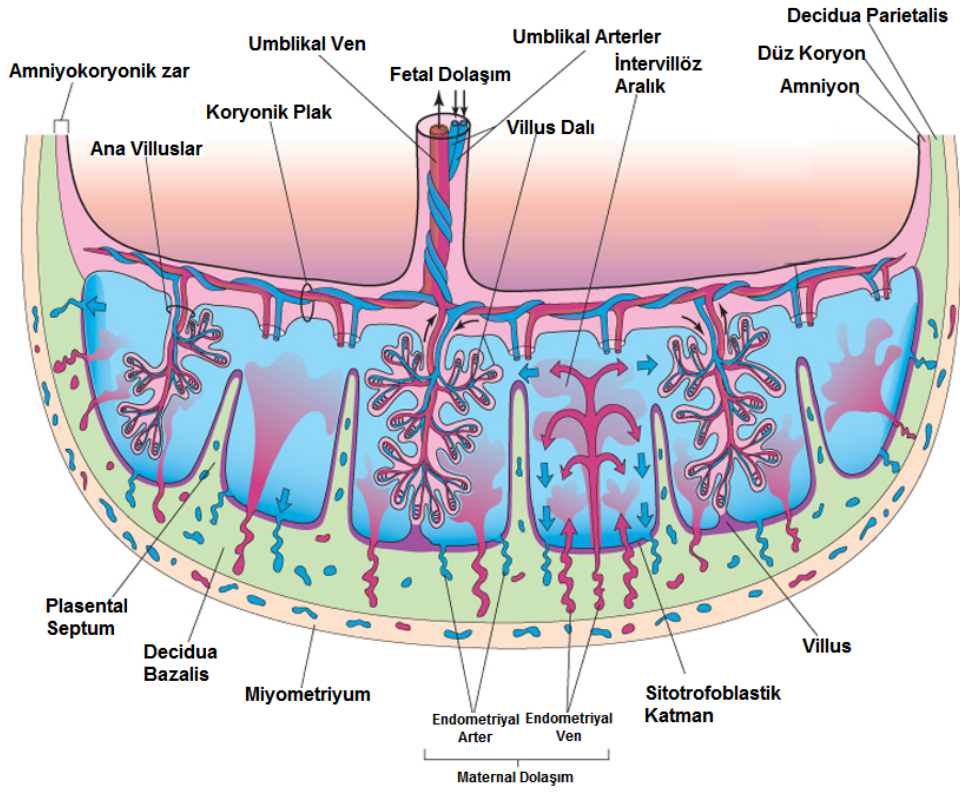
Plasenta

Fetal hayatta akciğerlerin gaz değişimi, gastrointestinal ve üriner sistemin besin maddelerinin taşınması ve atıkların uzaklaştırılması görevlerini plasenta yürütür. Plasentanın fetal tarafı koryon tarafından oluşturulur ve internal iliyak arterlerden çıkan umblikal arterler ile dolaşım sağlanır. Umblikal ven etrafında spiral şekilde seyreden umblikal arterler plasentaya girdiği noktada dallanmaya başlar. Dallar radial seyredip, koryonik tabakayı delerek koryon villuslarıyla anostomotik pleksuslar oluşturur. Villuslar arası boşlukta maternal kan bulunur (3, 6, 7, 12) (Şekil 29, 30).

Oluşan bu kan havuzu ile fetal kan hiçbir noktada temas etmeden gaz ve madde alışverişi gerçekleştirir. Oksijenlenen kan, venöz köklere, buradan da konfluens oluşturan venler aracılığıyla umblikal vene döner (Şekil 30).



Şekil 29. Dört haftalık embriyoda fetal membranlar ve plasentanın gelişimi (12)



Şekil 30. Termde Plasenta Katmanları (12)

Duktus Venozus

Umblikal ven plasentadan oksijen içeriği yaklaşık %80-90 oranında olan kanı taşıır. Umblikal kord, fetal abdomenden girdikten sonra bölünerek portal sinüs ve duktus venozusu oluşturur. Portal sinüs, portal vene bağlanırken, duktus venozus oksijenli kanı inferior vena kavaya iletir. Duktus venozusun çıkış noktası ve proksimal kısmı aynı zamanda fizyolojik bir sfinkter gibi çalışarak hipoksemi, hemoraji gibi durumlarda vena kavaya daha fazla oksijenli kan geçişi sağlar (6, 7, 12).

Foramen Ovale

Fetüste pulmoner venlerden gelen akım, sol atriyumu doldurmakta yetersiz kaldığı için foramen ovalenin açık olması gerekir. IVC aracılığıyla sağ atriyumu gelen oksijenli kan foramen ovaleyi geçerek sol atriya ulaşması gerekir.

Sol atriya pulmoner venler aracılığıyla gelen kanla sol ventrikülde birleşen IVC kanında oksijen saturasyonu ortalama %60 civarındadır. Sağ ventriküle oranla daha yüksek oksijen içeriğine sahip sol ventrikülden kan, brakiosefalik dolaşıma gönderilerek baş-boyuna yüksek konsantrasyonda oksijen sağlanmış olur. Bu da fetüste, başın büyük olduğu orantısız büyümenin en önemli nedenlerinden biridir.

Asendan aortaya atılan kanın yaklaşık 1/3' ü ancak inen aortaya ulaşabilmektedir.

Erişkinle kıyaslandığında arteriyel sistemde oksijen saturasyonu düşük olmasına karşın oksijen-hemoglobin eğrisinin fetal hemoglobin nedeniyle sola kayması sonucu dokulara daha kolay oksijen bırakır (2, 3, 6, 7, 12).

Duktus Arteriozus

Miks venöz kanda O₂ saturasyonu yaklaşık %40 düzeyindedir. Bu kan triküspit kapaktan geçerek sağ ventriküle girer. Vena kava kanıyla karışmasına karşın, sağ ventrikülde O₂ saturasyonu yaklaşık %50-55

civarında olur. Sağ ventrikülden ejekte edilen kanın büyük çoğunluğu duktus arteriozus yoluyla inen aortaya giderken çok az bir kısmı sağ ve sol pulmoner arterelere dağılır. Duktus arteriozus, aortaya, subklavian arterin hemen distalinden, sağ ventrikülden gelen kanı direk olarak inen aortaya gönderecek bir geometrik yapıda bağlanır. Giriş yerinin tepesinde shelf benzeri bir yapı oluşturur (2, 3).

Duktusun devamlılığı, periduktal düz kas dokusundaki hücrelerin ürettiği prostoglandinlere bağlıdır. Bu nedenle annenin kullanacağı non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) duktal akımı olumsuz etkileyebilir.

2.1.6. Fetal Gelişim Fizyolojisi

Kardiyak Gelişim

Kardiyak gelişimle ilgili araştırmalar ilk olarak postmortem çalışmalarda başlamıştır. Total vücut ağırlığı, total kalp ağırlığı, kalp ağırlığının gestasyonel yaşa göre değişimleri ortaya konulmuştur . Günümüzde ise ilk trimesterde transvaginal ya da transabdominal USG ile bu bilgilere daha kolay ulaşılabilmektedir (2).

Çoğul gebelikler dahil olmak üzere artık 12. gestasyonel haftadan itibaren kalbe ait görüntüler elde edilebilmektedir. Obstetrik USG ile modern transducerler kullanarak 6 Mhz'te aksiyel planda 50 µm, lateral planda ise 100 µm'den daha küçük detaylar saptanabilmektedir. Böylece hem morfolojik, hem de fizyolojik veriler detaylı bir şekilde elde edilebilmektedir. Fetal gestasyon haftasına bağlı damarlardaki büyüme, kapaklar ve kalp bozukluklarına ait Z skorları elde edilmiştir. Böylece kardiyovaküler yapıya ait niceleyici analizler yapılabilir hale gelmiştir (16).

Örneklerin anatomik yapılarının incelenmesi sonucu iki, üç ve dört boyutlu modellemeler yapabilecek teknolojik gelişme sayesinde, anatomik yapının yanında fonksiyon saptamakta kullanılan non-invazif yöntemler oluşmuştur (17,18). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen fetal magnetik

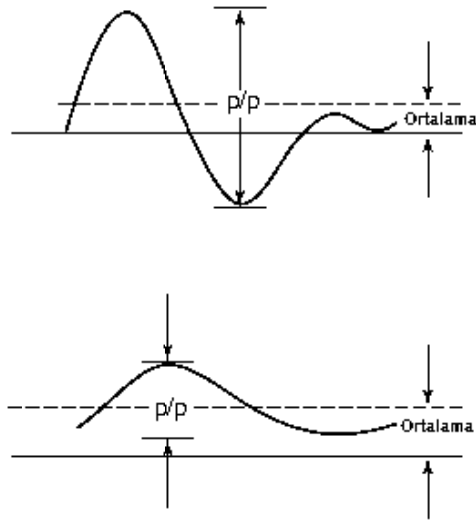
rezonans görüntüleme, fetal kalbi görüntülemeye USG kadar yeterli olmamıştır.

2.1.7. Fetal Dolaşımın Değerlendirilmesi

Fetal dolaşım, pulse dalga doppler (PW Doppler) ile değerlendirilir. İlk çalışmalar umbilikal kordon üzerinde kör, devamlı dalga USG ile başlamış, teknolojiye paralel olarak renkli dopplerin kullanıma girmesiyle küçük damarlar, bölgesel küçük dolaşımlardaki bozulmalar kolayca ortaya konur hale gelmiştir.

Plasenta fonksiyonları ciddi bozulmaya uğradığı zaman (özellikle fetüste büyüme-gelişme kısıtlandığında) plasental direnç artarak fetüse giden oksijen miktarında azalma olur. Ancak buna rağmen umbilikal venöz kan oksijen kapasitesi normal sınırlara yakın tutulur. Fetal beyin, kalp ve adrenal bezler, yanıt olarak kan akımını artırır. Bunun için kombine ventriküler output artırılır. Serebral arteriolar vazodilatasyon sonucu beyin kan akımı normal sınırlarda tutulur, gerekirse artırılır.

1970'lerde umbilikal korddan elde edilen pulsasyon dalgalarından pulsatility index (PI) hesaplanmış. Maksimum velositeden minimum velosite çıkarılarak ortalama velositeye bölünmesiyle (şekil 31) elde edilen PI, uteroplental yetmezlik, buna bağlı serebral kan akımı artışı (orta serebral arterden elde edilen) gibi durumları erken dönemde görmemizi sağlamıştır.

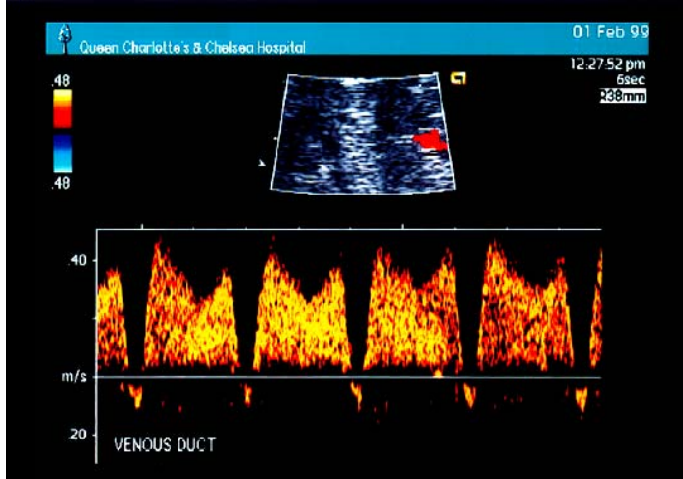


Şekil 31. Pulsatility indeksin (PI) hesaplanması (maximum velosite - minimum velosite)/ortalama velosite (2). *Gosling RG, King DH: Ultrasonic angiology. In Marcus AW, Adamson L [eds]: Arteries and Veins. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975, p 71*

Özellikle yüksek riskli gebeliklerde arteriyel ve venöz doppler dalga özellikleri standart taramalar haline gelmiştir. Örneğin inen aortaya ya da umbilikal artere ait end-diyastolik akıma ait dalganın olmaması ya da ters dönmesi, fetüste ciddi sıkıntılarının başladığına işaret eder, devamında büyüme-gelişme kısıtlanır (19).

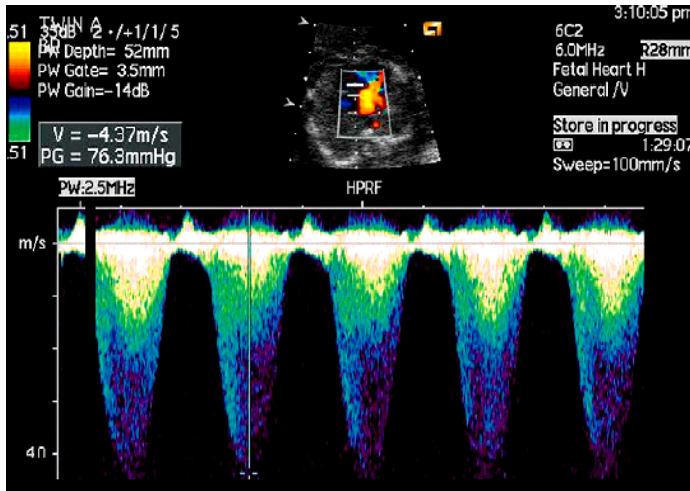
Duktus Venozus Akımı

Duktus venozus, bulunduğu konum ve üstlendiği fizyolojik rol gereği önemli bir fetal yapıdır. Fetoplasental dolaşımın regülatör bölgesi olduğu söylenebilir. Umbilikal ven yoluyla gelen kanın ortalama yarısı foramen ovale aracılığıyla sol atriyuma iletilerek sol ventriküle geçer. Fetal şant yaklaşık 1/4 - 2/5 oranındadır (20). Şantın miktarını portal vasküler yapıların direnci, duktus venozusun direnci, kan viskozitesi, umbilikal venöz basınç, nöral ve endokrin faktörler belirler (Şekil 32).



Şekil 32. Duktus venozusta anormal doppler akım trasesi

Fetal hipoksemi duktus dilatasyonuna yol açar. İmpedansı düşmüş olan duktusta, atriyel dalgalar, ters dönmüş diyastol sonu akım dalgası ve venöz pulsasyon görüntülenir (Şekil 32.) Santral venöz basıncın artışı, pulmoner atrezi ya da ciddi triküspit yetersizliği, fetal hidrops ve in utero ölüm de benzer tabloya yol açabilir (2) (Şekil 33).

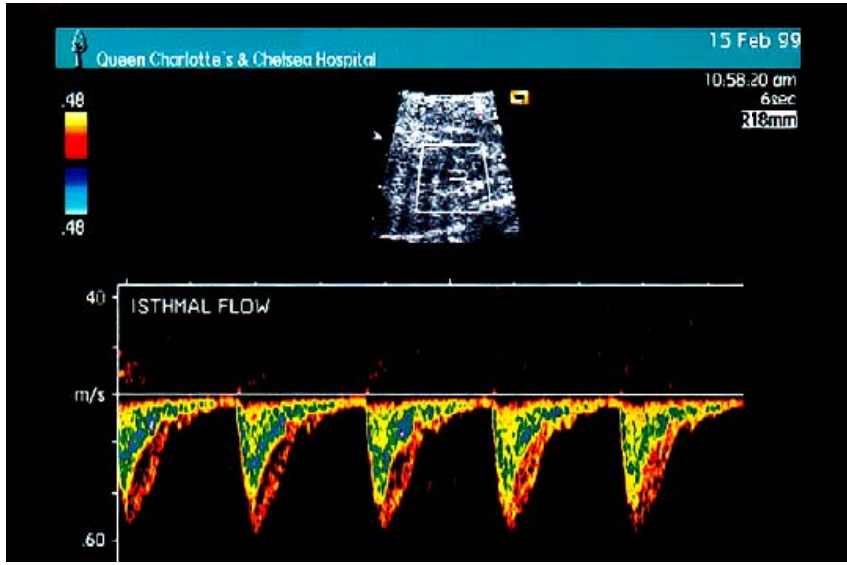


Şekil 33. Ciddi triküspit yetersizliği

Fetal miyokard fonksiyonları ile kardiyovasküler profil saptanır (21). Bu bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde kalp boyutları ve venöz doppler parametreler kullanılır. Fetüsün olumsuz bir durum içinde olduğunun en önemli göstergesi anormal venöz doppler bulgularıdır (21).

Aortik İstmus Akımı

Sol ventriküler outputunun yaklaşık 1/3'ü, total kardiyak outputun 1/10'u aortik istmustan geçer. İstmik çap, transvers ark çapından küçük olduğu için kendine özgü bir doppler paterni gösterir (Şekil 34). Hayvan deneylerinde, plasental yetersizlik durumlarında istmik akımın azaldığı, hatta durduğu gösterilmiştir (22). Hipoksemi durumlarında, serebral impedans azalması sonucunda beyin kan akımı 8-10 kat artar, aortik ark akımı tersine döner. Bu durum PW Doppler ile gösterilebilir (23).



Şekil 34. Aortik isthmus PW Doppler Trasesi

Özellikle venöz akımı anormal olan, büyüme ve gelişmesi geri kalmış fetüslerde perinatal sorunlar, umblikal ve orta serebral arter akımlarının bozuk olduğu fetüslerde daha fazladır. Ölü doğumlarda da önce duktus venozus akımının bozulduğu gözlenir (20, 24, 25).

Orta serebral arterde pulsasyon bozukluğu ile birlikte anormal venöz doppler bulguları detoriorasyon gelişeceğinin önemli göstergelerinden biridir. Doppler indeksler, özellikle hasta fetüslerde, serebral hasarlanma oluşmadan optimal doğum zamanını belirlemede önemli rol oynar (2). Tek başına anormal fetoplasental akım, serebral hasar ile tam korelasyon göstermemekle birlikte, umblikal arter PI, orta serebral arter PI ile

karşılaştırarak daha detaylı bilgiler elde edilebilmektedir. Böylece nörolojik gelişim hakkında fikir sahibi olunur (25).

Akciğer Kan Akımı

Normal fetüste pulmoner kan akımı non invazif yöntemlerle saptanabilir. Yapılan çalışmalarda, pulmoner kan akımının gestasyonel yaş ile arttığı, bu artışın 20 ile 30. haftalarda %13'ten %25'e çıktığı görülmüştür. Bu durum sağ kalp için de geçerli olup doğuma doğru kardiyak outputun ortalama %60'ını kapsadığı görülür. Son trimesterde pulmoner direncin yükselmesi sonucunda kardiyak outputun çoğu sistemik dolaşıma yönlendirilir.

Erken fetal dönemlerde ekokardiyografik ölçümlerle pulmoner gelişim hakkında bilgi sahibi olunabilir. Örneğin akciğerlerin başa oranı, diafram hernisi saptanması sekonder pulmoner hipoplazi için önemli ipuçları olmaktadır. Bu amaçla fetal akciğer hacminin total vücut ağırlığına oranıyla ilgili indeksler mevcuttur (26).

Koroner Arter Akımı

Normal fetüste, koroner kan akımı genellikle 3. trimesterden önce saptanamaz. Yapısal olarak normal kalpte akım velositelerine ait referans değerler mevcut olup bu değerler genellikle gestasyonel yaş ile değişmez (27).

Özellikle anemik fetüslerde, koroner arterlerde yüksek akım hızları tespit edilmektedir. Bu durum, koroner kan akımı artırmayı amaçlayan sol ventrikül outputunun arttığına bir göstergesi olabilir.

İntrakardiyak Akımlar

Kalp gelişimi sırasında ventriküler trabekülasyon artarken, ventriküllerin esneme kapasitesi de artar. Böylece ventrikül doluşu ve ejeksiyon optimize edilir. Etkin kardiyak output için, miyokard kitlesinin yeterli, atriyoventriküler ve arteriyel kapakların kompetan olması gereklidir.

Transvajinal doppler çalışmalarında, ilk 9 haftadaki fetal kalpte ventriküler inflow dalgalarının monofazik olduğu, 10. haftadan sonra bifazik hale geçtiği görülmüştür. Atrioventriküler kapaklara ait yetmezlik akımları, 9. haftadan sonra saptanabilmektedir (2). Özellikle anöploidi ve trizomili fetüslerde triküspit kapak yetersizliğinin sık görüldüğü saptanmıştır . Bu durumun nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte özellikle trizomili fetüslerde endokardiyal yastıkçıkların gelişiminin gecikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Birçok olguda bu durum kendiliğinden düzelir ve genellikle doğuma yakın ya da doğum sonrası herhangi bir soruna yol açmaz (28).

Sağ ventrikül çıkım yolunda herhangi bir darlık yoksa, triküspit yetmezliği (TY) varlığında doppler ile jet akımdan alınan tepe akım hızları ile sistemik basınçlar hesaplanabilmektedir (28). Önemli TY, holosistolik olup, doppler ile alınan sistolik zarfın süresi genellikle uzundur. Diyastolik doluş zamanı kısalmıştır. Bu durum aynı zamanda periferal arteriyel ve venöz dolaşımlara yansıyan dalgalar oluşturur. Örneğin duktus venozusa diyastol sonunda ters akım saptanır (29).

Sistolik Fonksiyonlardaki Gelişimsel Değişiklikler

Birçok fetüste yapılan gözlemlerde, çıkım yoluna ait ortalama akım hızlarının gestasyonel yaş ile arttığı saptanmıştır. Gebeliğin ikinci yarısında, özellikle sol tarafta sağa göre daha fazla olmakla birlikte, ventriküler atım volümü ardyükün düşmesiyle artar. Asendan aortadaki tepe akım hızları, pulmoner arterden daha fazla olup gestasyonel yaş ile doğrusal artış gösterir (29).

Kardiyak output geleneksel olarak sağ ve sol ventrikül için, atrioventriküler kapaklardan geçen akımın dopplerde oluşturduğu zarf üzerinden velosite zaman integrali (VTI) ve valvüler çevre ölçülerek hesaplanır. Bu yöntemle hesaplanan CO yaklaşık 550 ml/dakika/kg'dır. Birçok araştırma sonucunda sağ ventrikül outputunun sol ventrikülden fazla olduğunu göstermiştir (2, 14, 29). Fetal ekokardiyografi ile yapılan

ölçümlerde, en önemli hata, damar çaplarının ölçümünde, damarların pulsatilitesinin değerlendirilmemesinden kaynaklanır (2).

Diyastolik Fonksiyonlardaki Gelişimsel Değişiklikler

Ventriküler doluş sırasında, atriyal basınç ventrikül basıncı geçer. Erken gestasyonel dönem itibaren E ve A dalgaları olarak bilinen pasif ve aktif doluş arasında belirgin ayırım vardır. Fetüste ve yenidoğan dönemde aktif velositeler, pasif velositelerden fazladır. E/A oranı 1'in altındadır. Bu oran büyük ölçüde önyüke bağlıdır. Ventriküler doluş paterni yaşla değişim göstermektedir. Erken diyastolik doluşta göreceli bir artış olur (E dalgası A'dan küçükken, büyümeye başlar). Bu ventriküler kompliansın arttığını gösterir (30,31). Hemen tüm gestasyonel yaşlar boyunca triküspit kapaktan geçen akım miktarı mitral kapaktan fazladır. İnsan fetüsünde ventrikülün matürasyonel değişiklikleri gestasyonun ikinci yarısından sonra artış göstererek ortalama 25. haftadan sonra diyastolik doluş artar. Bu artış miyokard alanının ventrikül diyastol sonu çapına olan oranındaki azalmasıyla ilişkilidir.

Gestasyonel yaş ilerledikçe başlangıçta olan diyastolik disfonksiyonun değişmesi, düzelmesi, ventriküler duvar kalınlığı, dolayısıyla sertliğinin azalıp kompliansının artmasıyla ilişkilidir (2, 6, 7, 29, 32).

Fetal Kalp Fonksiyonlarının Non-invazif Değerlendirilmesi

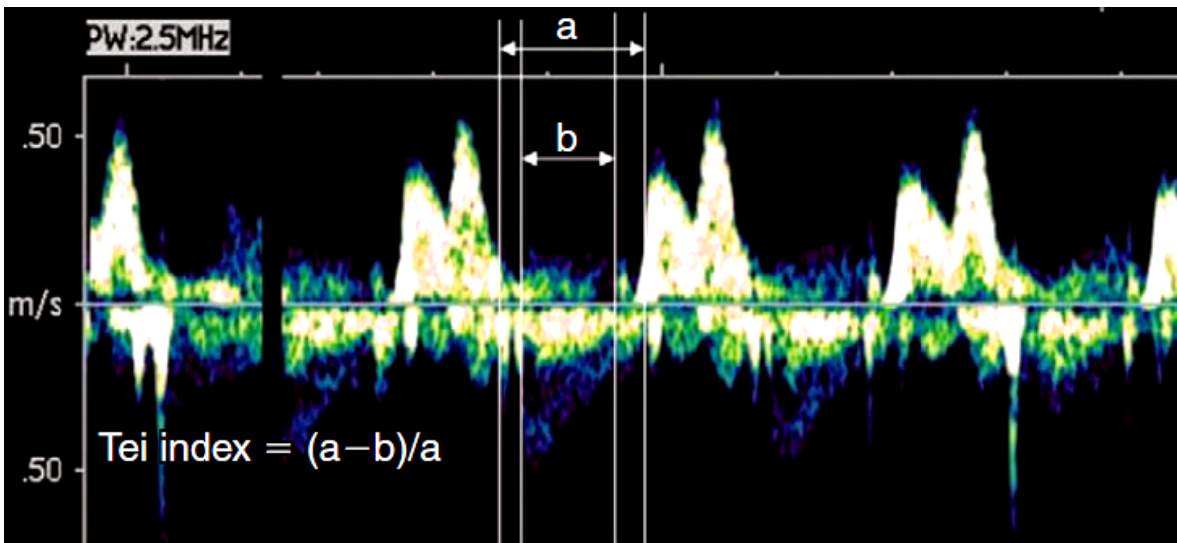
Fetal kalpte diyastolik fonksiyonlar doppler ile ölçümlenebilmektedir. Gestasyonel yaşla birlikte atriyoventriküler kapaklardaki akımdan elde edilen doppler velositelerine bakıldığında hem tepe E, hem de A dalgalarının arttığı görülür. Bu artış, normal kalpte preload artışına bağlı olur. Aynı zamanda ventrikül matürasyonunun da önemli bir göstergesidir (2, 6, 7, 29, 32). Mitral kapaktan geçen kan akımına bağlı velositeler artarken, E/A oranı genellikle aynı kalır ya da hafif bir yükselme gösterir. Triküspit kapaktan alınan doppler ölçümlerinde E/A oranı hem normal, hem de büyüme geriliği olan fetüslerde artış gösterir (29).

Diğer bir alternatif parametre olan ventriküler inflowun erken ve geç diyastolde akım-zaman eğrisi integrali (VTI), diyastolik fonksiyonları göstermede kullanılabilir. A dalgasının VTI değerinin, total VTI değerine oranına bakılmış, ancak gestasyonel yaş ile değişiklik olmadığı görülmüştür (29). Oysa farklı yöntemlerle yapılan bazı araştırmalarda, sağ ventrikül kompliansının artmasına bağlı bu oranların değişeceği ileri sürmüştür (32, 33). Aradaki bu farklılıklar, aslında fetüste sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinin zorluğundan kaynaklanabilmektedir. Bu tartışmaları en aza indirmek için, ölçümlere kalbin uzun ekseninde atrioventriküler halkanın yer değiştirme amplitüdünün saptanabildiği doku doppler velosistelerinin dahil edilmesi önerilmiştir (2,24,25,32,33)

Tei İndeksi

İlk kez 1977’de, erişkin insanların kalplerinden yapılan incelemelerden sonra tanımlanmış olup, daha sonra fetal ekokardiyografide gestasyonla ortaya çıkan miyokardiyal performans değişikliklerinin saptanmasında kullanılmıştır (32).

İndeksin hesaplanmasında mitral inflow ve aortik outflowa ait pulse dalga doppler kullanılmaktadır(Şekil 35). Doku doppler yöntemi de eklenerek miyokardiyal doku velositelerinin kullanıldığı “Doku Doppler Tei indeksi” hesaplanabilmektedir (32 - 34).



Şekil 35. Eşzamanlı alınan sol ventrikül inflow ve outflow traselerini gösteren PW Doppler Trasesi ve Tei indeksinin hesaplanması

Fetal Kalbin Uzun Eksende Fonksiyonları

AV Halka Yer Değişikliğinin M Mode Ölçümü

Sağ ve sol ventrikülde miyositlerin farklı bir paternde diziliş gösterdiği, sol ventrikülde sirküler yerleşip, sağ ventrikülde ise sirküler olmadıkları gösterilmiştir (34). Bu nedenle kısa eksende yapılan sağ ventrikül fonksiyonlarına yönelik ölçümler, hem endokardiyal sınırların tam belirlenememesi, hem de miyositlerin sirküler yerleşmemiş olmaması nedeniyle doğru bilgi vermeyecektir. Ancak uzun eksende yapılan ölçümler, özellikle erişkin hastalarda kalp yetmezliği olduğunda sağkalım hakkında ve egzersiz toleransı konusunda bilgi verirler. Erişkin hastalarda, uzun eksende M- mode ile saptanan atrioventriküler halkanın apekse göre yerdeğişikliği miktarı ile, miyokardiyal fonksiyon hakkında bilgi edinilebilir. Aynı yöntem fetal ekokardiyografide kullanıldığında, fetal sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede diğer yöntemlere göre daha doğru bilgi verir. Bu amaçla gestasyonel yaşa bağlı amplitüd artışını değerlendirebileceğimiz referans değerler de mevcuttur (2, 33 - 35).

Bu değerler incelendiğinde, yaşla birlikte amplitüdlere arttığı, sol ventrikül ve interventriküler septumla kıyaslandığında sağ ventrikülün dominant olduğu görülmektedir.

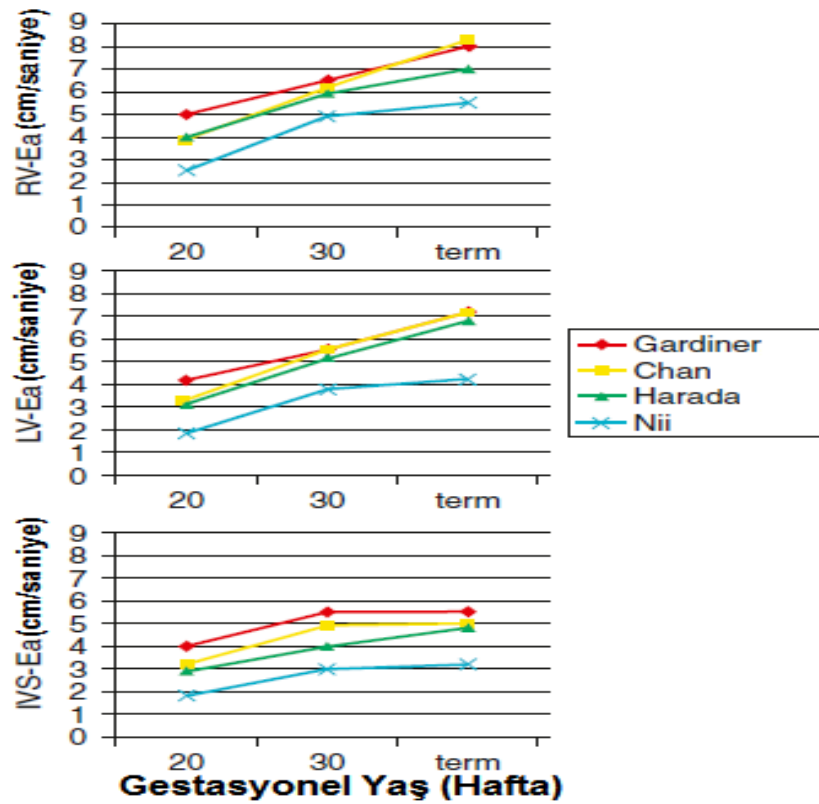
Doku Doppler Görüntüleme

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte yeni görüntüleme yöntemlerinin miyokard fonksiyonları, özellikle erişkinlerde daha hassas tespit edilebilir hale gelmiştir. Bu yöntemlerin birçoğu fetüs için de denenmektedir. Bazıları fetal miyokardın matürasyonunu, patofizyolojik değişikliklere verdiği yanıtları göstermede uygun olup bu konudaki bilgi birikimimizi arttırmaktadır.

Bununla birlikte, erişkinlerde kullanabildiğimiz birçok yöntemi, küçük volümlü fetal kalp üzerinde kullanabilmemiz her zaman mümkün olamamaktadır. Özellikle Doppler incelemeleri için gerekli olan yüksek frame rate (200 Hz. ideal), mural hareketlere tam paralel olma ($<20^\circ$) vs. gibi durumlar incelemenin hassasiyetini azaltmaktadır (35).

Uzun Eksende PW Doppler Değerlendirme

Uzun eksende miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesinin en basit yöntemi atriyoventriküler halka hareketinin PW doppler ile miyokard doku doppleri kullanarak ölçülmesidir. Bu sayede longitudinal dizilmiş miyokard liflerinin kısalma ve gerilmesine ait velositeler saptanabilmektedir. Uzun eksende kısalma velositesi ve amplitüdü ile ventriküler fonksiyonu gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Erken ve geç diyastolik gevşeme velositeleri ise dopplerle elde edilen ventriküler doluş velositeleri ile koreledir. (33 - 36)(Şekil 5-13).



Şekil 36. Farklı çalışmalarda ortalama doku doppler velositelerinin gestasyonel yaşa göre değişimi. RV - Ea: Sağ ventrikül serbest duvarı velositesi. LV - Ea: Sol ventrikül serbest duvar velositesi. IVS - Ea: İnterventriküler septum velositesi.

Pulse doppler ve M mode ölçümlerle, özellikle diyabet gibi birçok hastalıkla etkilenen fetal kardiyak fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir (36).

Renkli Doppler değerlendirme

Renkli Doppler kullanarak miyokard hareketleri ölçümlenebilmektedir . Böylece miyokardiyal gerilme ve gerilme oranları ortaya konabilir. Bu teknoloji, miyokardın gerilme olabilecek belli bölgelerindeki doku doppler velositelerinin farkının gösterilmesine dayanmaktadır. Bu yöntemle kalbin her siklusta, hem kasılıp hem de döndüğü görüntülenebilmektedir. Daha çok erişkin hastalarda miyokard hasarına (infarktüs sonrası) bağlı bölgesel akinetik alanları göstermede başarılıdır.

Bu yöntemi fetüste uygulamanın birtakım zorlukları vardır. Bunların başında sağ ve sol ventrikülde miyosit dizilimlerinin farklı olması, miyokardiyal kitlenin küçük olması ve bu nedenle monitörde her piksele düşen miyokardiyal görüntünün gerçek kas hücreleriyle tam korelasyon göstermesi sayılabilir (37).

Doppler velositeleri hesaplanırken kullanılan renk kodlaması, özellikle aortik duvar hareketlerini göstermede oldukça başarılı olup fetal arteriyel kompliansı göstermede başarılı bir non-invazif yöntem sayılabilir.

Vasküler Fizyoloji ve Kan Volümünün Değerlendirilmesi

Periferik damarlarda kan akımına ait özelliklerin saptanması, özellikle gebeliği olumsuz etkileyen durumlar sonucunda ortaya çıkabilecek organ perfüzyonu bozukluklarını saptamak için önemlidir. Akımı ölçmenin en doğru yolu elektromanyetik veya transit time akım metreler olup invazif olduklarının pratik uygulamaları zorunludur (2). Non invazif yöntemlerle ölçümde ise

metodolojik zorluklar karşımıza çıkar. Kullanılan cihazların sensitivite ve çözünürlük oranları ise ölçümlerde hatalara yol açabilir (2,38).

Bu amaçla en sık kullanılan yöntem damardan geçen akımın doppler ile alınan sinyallerin işlenerek VTI (velocity-time integral) ile hesaplanmasıdır. Kalp hızı, damar çapı ve alanı da hesaba katarak, en az hata oranı ile akımlar hesaplanabilmektedir. Ancak, fetal damar yapısının küçük olması, ekokardiyografi cihazının çözünürlüğünün yarattığı sınırlama, statik değerlendirme ile dinamik değerlendirme arasındaki farklar hata oranlarını artırmaktadır (38).

Pulsatil damar çapının, çevresinin ve ortalama akım hızının saptanması, sağlıklı fetüste aortik akım hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Bu yöntemle ölçülen aortik akımın gestasyonla birlikte lineer bir artış gösterdiği, ortalama 250 günlük bir fetüste, 225 ml/dk/kg olduğu gösterilmiştir (2).

Power Doppler ile Perfüzyonun Değerlendirilmesi

Fetal akım üzerinde yapılan çalışmalar, farklı organlarda, farklı perfüzyon olduğunu ortaya koymuştur. 34. haftaya kadar plasenta, akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklerde power doppler sinyallerinin fazla olduğu, 34. haftadan sonra bu sinyallerin, dalak hariç, azaldığı, dalakta aynı kaldığı görülmüştür (2).

3D- 4D Ekokardiyografi

Yeni teknolojiler kullanılarak yapılan fetal görüntüleme giderek daha çok ilgi çekmektedir. Bu yöntemler ile özellikle fetal kalp görüntüleri çok kısa sürede elde edilebiliyor, hatta daha sonra görüntüler üzerinde de çalışma imkanı tanıyor olması açısından avantaj sağlıyor. Bir başka avantajı da eğitim amaçlı ya da uzaktan değerlendirme olanağı olması. Elde edilen görüntü ve analizleri elektronik ortamda uzak merkezlere göndererek, daha uzman kişilerce analiz edilmesi sağlanabiliyor (39).

Ancak bu yöntemle elde edilen ventriküler volüm, ejeksiyon fraksiyonu gibi değerler için henüz kapsamlı nomogramların bulunmaması kullanılabilirliği sınırlayan en önemli etken gibi görünmektedir. Yine de yapısal kalp bozukluklarını ortaya koymada, ventrikül boyutlarını belirlemede faydalı bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır.

Arteriyel Fizyoloji

Venlerin yapısının modülasyonunda endotelin fonksiyonları iyi bilinmektedir. Arter duvarları pulsasyonu, fetal arter ağacının distal bölümlerindeki impedansı gösterebilir. Aortanın kesitsel alanında her kalp siklusundaki değişiklikler, 20. gebelik haftasında %22 iken, terme doğru%17'ye düşer. Erişkinde bu değer %9'dur. Erken sistolde aort çapının artışı, ventrikülün sistolik fonksiyonuna bağlı olduğu kadar distal impedansa da bağlıdır (2).

Venöz Fizyoloji

Venöz sistem, fetüste doğum sonrasına göre daha pulsatil bir yapı gösterir. Vena kava inferior duvarındaki pulsasyonlar, fetal santral venöz basıncın önemli bir göstergesidir. Aynı zamanda ventriküler relaksasyon ve doluş hakkında da bilgi sahibi olunur. Fetal dolaşımın paralel olmasından dolayı, distal arteriyel impedans hakkında bile venöz pulsasyonlar fikir verebilir (40).

Arteriyel sistemin tersine inferior vena kavadaki basınç amplitüdü gestasyonla artış gösterir. Doppler ekokardiyografi ile sağlıklı fetüste bunu saptamak mümkündür. Venöz mural pulsasyonlar, distal arter ağacındaki ve duktus arteriozustaiki impedans düşüşünü, dolayısıyla kardiyak komplians artışını yansıtır.

Pulse Dalga Velositesi (PW)

Damarların kompliansı ya da bir başka deyişle elastikiyeti, damar duvarı boyunca iletilen dalganın ölçülmesiyle saptanabilir. En hızlı velosite

genellikle sert damarlarda saptanır. Velosite damarın ortalama gerilme basıncına bağılıdır.

Gebelik boyunca ortalama aort basıncı artış gösterir, bu da damar duvarlarında özellikle adventisyal dokudaki kalınlaşmayla ilişkilidir. Gestasyonun son haftalarına doğru aort duvarında artmış elastin depolanması ortaya çıkar. Bu durum doğum sonrasında da birkaç ay devam eder (41). Yaşla birlikte PW velosite artışının olması, koroner arter akımı ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonunun arttığını gösterir (42).

2.2. Doğumsal Kalp Hastalığı Prevelansı

Doğumsal kalp hastalığı sıklığını bilmek, defektlerin oranının bu hastalıklar içindeki miktarını ve gelişme hızını saptamak, bu hastalıkların klinik yönetimi için son derece önemlidir. Ancak bu konuda sıkça terminolojik ve metodolojik hatalar yapıldığından, kesin rakamlar vermek her zaman olası değildir.

“Doğumsal kalp hastalığı sıklığı nedir ?” sorusu halen tam olarak yanıtlanmış değildir. Doğru yanıtı ulaşmak, hem halk sağlığı koruma sistemleri açısından, hem de bu hastalıkların yönetimi açısından önemlidir.

Genetik yapıdaki bozukluklar sonucu oluşan defektler konsepsiyonla başlar, ancak kardiyovasküler sisteme ait sorunlar hayatın ileri dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Örneğin Marfan Sendromu, Williams sendromu, hipertrofik kardiyomiyopatiler ya da pulmoner hipertansiyon geç dönemde belirti ve bulgularla seyredebilir. Fizyolojik ya da ultrasütrüktürel patolojilere bağlı aritmiler, örneğin uzun QT Sendromu, preeksitasyona yol açan anormal ileti yolları, yaşamın herhangi bir döneminde semptomatik hale gelebilir. Genetik ya da metabolik etyolojiye bağlı primer kardimiyopatiler, ventriküler non-compaction gibi sorunlar da bu grupta ele alınabilir. Tüm bunların yanı sıra bazı yapısal defektler ki, bunlardan biküspit aortik kapak, mitral valv prolapsusu, küçük sessiz patent duktus arteriozus (PDA), küçük septal defektler, patent foramen ovale, müküler ventriküler septal defektlerin bazıları hiç klinik belirti ve bulguya yol açmadan düzelebilir ya da bunlar tesadüfen saptanabilir.

Böylece doğumsal kalp hastalıklarının gerçek prevelansı ve insidansını belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır.

2.2.1. Oran-orantı

Genellikle bu terimlerin yanlış kullanımı beraberinde insidans ve prevelansın da yanlış kullanımını getirmektedir. Örneğin büyük arterleri transpozisyonlu doğan erkek bebeklerin, kız bebeklere oranı. Bu örnekte

de görüldüğü gibi bir oran için hem sayısal, hem de sayısal olmayan değerler karşılaştırılıyor. Orantı, bir kategoriye ait rölâtif riskleri belirlemede kullanılan bir terimdir.

Oran için de benzeri söylenebilir. Ancak buradaki sayısal değer, bir durumun veya olayın ortaya çıktığı zaman periyodunu kapsamaktadır. “Oran” terimi bir hastalığın belirli bir risk için belirlenmiş bir grupta ortaya çıkan miktarı olarak tanımlanır. Örneğin Fontan operasyonu uygulanmış hastalarda ilk yıl içinde trombotik olay görülme oranı. “Orantı” ise sözü edilen bağımsız bir durum veya olayın belirli bir zamanda görülme durumunu belirtir. Bize olayın ya da durumun ortaya çıkma riski hakkında bilgi verir.

2.2.2. İnsidans

Bu bir orandır ve belirli bir durum için risk altındaki populasyonda, belirli bir zaman diliminde ortaya çıkan yeni bir olgular için kullanılır. Doğumsal kalp hastalıkları açısından değerlendirmeye konsepsiyonla başlamak daha doğru olacaktır. Devamında embriyo ve fetüste kardiyak gelişim defekti gösterenler saptanacaktır. Ancak bazı gebelerde henüz kardiyak yapılar oluşmadan gebelik sonlandığı için gerçek insidansı saptamak imkânsız olacaktır. Ayrıca oluşabilecek defektleri aşikâr hale gelmeden ortaya koymak için şu andaki teknoloji her zaman yeterli olamamaktadır.

2.2.3. Prevelans

Aslında bir çeşit orantı olup; belirli bir anda ya da belirli bir zaman diliminde risk altındaki populasyonda daha önceden olan ve yeni ortaya çıkan olguları da kapsayan bir terimdir. Aslında en sık yapılan yanlışlardan biri olan doğumsal kalp hastalığı insidansı gerçekte prevelansı yansıtmaktadır.

2.2.4. Prevelansı Etkileyen Faktörler

Doğru prevelansı belirlemede, ideal olarak doğumsal kalp hastalığı gelişimine etkisi olan faktörler doğru bir neden sonuç ilişkisinde değerlendirilmelidir. Bunun dışında, gerek gebeliği, gerekse yenidoğan bebeği etkileyen dolaylı faktörleri de dışlamamak gerekir.

Sayılan bu faktörlerin ortaya konması, hem doğumsal kalp hastalığını önlemede, hem de etiyolojik ve gelişimsel bilgilerimiz artarak, bu hastalıkların yönetiminde olumlu katkılar sağlar.

Çevresel faktörler

Genel olarak kabul gören görüş, doğumsal kalp hastalıklarının genler ve çevre ile etkileşimin bir ürünü olduğudur. Birçok çevresel faktörün kardiyovasküler sistem gelişiminde etkili olduğu (genetik bir etki olmasa da) bilinmektedir. Baltimore-Washington Infant Study, kardiyovasküler ya da spesifik lezyonların gelişimine neden olan çevresel ve ailesel risk faktörlerini ortaya koymuştur (43,44).

Özellikle belli ajanlara maruziyet sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler bozuklukları ve bunların gerçek prevalansı ve etkileri ortaya koymak için vaka-kontrol çalışmaları daha değerlidir.

Yakın zamanda Amerikan Kalp Derneği (AHA, Amerikan Heart Association) tarafından bildirilen, çevresel faktörlerin çeşitli çalışmalardaki sonuçlarını içeren yazıda anneye ait hastalıkların ve çevresel maruziyetlerin prevelansa etkilerini ortaya konmuştur (Tablo 1).

Maruziyet İlişkili Olası Doğumsal Kardiyovasküler Defekt	Odds Oranı
Maternal Hastalık	
Fenilketonüri	>6
Pregestasyonel Diyabet	3,1 – 1,8
Febril Hastalık	1,8 – 2,9
İnfluenza	2,1
Maternal Rubella	†
Epilepsi	†
Gebelikte Fazla kilo - Obezite	1,3 – 1,4
Antikonvülzan İlaçlarrofen	4,2
Sülfasalazin	1,86
Thalidomit	†
Trimetoprim - Sülfonamid	2,1 – 4,8
Retinoidler	†

Tablo 1. Fetüsün maruz kaldığı durumlar ve doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkisi (45)

†Odds oranı saptanmamıştır

Tablo 2’de görüldüğü gibi özellikle organik çözücülere maruz kalındığında, bazı spesifik DKH’larının gelişim riski artar. Sonuç olarak annenin hastalıkları ve kullandığı ilaçlar dışında, organik çözücülerden de korunması gerektiği söylenebilir (45).

DEFEKT**RİSK ORANI**

Çıkım Yolu Defektleri	2,0 – 3,9
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu	3,4
Aort Koarktasyonu	3,2
Pulmoner Darlık	5,0
Büyük Arter Transpozisyonu	3,4
Fallot Tetralojisi	2,7
Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş	2,0
Atriyovenriküler Septal Defekt	5,6
Ebstein Anomalisi	3,6

Tablo 2. Maternal organik çözücü maruziyeti ve spesifik doğumsal kalp hastalıkları için risk (45)

Baltimore-Washington Infant Study (BWIS), çevresel etkenlerin sonuçlarını özetlediği geniş populasyon bazlı süreyans çalışmasında, doğumsal kalp defektlerine neden olan faktörlerin ve maruziyet sonunda spesifik defektin ortaya çıkması için rölatif riski ve prevelansı belirlemişlerdir. Bazı maruziyetlerin anneden çok babayı etkileyebildiği de gözlenmiştir (43)

Genetik Faktörler

Teknolojideki hızlı gelişme ve bu teknolojinin genetik biliminde uygulanması, gelişimsel bozuklukları daha hızlı saptayabilmemizi ve daha iyi anlayabilmesini sağlamıştır.

Spesifik kromozomal anormallikleri olan ve sendromlu hastalarda doğumsal kalp hastalığı prevelansı yüksektir. Genetik defektlerin birçoğunun kardiyak gelişimi olumsuz etkilediği ve prevelansın arttırdığı bilinmektedir.

Ayrıca kendileri doğumsal kalp hastalığına sahip kadınların, doğurganlık çağına kadar yaşam sürelerinin uzaması sonucunda kendi çocuklarında da doğumsal kalp hastalıklarının normal popülasyondan daha sık ortaya çıktığı görülmüştür.

Kromozal Bozukluklar

Kromozal anormalliği olan çocuklarda doğumsal kardiyak malformasyonlara büyük oranda rastlanır. Özellikle trizomi 21 (Down Sendromu), trizomi 18 (Edwards Sendromu), trizomi 13 (Patau Sendromu), monozomi XO (Turner Sendromu) gibi kromozomal bozukluğu olan hastada doğumsal kalp hastalığı prevalansı yüksektir (46).

Bu sayılan sendromlarda DKH dışında malformasyon prevalansı da oldukça yüksektir. Özellikle erken prenatal tanı konulabilmesi, bu anormallikleri olan hastaların gebeliğinin sonlandırılması sonucunda canlı doğumlara atfedilen doğumsal kalp hastalığı prevalansı düşük görülmektedir. Bu kromozomal bozukluklar aynı zamanda sıkça düşük ve ölü doğumla sonlanan gebelikler olabildiği için gerçek prevalansı saptamak iyice zorlaşmaktadır.

Trizomi 13'lü doğan infantların ortalama yaşam süreleri 2.5-10 gün, trizomi 18'li yenidoğanların ise 2.5-14.5 gündür (46). Bu hastalara girşimsel ya da düzeltici olmayan, palyatif müdahaleler yapılması nedeniyle morbiditeleri yüksek olup, daha sonraki zamanlarda yapılan prevalans hesaplamalarında gözardı edilmelerine yol açmaktadır.

Prevalans hesaplamalarında düşük ve ölü doğumların kullanılması, özellikle genetik etkilerin ortaya çıkardığı doğumsal kalp hastalığı prevalansını doğru tahmin etmede son derece önemlidir. Bu da bize her düşük ve ölü doğan bebekte otopsi ve genetik çalışma yapma gerekliliğinin olduğunu gösterir.

Örneğin bir otopsi çalışmasında ölü doğumlarda kongenital kalp defekti prevalansının %16 olduğunu ortaya koymuştur ki canlı doğum

prevelansı ile karşılaştırdığında hiçte küçümsenemeyecek bir fark olduğu ortaya çıkar (47). Aynı çalışmada DKH'lı hastaların yarıdan fazlasının birden fazla doğumsal kalp hastalığı olduğu saptanmıştır. Multiple veya kompleks kardiyovasküler sistem anomalisi saptanan hastaların yarısından fazlasında kromozomal bozukluk ta görülmüştür. Bununla birlikte doğumu takip eden zaman içinde ölen bebeklerde de hem kromozomal, hem de kardiyak malformasyonlar fazladır. Bu vakaları yakalamak çoğu zaman zordur.

Fetal tarama testleri ve ekokardiyografinin yaygınlaşması sonucunda, daha önceden saptanamayan bu vakaların saptanabilir hale gelmesi, otopsi incelemesi ve genetik çalışmadan materyal eldesi birçok yarar sağlamıştır. Ağır malformasyonu olan gebeliklerin erken dönemde sonlandırılması, doğumsal kalp hastalıklarının etiyolojik nedenlerinin araştırılmasında ve yönetiminde çok büyük avantajlar sağlamıştır.

Anne yaşındaki yükselmeye paralel olarak kromozal bozukluklar, özellikle trizomi 21 prevelansında ve doğumsal kalp hastalığı prevelansında artış görülmektedir. (47-48). 30 yaşından sonra hamile kalan bayanlarda trizomi 21 görülme riski ekspanansiyel artış gösterir. Özellikle 35 yaşın üzerinde risk, 365 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir. Prenatal olarak trizomi 21 saptanan hastaların 9/10'unda gebeliğin tahliyesi yoluna gidilmektedir (49). Böylece trizomi 21 için uygulanan tarama testleri sonucunda erken tanı konulması, gebeliğin sonlandırılması, trizomi 21'li doğan bebek, dolayısıyla eşlik eden doğumsal kalp hastalığı prevelansını da düşürmektedir.

Canlı doğumlarda trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13, monozomi XO prevelansı, selektif terminasyona bağlı oluşmaktadır. Özellikle yüksek riskli gebeliklerde bu sayılan kromozomal bozuklukarı tespit edebilecek sensitif ve spesifik prenatal tarama testleri mevcuttur.

Non Sendromik Genetik Anormallikler

Kardiyovasküler sistemin gelişiminde bir dizi gen etki olup, halen bazılarının doğumsal kalp hastalığı gelişiminde ne derece etkili olduğu bilinmemektedir. Spesifik genetik bozukluklar klasik Mendeliyen kalıtım özellikleri göstermekle birlikte, bazı hastalıklarda bir veya birkaç genin mutasyonu sorumlu olabilir. Bazı hastalıklar ise multifaktöriyel olup, çevresel faktörlerin etkisiyle fenotipik polimorfizm gösterir.

Örneğin 22q11 gen delesyonu, DKH gelişiminde olduğu gibi, başka major doğumsal anomalilerin oluşmasında da etki olabilmektedir (44, 50). İyi tanımlanmış populasyonlarda yapılan çalışmalarda, 22q11 delesyonunun prevalansı yaklaşık 10.000 canlı doğumda 1.5 olarak bildirilmiştir (50). Öte yandan, interrupted aortik arkus, turunkus arteriozus ve Fallot Tetralojisi gibi DKH olan hastalarda, 22q11 delesyon prevalansı %1'in üzerinde saptanmıştır.

Tekrarlama Riski

Doğumsal kalp hastalığı olan hastaların tedavilerinde ve cerrahi düzeltme olanaklarındaki artış sonucunda bu hastalar, özellikle kadınlar çocuk sahibi olacak yaşlara kadar yaşayabildikleri için çocuklarında DKH rekürrensi tespit edilebilir hale gelmiştir.

Vakaların birçoğunda genellikle tek bir neden tespit edilemez. Bazılarında ise monogenik kalıtım örneği olmasına karşın, rölatif olarak yüksek konkordans görülür. Bir çalışmada aile öyküsünde DKH (1. derece akrabalarında) olan hastaların, %2,7'sinde DKH görüldüğü saptanmıştır (51).

Multiple Gebelikler ve Üreme Teknolojisi

Yardımcı üreme tekniklerinde gelişme, hem monokoryonik ikiz prevelasını, hem de doğumsal kalp hastalıklarının prevelasını, bağımlı ya da bağımsız olarak artırmıştır. İn vitro fertilizasyon (IVF), monozigotik ikiz prevelasını %3'ten fazla artırır. Multiple gebelikler beraberinde başka

problemleri de getirir. Bunların başında düşük doğum ağırlığı, prematüre, gestasyon yaşına göre küçük bebekler (SGA) sayılabilir. Prematürelere DKH için odds oranı 2,4 olarak bildirmektedir. IVF gebeliklerde DKH prevalansının iki ile dört kat artış gösterdiği saptanmıştır.

Monozigot ikizlerle, tekil gebelikler karşılaştırıldığında doğumsal kalp hastalığı prevalansının iki kat arttığı görülmektedir. Eğer ikiz eşlerinden biri etkilenmişse, diğerinde prevalans yaklaşık %25'e yükselir. İkizden ikize transfüzyon sendromunda da yapısal kalp defekti görülme prevalansı 12 kat artış gösterir. Muhtemel neden değişen hemodinamiye bağlıdır. Alıcıda pulmoner darlık, lezyonların 1/3'ünü oluşturur.

Sonuç olarak IVF gebeliklerde ve multiple gebeliklerde detaylı fetal ekokardiyografik inceleme yapılması DKH'ı erken dönemde saptanması açısından son derece önemlidir (44).

2.2.5. Doğumsal Kalp Hastalığı Bildirilmiş Prevelans Çalışmaları

Bilindiği gibi tek bir çalışmaya dayanarak kesin bir prevalans vermek doğru değildir. Çalışmalar, metodoloji, kalite, populasyon ve kapsadıkları zaman açısından değişiklik göstermektedir. Klinik merkezlerden bildirilen vaka serileri, otopsi kayıtları prevalansı tahmin etmede yeterli olmamaktadır. Bu çalışmalar genellikle hastalık spektrumu ve rölatif oran bakımından yararlı olabilmektedir. Prevelans tahmininde belirli bir populasyonda surveyans çalışmaları anlamlı olmaktadır (44).

İlk raporlardan biri 1971'de "Collaborative Study of Serebral Palsy, Mental Retardation and Other Neurologic and Sensory Disorders of Infancy and Childhood" kardiyoloji alt grup çalışmasından bildirilmiştir. Bu çalışmada ABD'de 12 büyük merkez tarafından hamile kadınlar prospektif olarak çalışmaya alınmış ve çocukları 7 yaşına kadar izlenmiştir. Çalışmaya düşükler de dahil edilmiş olup, hastane ve poliklinik kayıtları, otopsi raporları DKH açısından değerlendirilmiştir. 56109 doğumda 549 olguda kesin ya da DKH şüphesi belirlenmiştir. Vakalar 3 gruba ayrılmış, birinci grupta 272

olguda kesin DKH saptanmış, 2. grupta 222 olgu DKH ön tanısıyla araştırılmış, ancak normal oldukları saptanmış, üçüncü grupta kalan 55 olguda DKH şüphesi nedeniyle ileri değerlendirme planlanmış, ancak hastalara ulaşılamamıştır. 457 olgu ile yapılan değerlendirmelerde 178 olgu otopsi ile tanı almış, 36 olgu cerrahi bulgular ve 42 olguda kalp kateterizasyonu ve 201 olguda yalnızca klinik değerlendirme yapılmış.

Sonuçta prevalans (DKH için) 1000 doğumda 8.1 olarak tahmin edilmiştir. Canlı doğumlarda DKH prevalansı %0.77, düşüklerde %27.5 saptanmıştır. 28 günden önce ölenlerde 1000 ölüm içinde 73.2, 28 gün ile 1 yaş arasında ölenlerde 1000 ölümden 112,6 DKH prevalansı bulunmuş olup, 459 olgunun 3/10'unda (133 olgu) en sık saptanan DKH, VSD olarak bildirilmiştir (52).

İngiltere'de 1969 yılında "The New England Regional Infant Cardiac Program" (NERICP) başlatılmış ve doğumsal kalp hastalığı olan infantların koordinasyonu ve bakım koşullarını iyileştirmeyi amaçlamıştır (53). Hastalardan ve hekimlerden bilgiler toplanmış, 1968-1974 yılları arasında 2251 olgu değerlendirmeye alınmıştır.

Olgular bölgesel yaşamsal istatistikler ve canlı doğumlar kullanılarak 1000'de 2.08 prevalans olduğu tahmin edilmiştir. Ölüm raporlarına dayalı bilgilerde çalışmaya dahil edildiğinde prevalansın binde 2.62'ye yükseldiği görülmüştür. Olguların 1/6'sında VSD olduğu bildirilmiştir (53) (Tablo 3).

İsveç'ten 1981'de ulusal kayıtlara dayalı canlı doğumlarda doğumsal kalp malformasyonları bildirilmiştir. Kayıtlar zorunlu yaşamsal istatistik bildirim raporlarına dayandırılmıştır. "Tıbbi Doğum Kayıtları" ve "ölüm sertifika kayıtları" değerlendirilmiştir.

DKH kayıtlarında 1965'ten bu yana zorunlu olarak bildirilmesi gereken kardiyak defektler (ancak ilk 6 aylıkta bildirilenler), siyanozu, kalp yetmezliği, ilk 1 hafta içinde ölenler ve bilinen bir sendromu ile ilişkisi bulguları olanlardı.

1980'de çocuk kardiyoloji kayıt sistemi kurulmuş ve ülkenin her 5 bölümünden gönüllü olarak olgu bildirimleri almışlardır. Kayıt sisteminin amacı daha doğru bir sürveyans çalışması, klinisyenlere geribildirim yapılması ve daha doğru bir prevalans tahmininde bulunulmasıydı. Olgular ilk yaşları içinde ekokardiyografi, kateterizasyon, cerrahi ve otopsi ile tanısı kesin hastalardan oluşuyordu. 3 ayın altındaki PDA'lı olgular sürveyansın dışında tutulmuştur. Olgular uluslararası Kardiyoloji Derneğinin kodlama şemasındaki kodlarla kodlanıyorlardı. Bu kaynaklara dayalı olarak 93678 canlı ve ölü doğumda 853 olgu tespit edilmiş ve 1000 canlı doğumda 9.1 prevalansı hesaplanmıştır. Olguların 564'ü tıbbi doğum kayıtlarından olup, 75 olgu muhtemel kardiyak malformasyon olarak kodlanmış, 2 olgu kardiyak malpozisyon, 68 olgu 2500 gr altında ve PDA'lı idi. 145 hasta çalışma dışı bırakıldığında prevalans 1000'de 7.6 olarak hesaplanmıştır. Sadece 17 olguda ölüm sertifika kayıtlarının incelenmesi sonucu DKH tanısı konulmuştur (54).

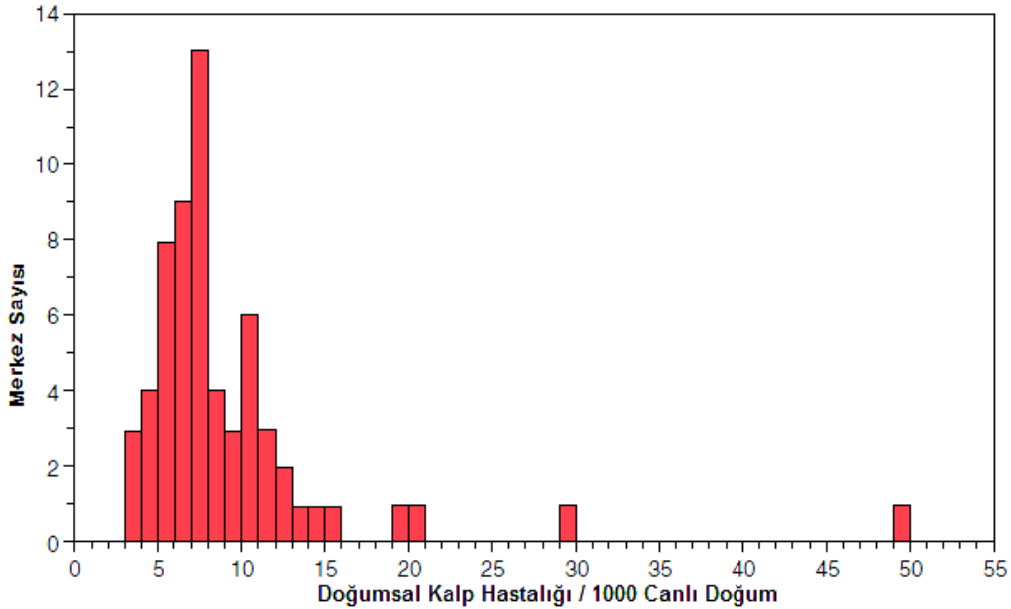
DKH prevalansı tahmini en sağlıklı olarak Baltimore-Washington Infant Study (BWIS) çalışmasından bildirilmiştir (43,44, 53 - 56). Çalışma belli bir kohortta ve ilk kez tanı değerlendirme ve sınıflamada ekokardiyografi kullanımını içermektedir. 1981'den 1989'a kadar 906646 canlı doğumda 4390 olgu ile 1000 canlı doğumda 4.84 prevalansı bildirilmiştir. Çalışmanın güven sınırı 4.70-4.99'da %95 olarak saptanmıştır. Çalışmada ayrıca olguların üçte birinde doğumsal kalp hatalığı olarak VSD bildirmiştir. BWIS planlanırken vaka-kontrol çalışmasının da içerecek şekilde diyazn edilerek herhangi bir doğumsal kalp defekti olmayan vakalarla, anne sağlığı, beslenme, genetik ve çevresel faktörler açısından karşılaştırılmıştır. Çevresel faktörler ayrı ayrı ele alındığında, genetik faktörlerden bağımsız olarak, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çok ciddi etkileri olduğu, genetik faktörler dahil edildiğinde fetüste oluşabilecek kardiyovasküler sistem anormalliklerinin arttığı görülmüştür (Tablo 3)(Şekil 37).

Spesifik Doğumsal Kalp Hastalıklarının Bir Milyon Canlı Doğumda Ortalama ve Median Prevelansı

Lezyon	Çalışma Sayısı	Ortalama	Alt Limit	Median	Üst Limit	NERICP 1975-1977	BWIS 1981-1989
Ventricular septal defect	43	3570	1757	2829	4482	345	1557
Patent arterial duct	40	799	324	567	782	135	115
Atrial septal defect	43	941	372	564	1059	65	375
Atrioventricular septal defect	40	348	242	340	396	110	360
Pulmonary stenosis	39	729	355	532	836	73	436
Aortic stenosis	37	401	161	256	388	41	141
Coarctation of the aorta	39	409	289	356	492	165	224
Tetralogy of Fallot	41	421	291	356	577	196	328
Transposition	41	315	231	303	388	218	229
Hypoplastic right heart	32	222	105	160	224	—	81
Tricuspid atresia	11	79	24	92	118	56	35
Ebstein's malformation	5	114	38	40	161	12	47
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	11	132	76	83	147	69	81
Hypoplastic left heart	36	266	154	226	279	163	184
Common arterial trunk	30	107	61	94	136	30	56
Double outlet right ventricle	16	157	82	127	245	32	95
Double inlet ventricle	23	106	54	85	136	54	54
Totally anomalous pulmonary venous connection	25	94	60	91	120	58	66
All cyanotic	37	1391	1078	1270	1533	888	—
All congenital cardiac disease*	43	9596	6020	7669	10,567	2033	—
Bifoliate aortic valve	10	13,556	5336	9244	13,817	—	93

Tablo 3. Spesifik DKH'ların Çalışmalara göre elde edilen prevalansı (44)

*Biküspit – non stenotik aortik kapak, parsiyel anormal venöz konneksiyon ve sessiz PDA dahil edilmemiştir. BWIS: Baltimore Washington Infant Study. NERICP: New England Regional Infant Cardiac Program.



Şekil 37. DKH Prevelansı için 62 merkezden bildirilen raporların histogramı (55)

2.3. Doğumsal Kalp Hastalıkları Etiyolojisi

Günümüzde teknolojinin hızlı ilerlemesi sonucunda kardiyovasküler malformasyonlar hakkında daha detaylı bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Özellikle genetik alanında yaşanan gelişmeler, doğumsal kalp defektlerinin etiyojisini daha iyi anlamamıza olanak vermektedir. Bu hastalıkların genetik etkiler altında embriyodan itibaren nasıl geliştiklerini ve etki eden çevresel faktörlerini de aydınlatma şansımız olmuştur (56).

2.3.1 Epidemiyoloji

Doğumsal kalp hastalıklarıyla ilgili yapılan ilk araştırmalar epidemiyolojik araştırmalara dayanmıştır. Sonuçta kalp defektlerinin oluşumunda multifaktöriyel bir etiyojinin rol oynadığı kanısına varılmıştır. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sırasında birçok zorlukla karşılaşılır. Bunlardan birincisi, intrauterin ölümlerle sonuçlanan kalp defektlerinin saptanmasındaki zorluk ve bazı hastalıkların semptom ve bulgularının başlangıçta çok belirgin olmamaları ve hayatın ilerleyen dönemlerinde bulgu vermeleridir. İkincisi ise ailesel ilişkilerin her zaman belirgin olmaması, hastalıkların düşük genetik penetransla geçiş göstermesi sayılabilir.

Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında bunlar arasında hastalıklarla etiyojik nedenler arasındaki ilişki kurmaya çalışan ve 1981-1989 yılları arasındaki canlı doğumları retrospektif vaka kontrol çalışmasıyla ortaya koyan BWIS olmuştur (43,57). Çalışmada kalıtıma ait birtakım veriler elde edilse de, genetik çalışmalar bilinen kalıtsal hastalıklar için kromozomal düzeyde kalmış, spesifik mutasyonlar saptanmamıştır. Buna rağmen doğumsal kalp defektlerine yol açan birçok teratojenik neden altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmasa da ortaya konmuştur.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, prenatal anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE) kullanımının kardiyak lezyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Down Sendromlu hastalarda atriyoventriküler septal defekt (AVSD) gelişimi daha sık görülür. Marfan

Sendromu, Williams Sendromu, Holt-Oram Sendromu gibi sendromlarda kardiyak defektlerin gelişiminin aslında 22q11 delesyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Delesyon sonucu ortaya çıkan sendromların değişik derecelerde etkileri olmakla birlikte, çoğunun ventriküler çıkım yolu lezyonuna yol açtığı görülmüştür. Delesyon sendromlarının yaklaşık 3/5'inde interrupted aortik ark, 1/3'ünde turunkus arteriozus, 1/6'sında Fallot Tetralojisi (TOF), 1/10'unda da VSD rapor edilmiştir. Tüm bu sonuçlar dikkatle incelendiğinde aynı delesyonlarda farklı fenotipik yapıların ortaya çıkmasında penetrans düşüklüğü, değişken ekspresivite ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (56).

Ancak yakın zamanda yapılan genetik analizlerde, bazı defektlerin, belli bir genetik etkinin sonucu olarak ortaya çıktığı saptanmıştır. Örneğin atriyal septal defekt (ASD), biküspit aortik kapak (BAV) gibi lezyonların kalıtılabildiği görülmüştür (58).

2.3.2. Kardiyak Gelişimde Anahtar Noktalar

Kardiyak morfogenezisin erken evreleri incelendiğinde normal gelişimin yanı sıra malformasyonlar hakkında da bilgi sahibi oluyoruz. Modern genetik incelemeler, modellemeler sonunda ortaya çıkan fonksiyonel kalbin gelişimine etkili olan faktörler ve bu gelişim aşamasındaki bozukluklar sonucunda oluşan defektler, hem koruyucu hekimlik, hem de bu lezyonların düzeltilebilmeleri konusunda bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır.

2.3.3. Kalbin Orjini

Vertebralı organizmalarda kalp mezodermal prekürsörlerin iki taraflı havuzundan gelişir. Kardiyak diferansiyasyon gastrulasyon safhasıyla başlar ve gastrulasyonun sonuna doğru ilk kardiyak belirteçler saptanır hale gelir. Bu aşama farelerde ortalama 8. güne denk gelir. Daha önce de bahsedildiği gibi, oluşan kardiyak crescent at nalına benzer bir demarkasyon hattı oluşturur. Oluşan bu hücreler daha sonra atriyum ve sol ventrikül yapısına dönüşür. Bu esnada kardiyak kresentin daha medialinde bulunan ve ikinci kalp sahası

olarak adlandıracağımız başka bir hücre grubu belirmeye başlar. Bu alandan da sağ ventrikül, çıkım yolu ve atriyumların bir kısmı geliştirecektir (2, 3, 12, 59). Sözü edilen bu hücre demetleri orta hatta birleşerek lineer kalp tüpünü oluşturur. Bu aşamada atımlarına başlayan kalp, embriyo simetrisini bozacak şekilde sağa doğru luplaşır ve farede ortalama 9. günde odacık oluşumu başlar. Luplaşma devam ederken kalp boşlukları daha net izlenir hale gelir, sağ ve sol atriyumlar ile ventrikül görünür hale gelmeye başlar. Daha sonra da septasyon aşamasıyla kalp boşlukları birbirinden ayrılarak gelişimini sürdürür.

Elde edilen yeni bilgiler ışığında çıkım yolu, sağ ventrikül ve atriyumların büyük kısmı cardiac crescentten değil, daha anteriorda yerleşen ikincil kalp oluşum sahasındaki hücrelerden geliştiği görülmüştür (59 - 61). Genetik analizler sonucunda ikinci kalp sahasındaki hücrelerin, çok erken dönemde transkripsiyon faktörü *Is1* 1 eksprese eden mezodermden köken aldığı ortaya konmuştur. Bu alan kalp oluşunu sağlayan mezoderme yakın bölgedir ve embriyo geliştikçe kraniale doğru hareket eder. Bu alanın bir kısmı ön kalp bölgesi olarak adlandırılır ve *Fgf10* ve *Mef2c* mRNA içermesiyle ayrılır(3, 12, 59, 60).

Bu keşifler sonucunda kardiyak morfogeneze bakışımızdaki önemli değişiklikler olmuştur. Kalp gelişimi sırasında belirli bir hücre popülasyonundaki diferansiasyonun yanı sıra, kalple henüz ilişkisi olmayan ikincil seri kardiyoblastlar, kalple birleşerek kardiyak hücrelere diferansiye olurlar. *Is1* 1 eksprese eden öncül hücrelerin, doğumdan sonra da kardiyak miyoblastlar olarak kaldığı görülmüştür (60).

Bu bilgiler ışığında çıkım yolu ve sağ ventrikülü ilgilendiren lezyonları daha iyi anlayabilmekteyiz. Bu bölgenin gelişiminde öncül hücrelerinin birbirleriyle ilişkileri ve bunu kontrol ve koordine eden mekanizmaları ortaya koyduğumuzda, defektlerin gelişiminde rol oynayan gerçek mekanizmaları da anlayabilme olanağına sahip oluyoruz. Örneğin Di George sendromunda defektli gen primer olarak ikincil kalp sahasındaki hücrelerin migrasyon ve diferansiasyonunu olumsuz etkiler.

İkinci kalp sahasındaki hücrelerin aynı zamanda multipotent prekürsor hücreler olduğu, her türlü kardiyovasküler sistem hücresine diferansiye olabileceği; miyosit, endotel hücresi, damarların düz kas hücrelerine farklılaşabileceği görülmüştür. Bu multipotent hücreler birtakım etkiler sonucunda, ki bu etkilerin başında lokal uyarılar, genetik kodların aktivasyonu ile ortaya çıkan büyüme faktörleri geliyor, 3 farklı hücre tipine dönüşürler. Bu yapı hematopoetik prekürsor hücrelerin kan elemanları oluşturmaya benzer bir strateji ile çalışır (59-61).

Tbx5 geni ile yapılan çalışmalarda, delesyon sonucu kalbin kaudal segmentinin, atriyum ve sol ventrikülün hipoplazik kaldığı, sağ ventrikül ve çıkım yolunun intakt olduğu görülmüştür (61).

2.3.4. Kalp Oluşumunda Genlerin Etkisi

1989 yılında meyve sineğinde *tinman mutasyonu* keşfinden sonra kalbin oluşumunda defektlere yol açabilen onlarca gen tespit edilmiştir (62). Bunlardan bazıları daha başlangıç aşamasında etkili olup morfolojik bozukluklara yol açarken, bazıları postnatal kardiyak fonksiyonların regülasyonunda sorunlarla karşımıza çıkmaktadır. Bu genlerin birçoğu transkripsiyonel regülatörleri kodlar ve genlerin açılıp-kapanması ya da potansiyel intrasellüler sinyal kaskadlarını aktive eden sinyal molekülleri sentezlenmesine yol açar (56).

2.3.5. Transkripsiyon Faktörleri

Meyve sineğindeki mutasyonların oluşturduğu kalp defektlerinin keşfiyle büyük bir adım atılmış, ardından bu mutasyonun bir transkripsiyon faktörü olduğu ortaya konmuştur (62). Bu keşiften sonra omurgalı organizmalardaki benzerleri olan *Nkx2-5* keşfedilmiştir. *Nkx2-5* geninin kalp oluşumunda değil, kardiyak genetik programın kardiyak boşlukların oluşumunu sağlamak için başlatılmasında önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. *Nkx2-5* geni diğer transkripsiyon faktörleriyle etkileşerek kalbin normal gelişimine yardımcı olur. Örneğin *GATA-4* ile etkileşerek

diferansiasyonda, kalp odacık morfogenezisinde, hatta iki kardiyak alanın erken embriyonel dönemde bir araya gelmesinde önemli rol oynar. Örneğin mutasyonu sonucu iki kardiyak alanın bir araya gelememesi sonucu bifid kalp oluşmaktadır (56,62,63).

Sonuç olarak *Nkx2-5* insan embriyosunda çalışıldığında, birçok genin aktivasyonu yoluyla doğru farklılaşma, kontraktıl proteinlerin düzgün oluşması, ileti sisteminin gelişimi ve kardiyak fonksiyonları kontrol ettiği belirlenmiştir (56).

GATA-4 ise kalp oluşumunda anahtar rol oynar. Yine diferansiyon, valv oluşumu, odacık maturasyonu ve postnatal fonksiyonların düzgün sürdürülmesini sağlar.

Embriyonun ilk safhalarında genlerin *GATA-4* ve *Nkx2-5* için aktif bölgeleri vardır, bu bölgelere bağlanma sonucunda bazı kardiyak spesifik genlerin ekspresyonu sağlanır. Bunların dışında birçok transkripsiyon faktörleri ve çeşitli etkenler tanımlanmıştır. Bu etkiler embriyodan başlayıp postnatal süreçte bize kardiyovasküler sistemi çeşitli derecelerde kontrol etmektedir

2.3.6. Büyüme Faktörleri

Değişik kökenlerden gelen büyüme faktörlerinin kardiyak morfogenezis üzerine önemli etkileri vardır. Erken evrelerde “*bone morfogeneic faktörler*” ve *WNT* sinyalleşmesi kardiyak gelişim ve diferansiasyonun sağlanmasında, geç evrelerde ise kardiyovasküler prekürsor genlerin aktivasyon ve ekspresyonda önemli roller üstlenir. *WNT* sinyallerinin kardiyogenezisi yavaşlatarak kardiyak diferansiasyonun zamanlanmasını sağlanması üzerine önemli etkileri vardır (56).

Kardiyak gelişimin geç evrelerinde ise valvar formasyon ve septasyon oluşumuna önemli katkılar sağlar.) Özellikle “*bone morfogeneic proteinler*” kapakçıkların oluşumunun başlatılmasında kritik role sahiptir. Örneğin *BMP4* miktarı valvar malformasyonlara, atriyoventriküler septasyon defektlerine yol açabilir .

Valvar morfogenezisin geç dönemdeki regülasyonu *calcineurin* bağımlı miyokard-endocard ilişkisi ile düzenlemekte, miyokardın valv oluşum alanında vasküler endotelyal büyüme faktörü salınmasına bağlıdır (12-15,56).

2.3.7. Micro RNA Regülasyonu

Kardiyak gelişimde etkileri daha yeni anlaşılmaya çalışılan translasyonel kontrol mekanizmalarından biri de mikroRNA'lardır. Bu mikro RNA'lar 20-22 nükleotid dizisi içeren, hedef olarak m RNA'ları seçen, translasyonel inhibisyon ve degradasyon sağlayan genomik yapılardır. Böylece aşırı protein yapımı sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Birçok tipi tanımlanmış olup, bazıları kardiyak morfogenezisde önemli roller üstlenirler.

En iyi bilinen örneği micro RNA-1 ailesinden *miR 1-1* ve *miR 1-2*'dir. Bu RNA'lar gelişmekte olan kalp ve iskelet kası progenitör hücrelerinde bulunur. Her iki mikro RNA kalpte özellikle ikincil kalp oluşum sahasından köken alan çıkım yolunda bol miktarda eksprese edilirler.

İlginç olarak bu mikro RNA'ların ekspresyonu, diğer müsküler diferansiyasyon sağlayan transkripsiyonel regülatör ağlar tarafından kontrol edilir. Bu diferansiyasyon iskelet kasında miyojenik transkripsiyon faktörü *MyoD* ve *Meg2*, kalp kasında ise "*serum response proteinleri*"ne bağlıdır. Deneysel çalışmalarda *miR-1* kültüre edilmiş iskelet kası miyoblastlarında diferansiyasyonu sağlarken, *miR-133 a* diferansiyasyonu inhibe ederek myoblast proliferasyonu oluşturduğu görülmüştür.

Farelerde yapılan bir deneyde *miR-1-2* delesyonu oluşturulduğunda, inkomplet penetrasyonlu VSD oluştuğu gözlenmiştir (56). Yaşayan erişkinlerde de hücre çoğalma siklusunda ve kardiyak ileti sisteminde bozulma ortaya çıktığı belirlenmiştir.

2.3.8. Kalp Oluşum ve Gelişiminde Hemodinamik Etkiler

Kalp oluştuğu andan itibaren pompa fonksiyonunu yerine getirmeye başlar. Pompalama faaliyeti genellikle kalp tüpü oluşup, odacıklar ve segmentler henüz oluşmadan başlar. Fiziksel kuvvetlerin kalbin şekillenmesinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Aslında hemodinamik faktörler hem kalp morfolojisinin gelişiminden, hem de bozukluğunda yapısal defektlerin ortaya çıkmasında sorumludur.

Zebra balığında yapılan araştırmalarda girim yolu ya da çıkım yolu akımı engellendiğinde kalbin luplaşmasında defekt olduğu, yastıkçıkların oluşumunun engellendiği, böylece hemodinamik etkilerin kardiyak morfogenezis üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (56).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kardiyak miyositlerdeki intrinsek defektlerle birlikte hemodinamik etkilerin kalbin normal gelişimi bozduğu ortaya konmuştur.

Pitx2 geninde defekt olduğu zaman, yalnızca mutant genin olduğu bölgede yapısal bozukluk olmayıp, akım değişiklikleri sonucunda başka morfolojik bozuklukların oluşumuna da katkıda bulunmaktadır.

2.3.9. Kromozomal Bozukluklar

Her otozomal hücre, çekirdeğinde 46 kromozom içerir. Bu yapı organizmanın planının bir kopyasıdır. Bu kromozomlardan 44 tanesi kadın ve erkek için aynı olup 22 çift otozomdan oluşur. Kalan ikisi ise X ve Y olmak üzere seks kromozomlarını oluşturur.

2.3.10. Otomozal Anoploidi

X ve Y kromozomları dışındaki kromozomlarda oluşan bozukluklar anöploidi olarak ifade edilir. En sık görülen formu trizomiler oluşturmaktadır. Fazladan bir kromozom daha olması anlamına gelir. Genellikle altta yatan neden meiotik bölünme sırasında kromozomların birbirlerinden ayrılmasında- non disjunction- sorun olmasıdır. Gametler oluşurken, her bir gamete 23

kromozom düşecek şekilde bölünme gerçekleşir. Yumurta ve sperm birleştiklerinde tekrar 46 kromozom sayısı elde edilmiş olur. Eğer gamet oluşumunda kromozomların ayrılmasında bir sorun olursa, oluşacak zigotta ya fazla ya da eksik kromozom sayısı ortaya çıkacaktır. Genellikle kromozom sayısı eksik olan zigotlarla oluşan gebelikler düşükle sonuçlanmaktadır. Kromozomlarında trizomi olan fetüsler genellikle terme ulaşır ve doğarlar. Bunların arsında sıkça karşılaşılanlar trizomi 13, 18 ve 21'dir.

2.3.11. Trizomi 21

Kardiyak defektle doğan bebeklerin yaklaşık 20'de birinde trizomi 21 mevcuttur. Bu hastalarda kardiyak defektlerinin yanı sıra, duodenal atrezi, Hirschprung Hastalığı, anal atrezi, lösemi ve immun defektlerin insidansı artmıştır.

Trizomi 21'li hastalardaki kardiyovasküler defektleri ortaya koyan geniş kapsamlı bir çalışma bize hastalarda 5'te 2'sinde atriyoventriküler septal defekt, 3/10'unda multiple defektler, ikinci sıklıkta PDA (1/6) olduğunu göstermiştir (64).

Otopsi serilerinde yapılan incelemelerde Down sendromlu hastaların %50'sinde kardiyak malformasyon olduğu, diğer kromozomal hastalıklarda ilişkiden daha güçlü AVSD birlikteliği görülmüştür.

2.3.12. Mozaik Down Sendromu

Trizomi 21'li çocukların yaklaşık %3'ünün ailesinin mozaik olduğu, yani aile bireylerinin birinde bazı hücrelerin ekstra 21. kromozom taşıdığı görülmüştür. Eğer aile bireylerinden birinde mozaisizm saptanırsa rekürrens riski %10'a yükselmektedir (56).

2.3.13. Trizomi 18- Edwards Sendromu

Yaklaşık 3500 canlı doğumda bir görülür. Çok sayıda malformasyon nedeniyle hastalar erken yaşlarda kaybedilebilir. Yaşayanlarda ciddi gelişim geriliği görülür. Tipik morfolojik özellikleri belirgin occipital çıkıntı, malforme

ve düşük yerleşimli kulaklar, küçük çenedir. Eller sıkıca yumruk yapılmış, yumru ayak tipik özelliklerindedir. Kardiyak anomaliler sıklıkla görülür, bunların başında PDA ve VSD gelir (56).

2.3.14. Trizomi 13- Patau Sendromu

Yaklaşık 700 bin canlı doğumda bir görülen hastalar, genellikle yenidoğan döneminde kaybedilirler. Polidaktili, yarık damak ve dudak, hipotelorizm, beyin frontal lob malformasyonu (holoprozensefali) sık görülen dismorfik bulgulardır. ASD, VSD ve kardiyak pozisyon anomalileri sık görülür.

2.3.15. Cinsiyet Kromozomlarında Anöplöidi

Kızlarda her hücrede iki adet X, erkeklerde bir tane X ve bir tane Y kromozomu bulunur. Birden fazla sayıda X kromozomu olduğunda biri hariç diğerleri kapatılır. Bu nedenle sayı olarak 3, 4, 5 gibi sayılarda X kromozomu, embriyo tarafından iyi tolere edilir. 5X kromozom taşıyan hastalarda PDA sıklığı rölatif olarak artış gösterir, ancak kardiyak gelişim olumsuz etkilenmez.

2.3.16. 45 X0, Turner Sendromu

İlk tanımlayan "Ullrich" olmasına karşın Amerikalı doktor Turner adıyla anılır. Önemli postnatal kayıplara yol açan bir sendromdur. Düşüklerle yapılan çalışmalarda 10.000 gebelikte bir 45 X0 karyotipi taşımaktadır.

Seksüel matürasyon bozukluğu, kısa boy, kaz boynu (pytergium colli) deformite, köpekbalığı ağzı, çekik gözler, düşük kulak çeşitli dismorfik özellikleridir. Aort stenozu en sık görülen kardiyovasküler sistem anomalisi olup, kardiyak defekt oranı %10-20 olarak tahmin edilmektedir.

2.3.17. Mikrodelesyon Sendromları

En önemlileri 22q11 delesyonudur. Bu sendromda yaklaşık 30 gende, 3 milyon bazda kayıp söz konusudur. Sendromun en önemli özelliklerinden biri, hastaların hemen tümünde fasiyal anomaliler bulunmasıdır. Bunların

başında kısa ve dar palpebral fissürler (yukarıya doğru çekik gözler), bulböz burun ucu (diğer fasiyal yapılardaki düzleşme nedeniyle kısırılmış gibi görünür), küçük ağız, küçük yuvarlak kulaklar olmasıdır.

Sendrom için Shprintzen Sendromu, Velo-Cardio-Fasial Sendrom, Conotruncal Anomali, Takao Sendromu, Strang Sendromu ve CATCH22 gibi isimler verilmiş olsa da en iyi tanımlama 22q11 Mikrodelesyon Sendromudur.

Sendromda geniş bir spektrumda kardiyovasküler malformasyonlara rastlanır. Bunlar arasında sıkça görülenler TOF ve pulmoner stenoz ya da atrezi, turunkus arteriozus, interrupted aortik arkus gelir. Sendromda ortaya çıkan malformasyonların birçoğundan transkripsiyon faktörü *Tbx1* genindeki bozukluk sorumludur.

Tbx1, ikincil kalp alanındaki hücrelerde eksprese edilir ve bu bölgenin gelişiminden sorumludur (50). *Tbx1*, komşu nöral krest hücrelerini etkileyerek, *fibroblast growth faktör* (FGF) salınımına ve hücrelerin hem proliferasyonuna hem de diferansiasyonuna yol açar (59,60).

2.3.18. Williams Sendromu

Özellikle supralvalvar aort stenozu birlikteliği önemlidir. Sendromun özelliği elastin geninin taşındığı 7. kromozomda translokasyon alını, damar duvarı anormallikleri, anormal hücre proliferasyonu olmasıdır. Elastinin damar duvarındaki hücrelerin proliferasyonunu nasıl sağladığı tam olarak bilinmemektedir.

2.3.19. Alagille Sendromu (AS)- Periferik Pulmoner Stenoz (PS)

AS, karaciğer, kardiyovasküler sistem (KVS), vertebra, göz ve yüzü tutan multisistem bir hastalıktır. En sık görülen KVS anomalisi periferik pulmoner darlıktır. *JAGGED1* geninde kayba yol açan *20P12* mikrodelesyonu sözkonusudur (56).

2.3.20. Sendromik Mutasyonlar

Tbx5 mutasyonuna bağlı, Holt-Oram Sendromu ve müsküler VSD, kardiyak ileti sistem anomalileri, hipoplastik sol kalp sendromu, total anormal pulmoner venöz konneksiyon (TAPVC) ve AVSD ortaya çıkar

Protein tirozin fosfataz *SHP2*'yi kodlayan *PTPN11* mutasyonu Noonan's Sendromuna yol açar. Bu sendromda PS, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) , atriyoventriküler valvar defektler sık görülür (56,60).

2.3.21. Non sendromik Mutasyonlar

GATA4 ve *NKX2-5* geninde mutasyonlar, atriyal ve ventriküler septasyonda defektlere yol açar. Bununla birlikte ileti sistem bozuklukları, sol kalp hipoplazisi, TOF ve Ebstein malformasyonu bildirilmiştir (63).

NOTCH1 mutasyonunda valvogenez değişik derecelerde etkilenir. Bifoliate aortik valv (BAV) ve kapaklarda erken kalsifikasyonlardan sorumludur.

2.4. Fetal Ekokardiyografi

İnsanlarda en sık rastlanan doğumsal anomalilerin başında kalp ve büyük damarları ilgilendiren malformasyonlar gelir. Her 1000 canlı doğumda ortalama 6, her 1000 gebelikte ortalama 8 ile 10 doğumsal kalp hastalığı görülmektedir. Bu oran ölü doğum ve abortuslar da dikkate alındığında (Tablo 4) %1'in üzerine çıkmaktadır (65,66). Neonatal ölümlerin de önemli bir kısmından sorumlu olan doğumsal kalp hastalıklarının birçoğu teknolojik ilerlemeler ve bu alandaki bilgilerimizin artması sonucu prenatal dönemde tanınabilmektedir. Fetal ekokardiyografinin en önemli yararlarından, doğumsal kalp malformasyonu olan bebeğin ailesine bilgi vermek, doğacak bebeğe ait uygun tedavi yaklaşımlarının-stratejilerin planlanarak sonuçları daha iyi hale getirmek, diğeri de kardiyovasküler hastalıkları erken dönemde

tanılarak doğum öncesi de yapılabilecek müdahaleler varsa bunları planlamaktır (67-72).

Defekt	Görülme Sıklığı (%)
Ventriküler Septal Defekt	35,7
Aort Koarktasyonu	8,9
Atriyal Septal Defekt	8,2
Atriyovenriküler Septal Defekt	6,7
Fallot Tetralojisi	6,2
Turunkus Arteriyozus	4,8
Sol Ventrikül Hipoplazisi	4,6
Büyük Arterlerin Transpozisyonu	4,3
Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül	2,4
Sağ Ventrikül Hipoplazisi	1,7
Pulmoner Darlık	0,7
Aort Darlığı	0,5
Diğer	10,6

Tablo 4. Ölü doğum ve abortuslarda spesifik DKH görülme sıklığı

Fetal organ sistemlerinin prenatal değerlendirilmesi yüksek standartlara ve yaygın uygulama olanağına ulaşırken, kalbin prenatal değerlendirilmesi uzun zaman almıştır. Anatomik bozukluğa bağlı olarak cerrahi olanakların kullanılması mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlamıştır.

2.4.1. Fetal Eko Zamanlaması

Rutin fetal ekokardiyografi ile 18-22 haftalık gebeliğe ait riskler ve gelişebilecek doğumsal kalp hastalığını seyri hakkında bilgi edinilerek, ileri derecede kötü prognozla seyredebilecek olgularda, zamanında gebeliğin

sonlandırılması sağlanabilecektir. Bu haftalarda amniotik sıvı miktarının yeterli olması, kardiyak yapıların ve damarların detaylı görüntüsünü almamıza olanak tanır. 30. haftadan sonra fetal vücut kitlesindeki artış, fetal kostaların oluşturduğu akustik gölgelenme nedeniyle ideal görüntülerin alınması zorlaşmaktadır. 15 ile 18. haftalarda yapılan görüntülemelerde ise vizualiasyon suboptimal düzeylerde dir.

Yüksek riskli gebeliklerde 11 ile 14. haftalar arasında transabdominal ve transvajinal yöntemle bazı bulgular saptanabilmektedir. Seçilmiş gruplarda yapılan çalışmalarda, özellikle kromozomal bozukluğu olan, nukal saydamlığı artmış olgularda kardiyak malformasyonlar saptanabilmektedir. Transvajinal yöntemle dört boşluk görüntüleri elde edilebilmekte, ancak gebeliğin erken dönemlerinde normal olup daha sonra yapılan incelemelerde DKH saptanmış olguların varlığı unutulmamalıdır (73).

Fetal açıdan özellikle yenidoğan döneminde duktus arteriozus açıklığına bağımlı olgularda prenatal tanı bebeğin gerek girişimsel, gerekse cerrahi müdahaleye olanaklı bir ortama doğmasını sağlayacaktır. Prenatal tanının bazı olgularda prognozun daha iyi seyretmesini sağladığı, duktus bağımlı vakalarda operasyon öncesi laktik asit düzeylerinin düşük kalmasına yardımcı olarak uzun dönem nörolojik sekelleri azaltabildiği, biventriküler tamire uygun olgularda sağkalım oranları ve maliyet açısından oldukça faydalı olduğu birçok çalışma ile rapor edilmiştir (74).

Ülkemizde yaklaşık binde 23,4'lük kaba doğum hızı göz önüne alındığında yılda ortalama 16.000 doğumsal kalp hastalıklı bebek beklenir (75). Bu bebeklerden yaklaşık % 40'ı tıbbi ve cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır. Doğumsal kalp hastalıklarının büyük çoğunluğuna tanı doğumdan sonra konulmakta, operasyona uygun olmayan koşullar da buna eklendiğinde uzun vadeli prognozda istenen seviyeyi yakalamak mümkün olmamaktadır.

2.4.2. Fetal Ekokardiyografi İçin Gerekli Donanım

Prensipte fetal ekokardiyografi real time B-mod ve M mod görüntü v verebilen her türlü cihaz ile yapılabilir olmasına karşın yöntemi yeterli sensitivite ve spesifite ile uygulayabilmek için sistemin aşağıdaki niteliklerde olması gerekir (67, 76).



şekil 38. Ekokardiyografi Cihazı

- Ana cihaz (şekil 38)
 - ▶ 256 – 1012 kanallı görüntü oluşturma
 - ▶ Yüksek znrlkl
 - ▶ Cine memory (Video kayıt cihazı)
 - ▶ Yüksek frame hızı
 - ▶ M mod
 - ▶ Spektral CW/PW Doppler
 - ▶ Renkli Doppler

- ▶ Power Doppler
- ▶ Doku renkli Doppler
- Problar (Şekil 39)
 - ▶ 2,5 – 7 MhZ konveks/sektör, 30. haftaya kadar 5 MhZ konveks abdominal
 - ▶ 2. 3,5-9 MhZ konveks/sektör vajinal prob



Şekil 39. Konveks/sektör abdominal ve vajinal problar

- Ekran
 - ▶ 100 MhZ
 - ▶ Titreşimsiz
 - ▶ Oynar kaideli
 - ▶ Işık yansıtmayan
- Görsel belgelendirme
 - ▶ Dijital veri kayıt olanağı (CD kayıt, DICOM)
 - ▶ Video çıkış (Renkli)
 - ▶ Siyah-beyaz ve renkli yazıcı

- Veri kayıt sistemi
 - ▶ Biometrik değerleri istatistiksel değerlendirmeye olanaklı
 - ▶ Veritabanı yaratma programlarına uyumlu
- B Mod
 - ▶ Dynamic range : Minimum (30-46) dB
 - ▶ Frame hızı : Maksimum
 - ▶ Odaklama zonu
 - ▶ Görüntüleme penceresi büyüklüğü uygun
 - ▶ Gray map
 - ▶ Frame average: 0 - 1
 - ▶ Maksimum derinlik
 - ▶ Maksimum büyüteç
 - ▶ Gain
- M Mod:
 - ▶ Maksimum zoom
 - ▶ Color map
 - ▶ Maksimum geçiş hızı
 - ▶ Alfa izdüşüm açısı
- Spektral Doppler
 - ▶ Duvar filtresi (Wall filter) >150 MhZ
 - ▶ Uygun renk seçeneği

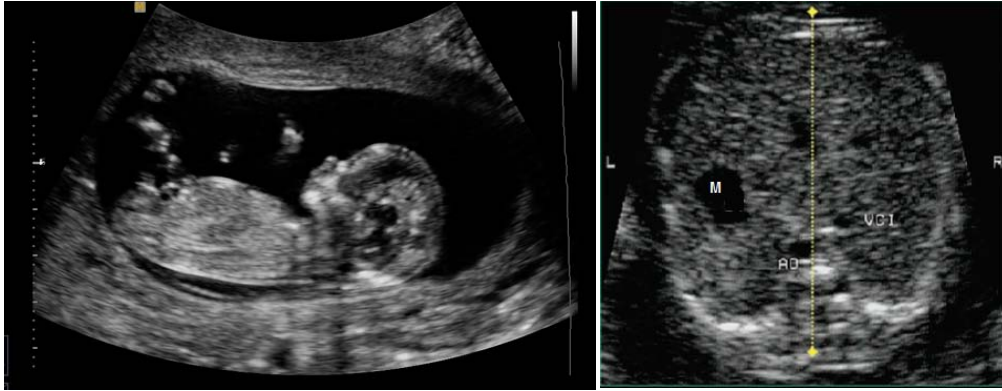
- ▶ Alfa izdüflüm açısı
- ▶ Geçiş hızı
- ▶ Sürat aralığı (Velocity range)
- ▶ Persistans
- Renkli Doppler
 - ▶ Hız aralığı
 - ▶ Varyans aralığı
 - ▶ Renk haritası (color map)
 - ▶ Yüksek renk filtresi (color filter)
 - ▶ Minimum renkli görüntü penceresi (color window)
 - ▶ Persistans
- Power Doppler
 - ▶ Renk haritası (color map)
 - ▶ Duyarlılık
 - ▶ Öncelik (priority)
 - ▶ Maksimum persistans

2.4.3. Standart fetal ekokardiyografi uygulamaları

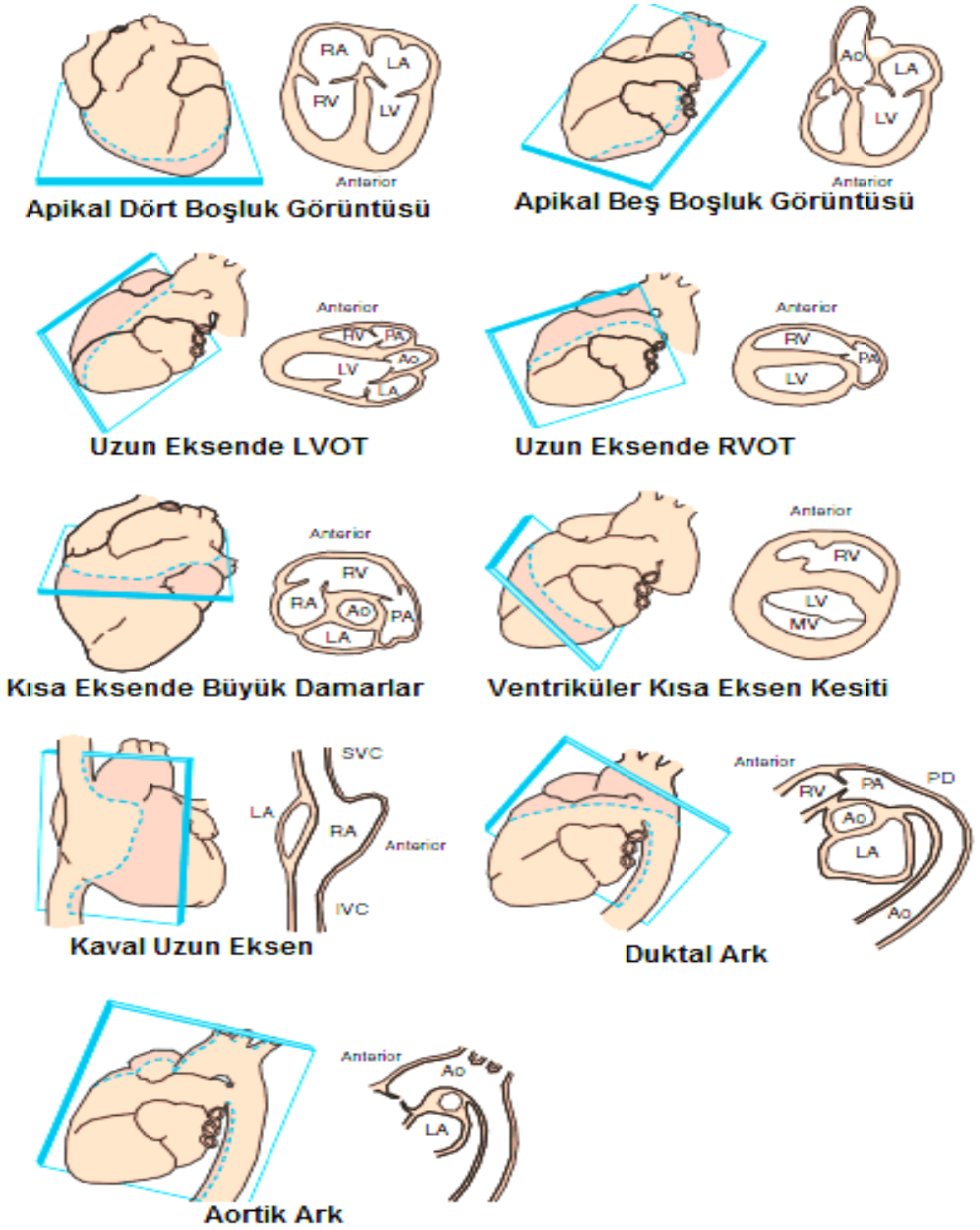
Apikal yaklaşım

1. Fetal pozisyon için prob, vertebral kolona paralel halde baş ve sırtın pozisyonları saptanır (Şekil 40). Bu şekilde ventriküller, atriyumlar, perikard, myokard, papiller kaslar, moderatör bant, interventriküler ve interatriyal septum, foramen ovale, atriyoventriküler kapaklar, koroner sinüs ve pulmoner ven drenajının ve kalp kontraktilesi ile kardiyotorasik indeksin apikal 4 kadran görüntüsü elde edilir (Şekil 41, 42).

Böylece fetüsün sağ ve solu tanımlanır. Mide, aorta ve vena kava inferioru içeren transvers abdominal kesit bulunur. Midenin solda olduğu, desendan aortanın vertebral kolonunu sol önünde, vena cava inferiorun sağ önünde olduğu belirlenir. Bu seviyeden prob hafifçe fetüsün kraniyaline ve kaudaline doğru açlandırılarak kalbi ve tüm toraksı kapsayan bir kesit elde edilir (Şekil40, 41, 42).

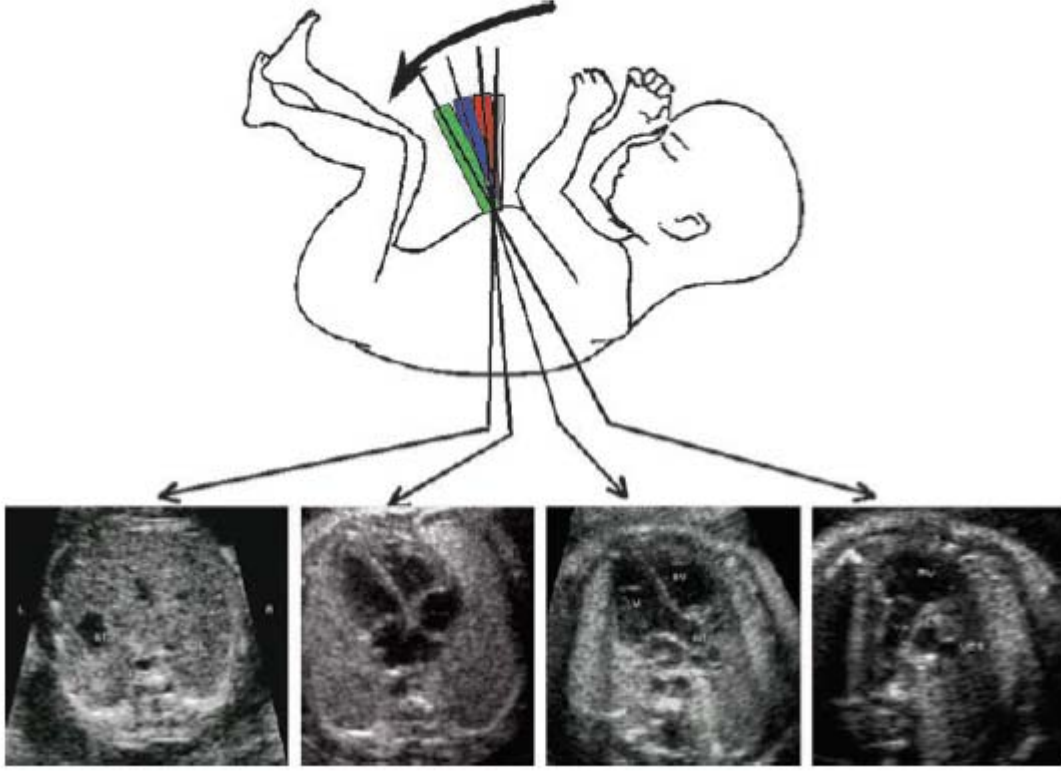


Şekil 40. Uzun ve kısa ekseninde alınan fetal görüntüler. M: Mide, VcI: İnferior Vena Kava, AO: Abdominal Aorta



Şekil 41. Fetal Ekokardiyografik incelemede incelenmesi gereken kesitlerin şematik görünümü. Ao: Aorta; IVC: inferior vena kava; LA: sol atrium; LV: sol ventrikül; MV: mitral valve; PA: pulmoner arter trunkusu; PD: duktus arteriozus; RA: sağ atriyum; RV: sağ ventrikül ; SVC, superior vena kava.

American Society of Echocardiography Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. J Am Soc Echocardiogr 2004;17: 803–10.

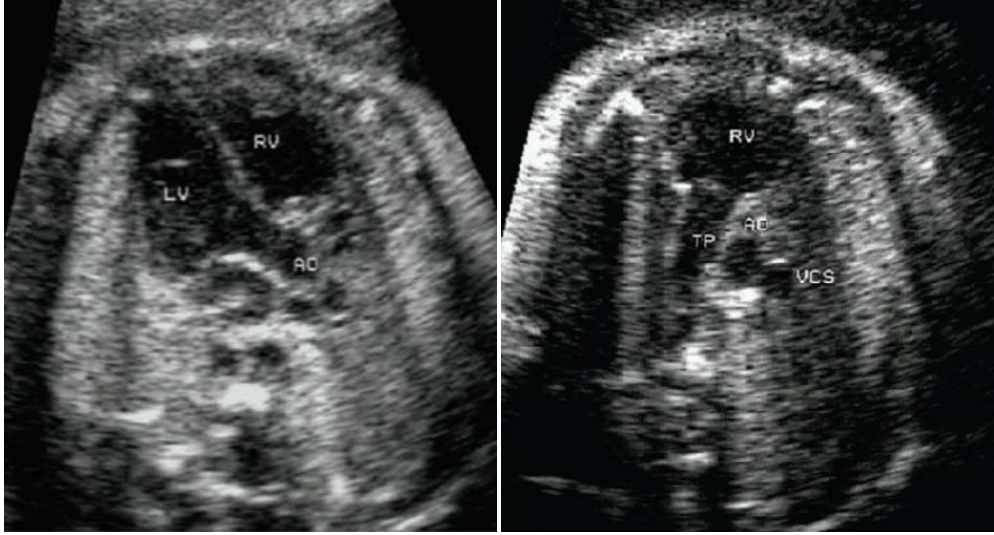


Şekil 42. Kranial ve kaudal açılanmalarla elde edilen görüntüler.



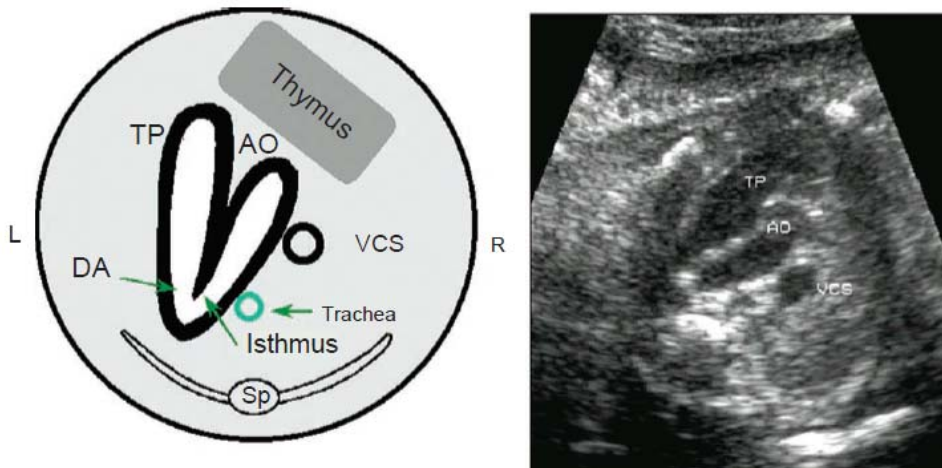
Şekil 43. Apikal dört boşluk görüntüsü

4 kadran görüntüsünden kraniale doğru minimal bir açılardırma ile aorta kapağı ve çıkan aortun görüntülenebildiği 5 kadran görüntüsü elde edilir (Şekil 44).



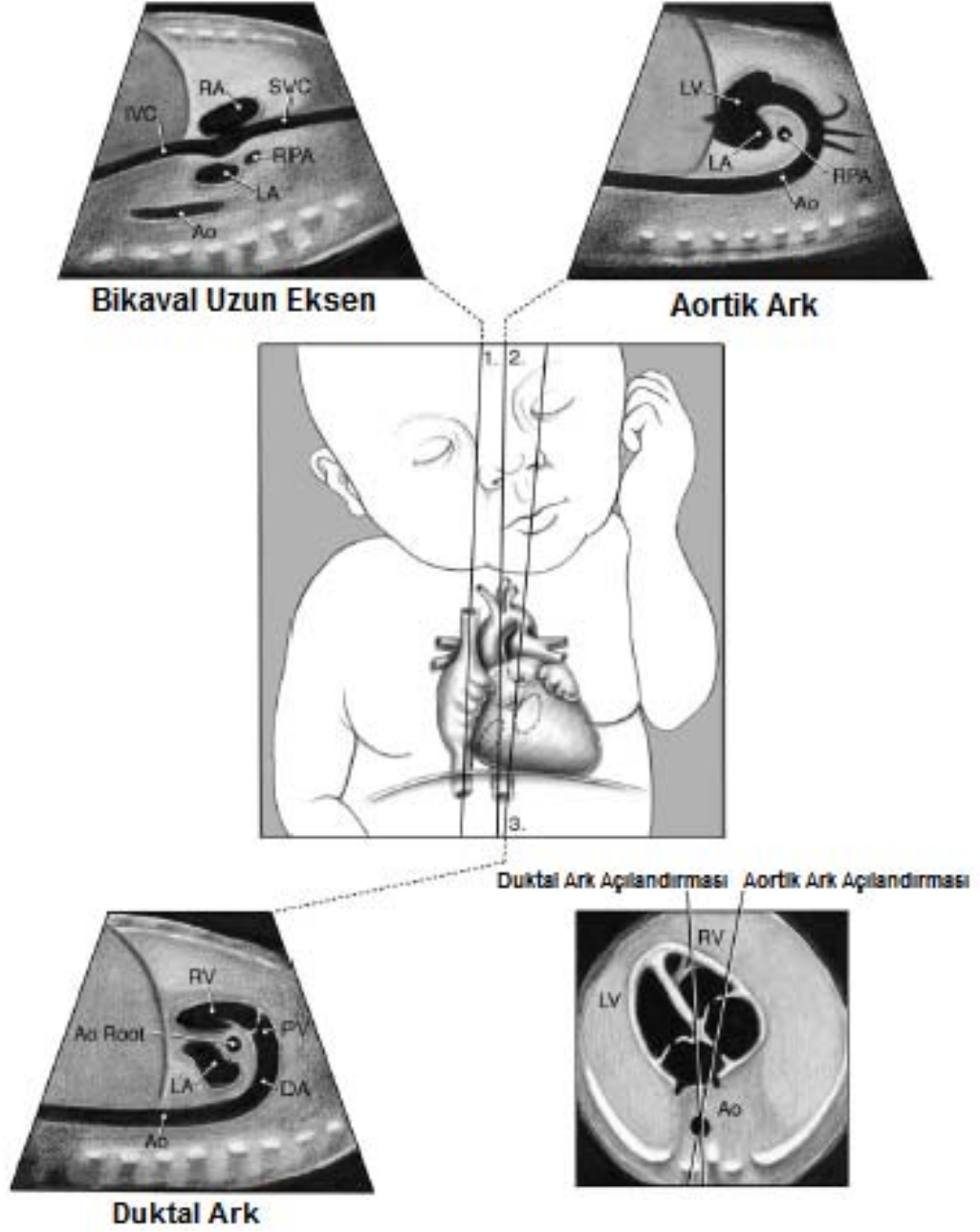
Şekil 44. Aorta ve Pulmoner arterlerin çıkım yolları

Kraniale doğru açılardırmaya devam edilerek soldan sağa doğru pulmoner arter, aorta ve superior vena kavanın görüldüğü 3 damar görünümü elde edilir. Yine kraniale doğru açılardırmaya devam edilerek arkus aorta ve duktus arteriozusun inen aorta ile buluşmasından oluşan ve trakea kesitinin hemen önünde yer alan "V" görünümü "V-sign" elde edilir (Şekil 45).



Şekil 45. Üç damar görünümü

Kraniale doğru açlandırmaya devam edildiği takdirde arkus aortanın transvers parçası tek başına görüntülenir.



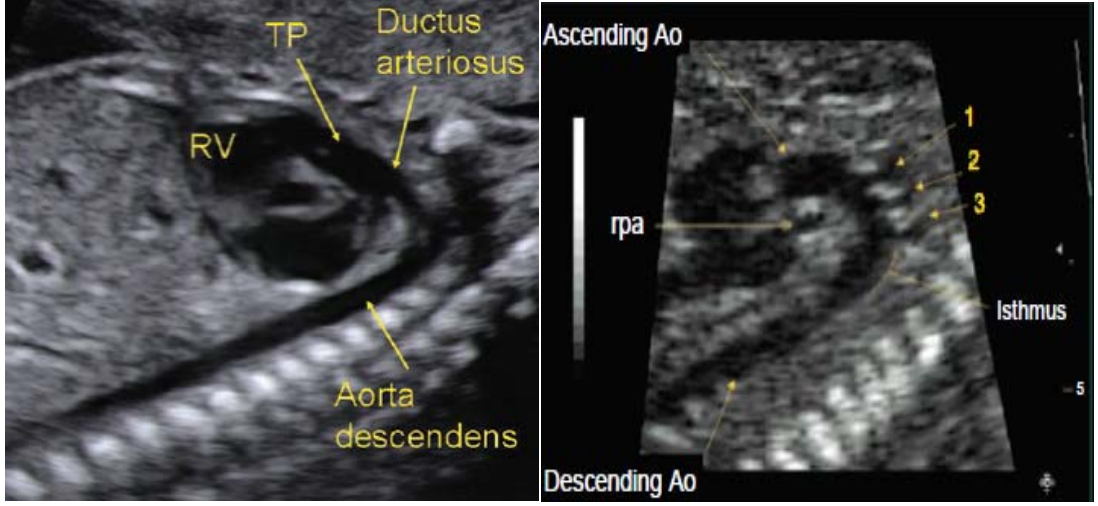
Şekil 46. Bikaval, duktal ve aortik arkların şematik görünümü

Lateral (Subkostal) yaklaşım

1. Fetal pozisyon belirlenir.
2. Abdominal transvers kesit bulunur ve organ situsus kontrol edilir.
3. Kranial kaydırma veya açılma ile bir torakal kesit bulunur.
4. Ultrasonik demet interventriküler septuma 90 derecelik açı ile yönlendirilene kadar anne karnında prob lateral veya mediale hareket ettirilir.
5. Kranio-kaudal açılmalar ile 4 kadran kesiti bulunur.
6. Bu kesitten kranial açılma ve fetüsün sağ omzuna doğru rotasyon ile çıkan aortun longitudinal kesiti elde edilir.
7. Kraniale doğru açılmaya devam edilerek önce 3 damar kesiti, sonra da V kesiti elde edilir (Şekil 45, 46).

Transvers yaklaşım

1. Lateral dört kadran kesitinde apeks ekranın tam ortasına gelinceye kadar prob laterale kaydırılır. Ardından 90 derece rotasyon yaptırılarak apikal kısa eksen kesiti elde edilir.
2. Kraniale doğru kayma ve/veya açılma ile triküspit kapak, pulmoner kapak, trunkus pulmonalis, çıkan aortun transvers kesiti, sağ pulmoner arter ve duktus arteriosusun birlikte görülebildiği bazal kesitler elde edilir (Şekil 47).



Şekil 47. A.Sağ ventrikül çıkım yolu ve duktal arkus, B. Aortik arkus

Longitudunal yaklaşım

1. Pulmoner arkus: Lateral yaklaşım ile V kesiti elde edilir. Ultrason demeti duktus arteriozusa tam paralel gidecek ve arter ekranın tam ortasına yerleştirilecek şekilde prob laterale kaydırılır ve 90 derece rotasyon yaptırılarak pulmoner arkus, sağ ventrikül çıkışından inen aortaya kadar görüntülenir (Şekil 47.A)

2. Aortik ark: Pulmoner arktan farklı olarak prob, ultrason demeti V kesitinde aortaya tam paralel gidecek ve aortayı ekranın tam ortasına alacak şekilde yerleştirilerek ve tam 90 derece rotasyon yaptırılarak arkus aorta, çıkan aort, aort kavsi, kranial dalları, isthmus ve inen aortayı da içine alacak şekilde görüntülenir (Şekil 47.B)

Kesitlerin değerlendirilmesi:

Yukarıda belirtilen kesitlerin değerlendirilmesi morfolojik ve fonksiyonel olmak üzere iki aşamada yapılır. Biçimsel değerlendirme yukarıda tarif edilen standart kesitlerin incelenmesi ile yapılır.

1. 4 kadran kesiti

- Toraks içindeki yerleşim ve eksen denetlenir. Kalp toraksın ön solunda yerleşmiştir. Ventriküler septuma paralel uzun eksenini ile orta hatla 25-65 derecelik bir açı yapacak tarzda sola bakar. Kalbin toplam çevresi aynı kesitteki toraksın toplam çevresinin yaklaşık 1/3'ü kadar olmalıdır (Şekil 42).

- Situs denetlenir. Sol ventrikül solda arkada, sağ ventrikül (moderatör bandı içeren ventrikül) sağda önde olmalı, sol atriyum (pulmoner venler drene olur, foramen ovale flepini içerir) kolumna vertebralisin ve inen aort transvers kesitinin hemen önünde yer alır ve mitral kapak ile sol ventriküle; sağ atriyum (inferior ve superior vena cava, sinus coronarius drene olur) triküspit kapak mitrale nazaran daha apikal yerleşimli ile sağ ventriküle açılır.

- Perikard: Minimal veya hiç mayii içermemeli, düzgün yüzeyli olmalıdır

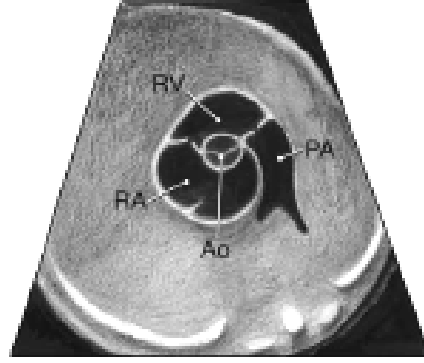
- Myokard: Her iki ventrikülde de hemen hemen eşit kalınlıktadır, homojen ekojeniktir, sağda apikalde septumla apikal myokard arasında moderatör bant uzanır.

- Ventriküller: Her ikisi hemen hemen eşit büyüklükte olmalı, sağdaki önde ve kaba trabekülasyonludur. Septumdan serbest duvara doğru uzanan en bariz trabekül moderatör bant olarak adlandırılır. Sol ventrikül solda ve arkadadır. Yüzeyi homojen görünümlüdür.

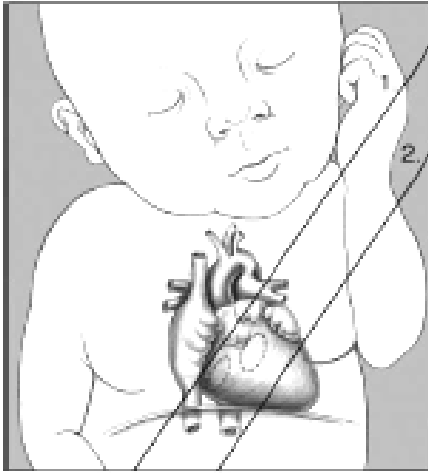
- Ventriküler septum: İntakt olmalı, AV kapak medial insersiyonları ve atrial septum primum ile devamlılık göstermelidir. Bütünlüğü en iyi lateral 4 kadran ve transvers kesitlerde incelenebilir. Membranöz parçası lateral aort uzun eksen kesitinde aort ön duvarı ile devamlılık gösterir.

- Kapak insersiyonları: Solda mitral, sağda Triküspit kapak medial yapraklarının septumun her iki yanında triküspit kapak daha apikalde olacak tarzda insersiyon gösterdikleri ve yaprakların diyastolde tam açılım, sistolde tam kapanım halinde oldukları kontrol edilir. Mitral kapak anterior ve posterior iki yapraktan oluşur. Yapraklar korda tendineaları ile papiller kaslara

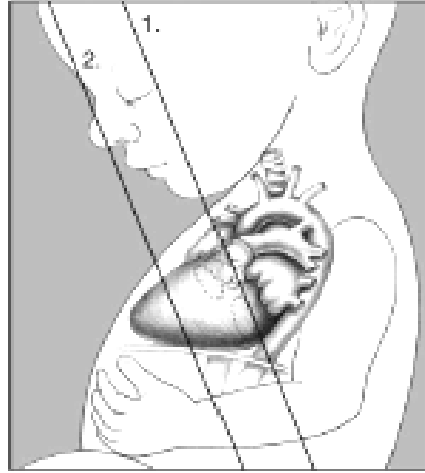
yapışırklar. Septal yapışmaları yoktur. Triküspit kapak 3 yaprakçık içerir ve septal yaprak septal yapışma gösterir (Şekil 48).



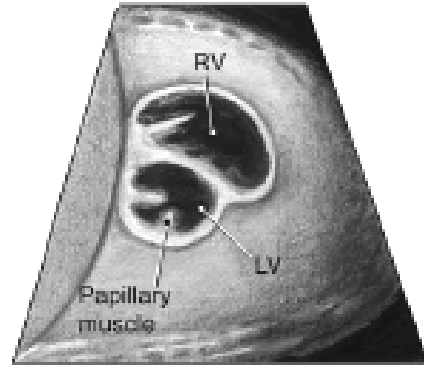
1. Kısa Eksende Büyük Damarlar



Fetal Kalp Koronal Kesit



Fetal Kalp Sagittal Kesit

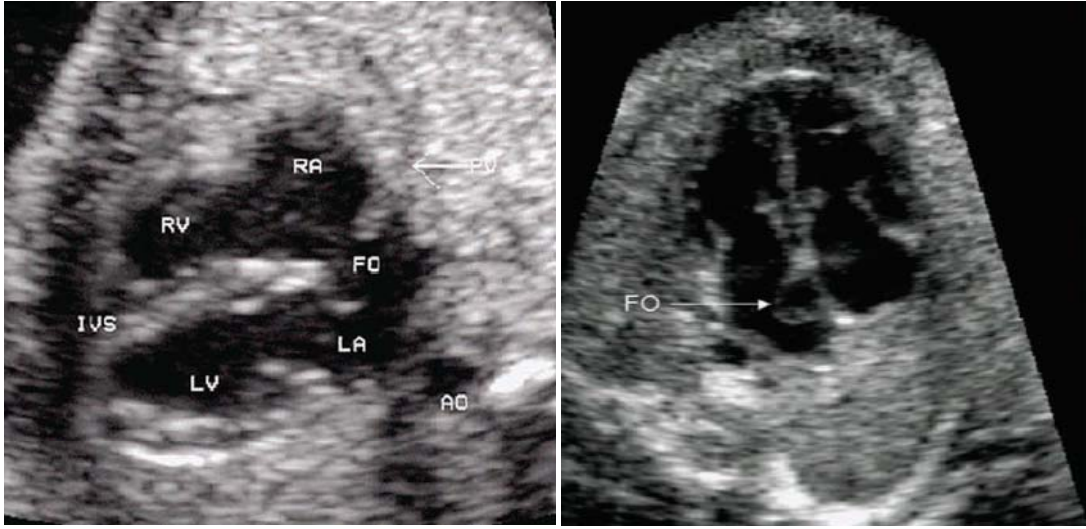


2. Kısa Eksende Ventriküller

Şekil 48. Koronal ve sagittal şematik kısa eksen görüntüleri

- Atriyumlar: Bilateral eşit büyüklükte olmalıdırlar. Foramen ovale flepi soldadır. Pulmoner venler sol atriyuma dökülürler. Vena cava inferior, superior ve koroner sinus sağ atriyuma dökülür (Şekil 49).

- Atrial septum: Septum primum, septum sekundum ve aralarında yer alan foramen ovale kontrol edilir. Foramen ovale çapı septum uzunluğunun en az 1/3'ü kadar olmalıdır.



Şekil 49. Dört boşluk pozisyonlarda atriyum, ventrikül morfolojileri ve foraminal flapın görünümü

2. Beşli kadran görünümü: Apikal kesitte aortanın sol ventrikülden çıktığı ve ventriküler septum ile yaklaşık 20-30 derecelik bir açı yaparak sağa doğru yöneldiği görülür. Lateral kesitte aortanın sol ventrikülden çıkıp kraniale ve öne doğru yöneldiği, medio-anterior duvarı ile septum arasında devamlılık olduğu, kapak seviyesinin altında septal devamlılıkta herhangi bir kesinti olmadığı gözlenir.

3. Üç damar görünümü: Soldan sağa ve çaplarına göre büyükten küçüğe ve önden arkaya doğru ana pulmoner arter, aorta ve superior vena cava kesitleri görülür.

4. V kesiti: Hem duktus arteriozus hem de transvers aort arkının inen aorta ile birleştiği ve her iki damarın trakeanın önünde seyrettiği ve çaplarının yaklaşık olarak birbirlerine eşit olduğu görülür.

5. Pulmoner ark kesiti: Pulmoner arterin önde sağdaki ventrikülden çıktığı, kranial dal vermediği izlenir. 90 derecelik bir açı ile inen aortla birleştiği için flekli hokey sopasını andırır. Hafif açılardırma ile bu kesitte infero-kaudal seyirli sol pulmoner arter de izlenebilir (Şekil 47.A).

6. Aort kesiti: Aortanın soldaki ventrikülden ve kalbin ortasından çıkarak önce kraniale ve posteriora doğru ilerlediği ve sağdan itibaren trunkus brakiosefalikus, sol karotis kommunis ve sol subklavian arterleri verdiği saptanır. Baston sapını andırır. Aort kavsinin içerisinde sağ pulmoner arter transvers kesiti yer alır. İnen ve çıkan aort kesitleri arasında sol atriyum izlenir (Şekil 47.B).

7. Bazal kısa eksen kesiti: Pulmoner kapak, trunkus pulmonalis, duktus arteriozus, sağ pulmoner arter ve aort transvers kesiti izlenir. Kapak seviyesinde pulmoner arter / Aort çapı oranı 1,13 tür (Şekil 50).



Şekil 50. Bazal kısa eksen görüntüsünde aort ve pulmoner arterler.

Fonksiyonel Değerlendirme

A) B Mod & M Mod

- Myokard kasılması sağda ve solda eę zamanlı, ritim düzenli ve normal sınırlar dahilinde (120-160/dak)

- M mod krsr sağ atriyumun en mobil yeri ve sol ventrikülü kapsayacak Şekilde ve maksimum zoomda yerleştirilerek atrial kasılmaların düzenli ve ventriküler ritim ile uyumlu oldukları gösterilir (Şekil 51).

- Foramen ovale flepi sol atriyuma doğru atrial ritmin iki katı bir hızla hareket ediyor. Flepin hareket menzili sağ veya sol atriyum çapının yarısı kadar veya daha fazla bir mesafeyi kapsar.

- AV kapakların normal medial ve lateral insersiyon gösterdikleri ve tam açılıp kapandıkları saptanır.

- Pulmoner ve aortik kapakların normal yerlerinde oldukları düzenli açılıp kapandıkları saptanır.

- B mod ve/veya M modda sistolik ve diastolik ventriküler çap ölçümleri yapılarak myokard iŐlevi hakkında bilgi veren "Shortening fraction= Diastolik ap – Sistolik ap/ Diastolik ap x 100)" gibi parametreler saptanabilir (147).



Şekil 51. Dört boşluk pozisyonunda mitral kapakların hemen önünden M Mod eko görüntüsü

B) Spektral Doppler

- Tüm damarlar ve AV kapakların ve doğal şantların (Foramen ovale, duktus arteriozus, isthmus aorta) akım yönlerinin, akım dalga formlarının ve maksimum hızlarının normal görünüm ile uyumlu olup olmadıkları kontrol edilir (Şekil 52).

- B modda septum devamlılığında defekt görülen yerler spektral Doppler ile kontrol edilerek akım olup olmadığı saptanır.



Şekil 52. A. Renkli Doppler. B. Pulse Wave Doppler

C) Renkli Doppler

- Tüm kapaklar, damarlar ve doğal şantlarda akım yönü ve laminer akım karakteristiğinde bir değişiklik olup olmadığı (aliasing) kontrol edilir (Şekil 52).

- Normalde akım olmaması gereken noktalarda akım alınıp alınmadığı (sol inferior vena kava persistansı, anormal pulmoner ven drenajı, septal defekt, ventrikülo-koroner fistül..vb) kontrol edilir (Şekil 52).

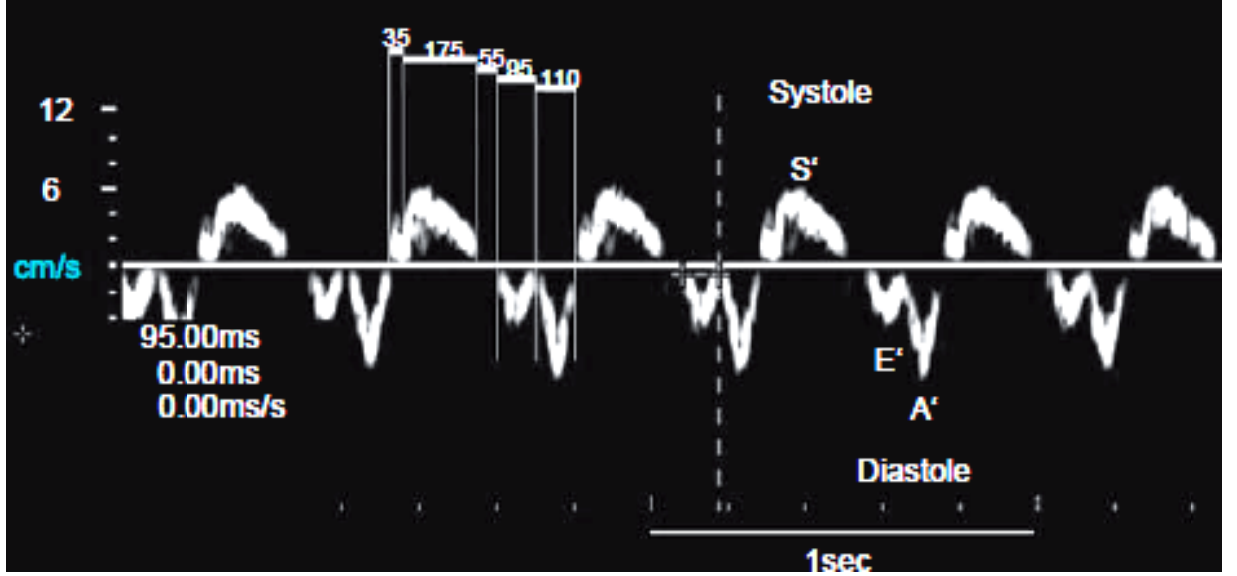
D) Power Doppler

- İzdüşüm açısından bağımsız olarak düşük akımları saptamak için (Septal defekt, pulmoner venler. vb) kullanılır.

- Büyük damarların 3 boyut benzeri hacimli görüntülerinin oluşturulması için kullanılabilir.

E) Doku Doppleri

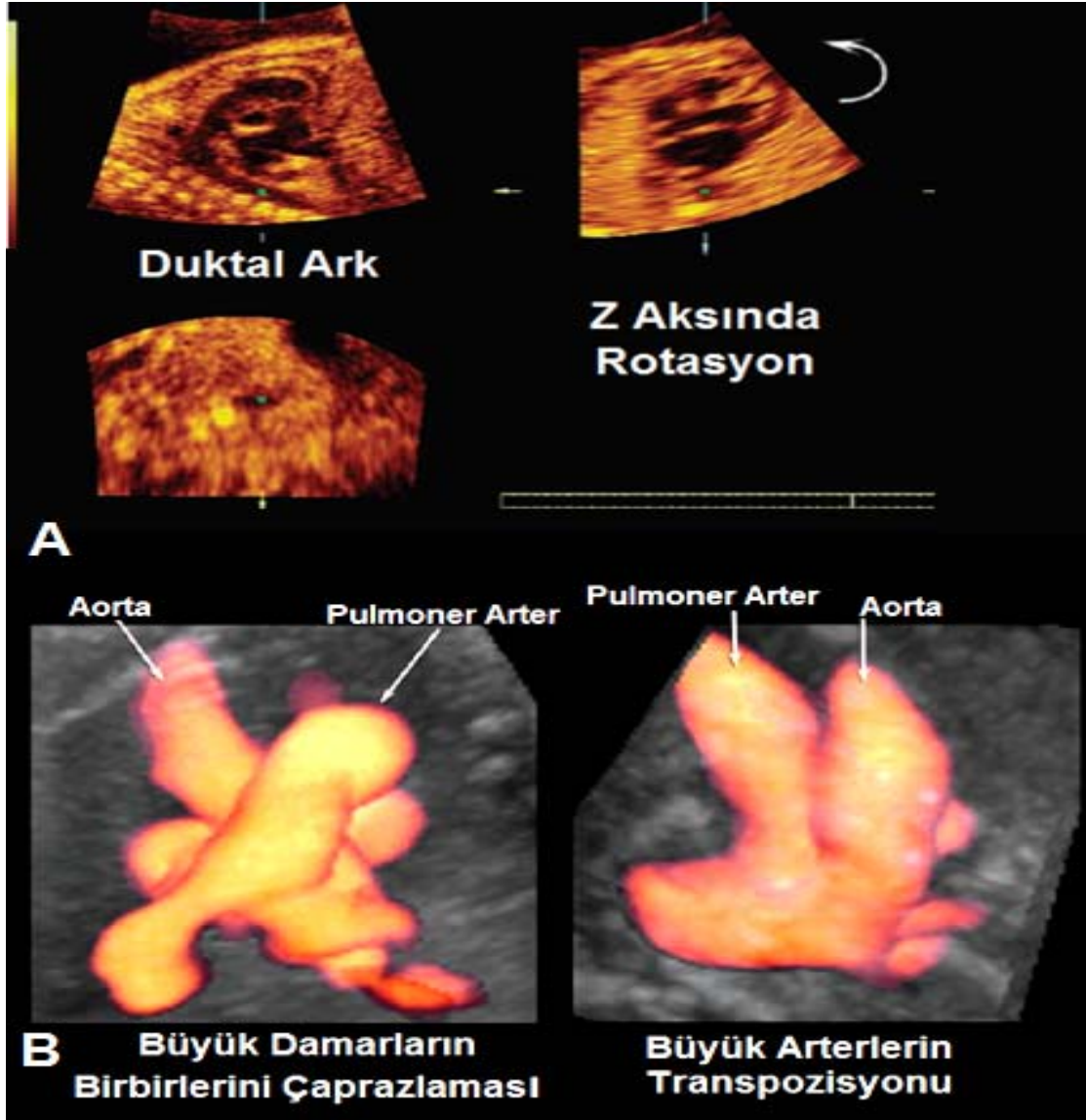
- Myokard kontraktilesindeki düzensizlik ve zaafının erken tanısında kullanılabilir (Şekil 53).



Şekil 53. Doku doppler inceleme sırasında oluşan trase

F) Üç ve Dört Boyutlu Eko

Üç boyutlu ekokardiyografi ile yapılan ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak hacim ölçümlerinin kardiyak tomografiye üstün ve magnetik rezonans görüntülemeyle beraber güvenilirlikte sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz. Sadece sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi değil diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, özellikle kompleks bir geometrik yapısı olan sağ ventrikülün boyut, hacim ve fonksiyon değerlendirmelerinde de bu yöntem kullanılabilir (Şekil 54. A ve B).



Şekil 54 A. Üç boyutlu ekokardiyografide duktal ark görüntüsü

Şekil 54.B. STICK Özelliği Dört boyutlu Power Doppler Ekokardiyografide büyük damarların normal ve transpozisyonlu bir hastada görünümü

2.4.4. Fetal Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Fetal kalp, yapısal özellikleri bakımından erişkin kalpten bazı farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar şöyle özetlenebilir (77):

- Miyofibrillerin organizasyonu az
- Sempatik innervasyon az

- Miyositler küçük, içerikleri az
- Miyokard gelişmesi, hücre sayısını arttırarak gerçekleşir.
- Enerji kaynağı glukoz

Fetal dolaşıma ait baslıca özellikler ise şöyle sıralanabilir : Ventriküller paralel pompa yapar, üç şant (foramen ovale (FO), duktus venozus (DV), duktus arteriozus (DA)) mevcuttur, ventrikül outputları farklıdır (sağ ventrikül daha dominant), ventriküller birbirinin isini yüklenabilir, atriyum basınçları (FO) ve ventrikül basınçları eşittir (DA). Fetal dolaşıma ait bu özellikler nedeniyle (özellikle şant sistemi), çoğu konjenital kalp hastalığı, kardiyak disfonksiyona yol açmaz. Ancak atriyoventriküler kapak yetmezliğine yol açan Ebstein anomalisi ve atriyoventriküler septal defekt ile hipoplastik sol kalp, miyokardit, kardiyomiyopati, duktus arteriozus veya foramen ovalenin erken kapanması, sistemik arteriyovenöz fistül gibi kondisyonlarda, fetal kardiyak disfonksiyon ve HF gelişebilir.

Fetal kardiyak fonksiyonun baslıca belirleyicilerine ait formüller şöyledir (77):

- Ventriküler kardiyak output (C.O)= Stroke volüm X Kalp atım hızı/dakika
- Kombine kardiyak output= RV output + LV output.
- Preload, afterload ve myokard kontraktilitesi, stroke volümün baslıca belirleyicileridir.
- Preload'u etkileyen baslıca hemodinamik olaylar, venöz dönüş, kalp hızı ve ventriküler komplians'tır.

Fetal kalpte, 20. Haftadan itibaren, Frank-Starling mekanizması çalışmaya baslar. Afterload ise en çok, myokard kontraktilitesi ve kontraksiyon hızından etkilenir. Kombine ventrikül outputunda kalp hızının rolü büyük olup (50 -200/dk); kalp debisininin ana belirleyicisi afterload'dur.

Sonuç olarak, fetal kardiyak fonksiyonun ana belirleyicileri, sistolik kontraksiyon hızı ve gücü ile diastolik komplians'tır (78).

Fetal kardiyak fonksiyon, kardiyak, arteriyel ve venöz indekslerin incelenmesi ile araştırılır. Kardiyak indeksler, aşağıda sıralanan hemodinamik olayların incelenmesi ile araştırılır (78):

1. Atriyoventriküler kapaktan geçiş ve diastolik dolun
2. Aortik ve pulmoner kapaklarda sistolik output
3. Foramen ovale'de oluşan akım

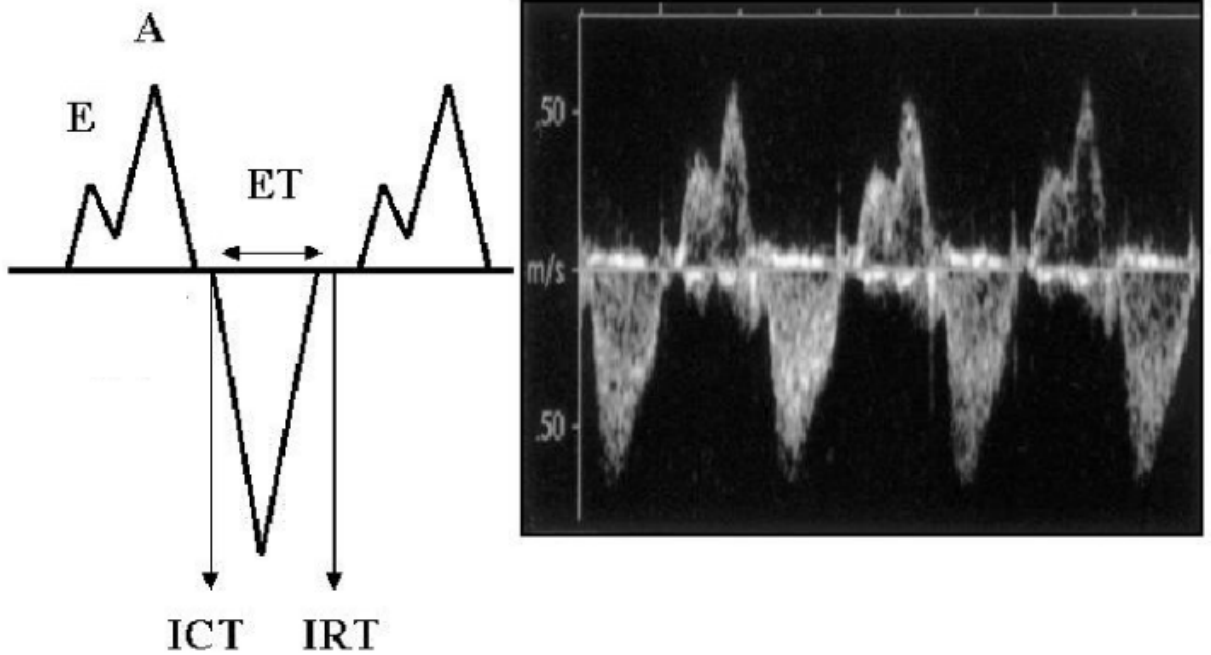
KARDİYAK İNDEKSLER:

- ✓ E/A oranı: E/A
- ✓ Peak Sistolik velosite (PSV)
- ✓ Diastolik velosite
- ✓ Time averaged velocity (TAV)
- ✓ Time averaged maximum velocity (TAMX)
- ✓ Time to peak velocity
- ✓ Pulsatilitate indeksi (PI) = $S-D/TAV$,
- ✓ Rezistans indeks (RI) = $S-D/S$,
- ✓ Sistol diastol oranı = S/D
- ✓ Ters akım yüzdesi = $TVI (S+D) / TVI a$,
- ✓ S/A oranı
- ✓ Preload indeks = $S-a/S$,
- ✓ Pik velosite indeksi = $S-a/D$,

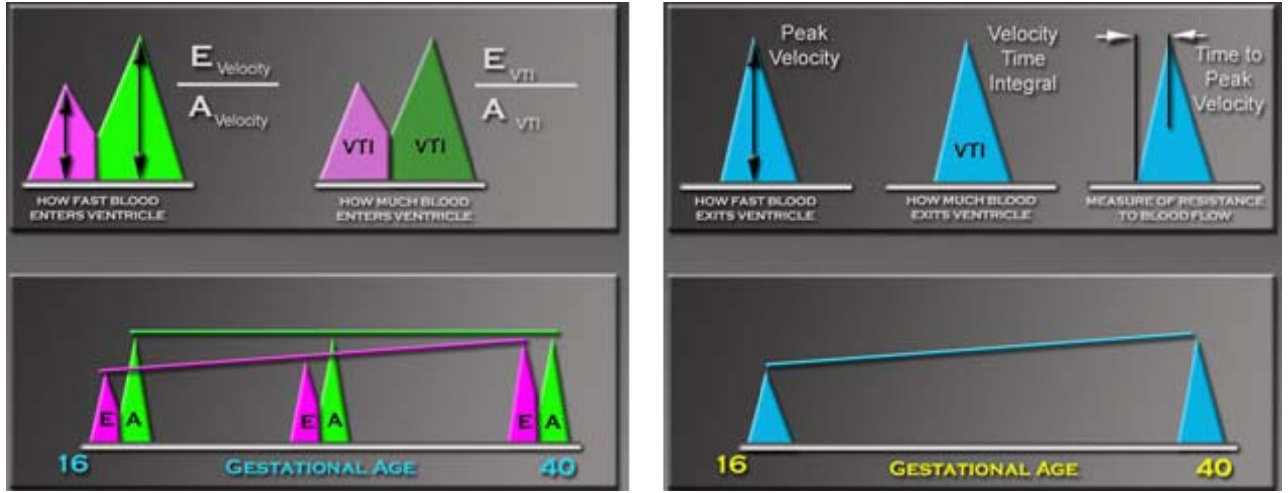
✓ Pulsatilité indeks= S-a/TAMX.

(79).

Normal kardiyak siklusta, diyastol sırasında, bifazik dalga oluşur. Ventriküler giriş (inflow) ve atrioventriküler kapaktan geçiş sırasında, erken diastolik dolun (E-dalgası) 1. dalgayı, atrial sistol ile oluşan ventriküler dolun (A-dalgası) ise 2. dalgayı oluşturur (Şekil 55,56). Sistol sırasında ise, ventriküler çıkış'ta (outflow) Aortik/Pulmoner kapaktan geçiş sırasında monofazik dalga oluşur (Şekil 57).

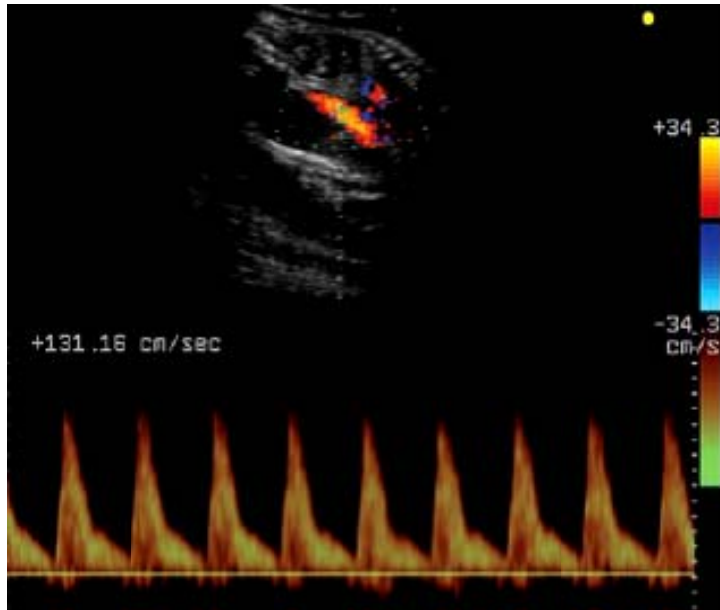


Şekil 55. Atrioventriküler kapakların fetal ekokardiyografik doppler paterni. E: erken diyastol, A: Atriyal Sistol, ET: Ejeksiyon zamanı, ICT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, IRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı



Şekil 56. Atriyoventriküler kapaklara ait Pulse Doppler E ve A dalgalarının ve velosite – zaman integralinin gestasyonel yaş ile değişimi

Miyokardın diastolik fonksiyonu, atriyoventriküler kapaktan geçiş dalgası ile değerlendirilir. Bu dalga, 9. gestasyonel haftaya kadar monofazik olup, daha sonra bifazik hale gelir. Tüm gebelik boyunca, E/A oranı 1'den küçüktür (Normal deger: 0.5- 0.9). İlerleyen gebelik haftası ve ventriküler kompliansın gelişmesiyle, E dalgası, A dalgasına yaklaşır ve E/A oranı büyür (Şekil 56).



Şekil 57. Aort ve Pulmoner kapaklara ait PW Doppler dalga paterni

Myokardın sistolik fonksiyonu, çıkan aort ve pulmoner arterden geçiş dalgası ile değerlendirilir (78). Başlıca değerlendirilen parametre, pik sistolik hızdır (PSV). En erken 10. haftada tespit edilebilir. Aortik PSV, santral sinir sistemindeki düşük dirence bağlı olarak, pulmoner arter PSV'den daha yüksektir. Gebelik haftası ilerledikçe, PSV'ler artış gösterir (78).

13. gestasyonel haftada PSV= 30 cm/saniye iken, 20. haftada, Ao PSV= 60 cm/saniye, PA PSV= 54 cm/s, termde ise, Ao PSV= 60-120 cm/saniye, PA PSV= 50-110 cm/saniyedir (80, 81).

Kardiyak disfonksiyonda, PSV, bulunulan gebelik haftası için verilen 5. persentil degerinin altına iner (78). Genel olarak, önce diastolik ardından sistolik fonksiyonun bozulduğu bilinmektedir.

Kardiyak fonksiyon, ayrıca birçok başka yöntemle de incelenebilir;

A. Morfolojik ölçümler:

- Kardiyotorasik oran, perikardiyal efüzyon varlığı

B. Dinamik ölçümler:

- Kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu
- Triküspit Yetersizlik
- Aortik isthmus ters akım
- Tei indeksi
- Uzun aksta ventriküler fonksiyon
- Doku Doppler Görüntüleme

Bunlardan, klinik pratikte en çok kullanılanları, kısalma fraksiyonu, AV kapak Doppler ekokardiyografisi ve Tei indeks'tir. Kısalma fraksiyonu = Diastolik çap-Sistolik çap / Diastolik çap'a esit olup, tüm gebelik boyunca %28'in üzerinde olmalıdır.

Son yıllarda, fetal kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde, erişkin ve pediatrik kardiyolojide sıklıkla kullanılan Tei İndex kardiyak sistolik ve diastolik zaman aralıkları kombine edilen, sol ve sağ ventriküler myokardial performansın, Doppler kullanımı ile ölçüldüğü bir indekstir. İlk kez 1995 yılında Tei ve ark.tarafından tanımlanmıştır (82).

Tei indeks ile, global olarak miyokardiyal performans değerlendirilir (17). Sistolik fonksiyon, izovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT) ve ejeksiyon zamanı (ET) ile, diastolik fonksiyon ise, izovolümetrik relaksasyon zamanı (IRT) ile değerlendirilir. Global olarak hem sistolik hem de diastolik fonksiyon, Tei indeks (TI) olarak bilinen, $TI = ICT + IRT / ET$ formülü ile değerlendirilir. Fetal kardiyak disfonksiyonda, TI, artar (83,84).

Bu indeksin tayini yalnız zaman aralıklarının ölçümüne dayandığından dolayı, fetal ekokardiyografide elde edilen zorlu kesitlerin tümüne ihtiyaç yoktur (82). Tei indeks, fetüslerde, kalbin 5-boşluk görüntüsünün elde edilmesini takiben, aortik ve mitral kapaktaki akımların bir arada değerlendirilmesi ile kolaylıkla elde edilebilir. Tei indeks ölçümü şu şekilde elde edilmektedir: Doppler kursorü apikal beş odacık görüntüsü elde edilip mitral kapağın ön yaprağı ile sol ventrikül çıkış yolu arasına sol ventrikül içine yerleştirilir. Pulse doppler ile ölçülen zaman aralıkları şunlardır;

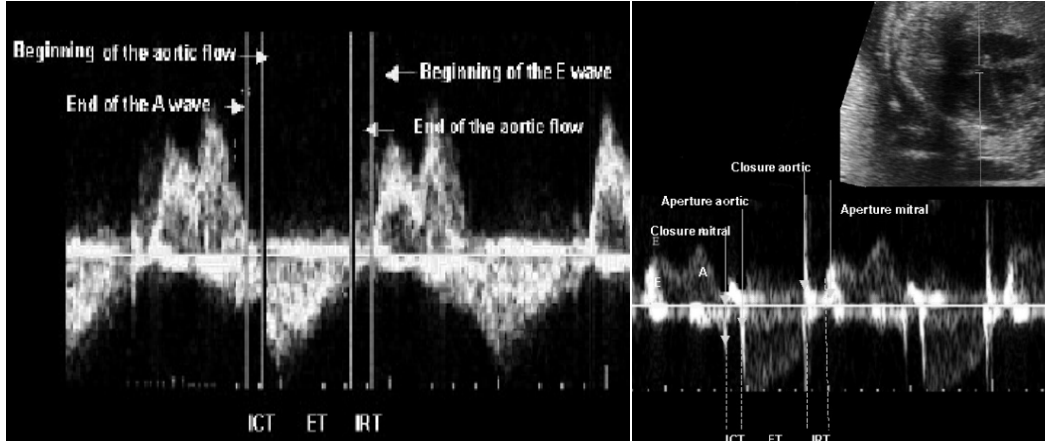
✓ A dalgası sonundan aortik PW doppler trasesi başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT),

✓ Aortik PW doppler başlangıcından sonuna kadar geçen süre ejeksiyon zamanıdır (ET),

✓ Ejeksiyon zamanının sonundan E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik kontraksiyon zamanıdır (IRT).

✓ Kullanılan formül $(ICT+IRT)/ET$ 'dir.

Tei indeks ölçümü için uygun olan doppler dalga formu ve zaman aralıkları ölçümü şekil 58'de gösterilmiştir(85) .



Şekil 58. A. miyokardiyal performans indeksine(MPI) ait spektral doppler analizi. B. Modifiye miyokardiyal performans indeksine ait spektral doppler analizi. ET(ejeksiyon zamanı), ICT (İzovolümetrik kontraksiyon zamanı), IRT (İzovolümetrik relaksasyon zamanı)

2005 yılında fetal miyokardiyal fonksiyon değerlendirmesinde Modifiye Tei indeksi (Mod-TI) tanımlanmıştır (85). Miyokardiyal performansın değerlendirildiği çalışmalarda, Tei indekse ait normal referans değerlerinin geniş varyasyon gösterdiği, bunun sebebi ise, zaman aralıklarının hesaplandığı doppler dalga formlarında, ventriküler kontraksiyon ve relaksasyona ait başlangıç ve bitiş noktalarının net olarak tanımlanamamasıdır. Modifiye Tei indekste ise, başlangıç ve bitiş noktaları, aortik ve mitral kapakların açılma ve kapanma hareketinin Doppler dalga formunda oluşturduğu özellikli görüntüler ("clicks") ile daha keskin ve net olarak belirlenebilmektedir (85) (Şekil 58.B)

Fetal miyokard performansındaki erken ve küçük değişikliklerin fark edilmesi, fetüsün prenatal ve postnatal riskler açısından en iyi şekilde değerlendirilmesini sağlar.

2.4.5. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

Günümüzde çoğu merkezde American Society of Echocardiography'nin fetal, maternal ve ailesel endikasyonlara bağlı fetal ekokardiyografi önerileri kullanılmaktadır. Geçmişte birçok kadın aile öyküsünde DKH olduğu, fetüste iki umbilikal damar görüldüğü, maternal diyabet veya teratojen maruziyeti nedeniyle ve anormal obstetrik USG bulguları saptandığı için fetal ekokardiyografiye yönlendirilmiş ve bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde DKH saptanmıştır. Kromozomal anomalisi olanların hemen yarısında DKH olduğunu gösterilmiştir (86).

Aile öyküsünde DKH olan annelerin yaklaşık $\frac{1}{4}$ ile $\frac{1}{3}$ 'ü fetal ekokardiyografiye yönlendirilmiş, ancak 20'de birinde DKH olduğu tespit edilmiştir. İlk trimesterde obstetrik USG değerlendirmede, ilk 10-13 haftada ense kalınlık artışı fetal ekokardiyografi yapılması için önemli bir endikasyondur. Kromozom bozukluğu yokluğunda bile ense kalınlığında artış saptananlarda DKH riskinin artmış olduğu belirlenmiştir. Özellikle spermin intrasitoplazmik enjeksiyonu şeklinde yapay dölleme yapılan gebelerde, doğal gebeliklere oranla doğumsal kalp hastalığını da içeren doğumsal anomali riski iki kat daha fazla saptanmıştır (87).

Sonuç olarak doğumsal kalp hastalıklarının genel popülasyondaki sıklığında ve müdahale imkanlarında artış, özellikle belirli riskleri taşıyan hastalarda fetal ekokardiyografiyi vazgeçilmez hale getirmektedir. Tablo 5'te bu riskler özetlenmiştir.

Anamnestik risk faktörleri

- Daha önce konjenital kalp hastalıklı bebek doğurmuş olmak
- Gebede veya eşinde doğumsal kalp hastalığı olması
- Daha önce bilinmeyen bir sebeple antenatal ve erken neonatal dönemde bebek kaybı

- Daha önce Down Sendromlu veya trizomili veya konjenital anomalili bebek doğurmuş olmak
- Akraba evliliği
- Daha önce konjenital metabolik hastalıklı (Solunum zinciri enzim defektleri, Gaucher..vb) bebek doğurmuş olmak

Medikal risk faktörleri

- Diabetes veya gestasyonel diabetes mellitus
- Lupus eritematozus
- Fenilketonüri
- Gebelikte ilaç kullanımı
 - Alkol,
 - Amfetamin,
 - Lityum,
 - Retinoik Asit,
 - Talidomid,
 - Trimethadione,
 - Valproik asit,
 - Warfarin,
 - Hydantoin,
 - Kortizon,
 - Indomethacine
- Üçlü tarama testinde yüksek trizomi 21 riski

Ultrasonografik risk faktörleri

- Kardiyak anomali şüphesi
- 11-14 haftalık taramada ense plisi kalınlığının % 95 üzerinde
- Duktus venozusta ters a dalgası
- Hidrops fetalis
- Ultrasonografik trizomi belirteci bulunması

- Ekstrakardiyak anomaliler (Santral sinir sistemi, gastrointestinal, karın ön duvarı, genitoüriner, iskelet sistemi, sendromlar - Apert, CHARGE, VACTERL, DiGeorge, Ellis van Creveld, Holt Oram, Marfan, Noonan, TAR, Scimitar, Velocardiofacial, Zellweger..vb), tek umbilikal arter, intrauterin gelişme geriliği, çoğul gebelik, kardiyak ritim bozukluğu,...)

Tablo 5. Fetal ekokardiyografi endikasyonları

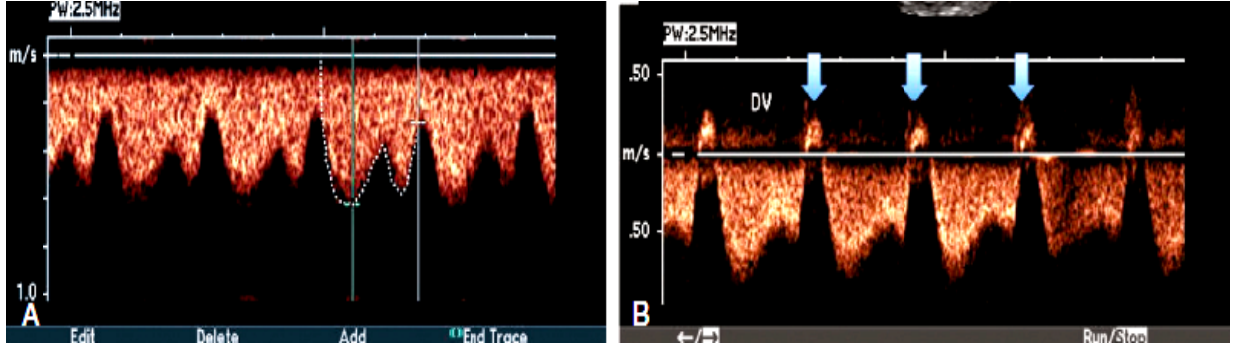
2.4.6. Fetal Ekokardiyografide Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma sırasında fetal kalp hızı ve ritim bozukluğu olup olmadığı gösterilmelidir. Kapak alanları sistolde ve diyastolde ayrı ayrı izlenmelidir. Kesitsel incelemeler yapıldığında ascit, plevral ve perikardiyal efüzyon varlığı aranarak kardiyak disfonksiyon olup olmadığı belirlenmelidir. Kardiyotorasik oran hesaplanmalı, 0.6 üzerinde saptanması halinde fetal kardiyovasküler sorunlar olacağı bilinmektedir (67). Renkli Doppler incelemelerde fetal kalp fonksiyonları, özellikle kapak darlık ve yetmezlikleri belirlenmelidir. Hafif triküspit regürjitasyonu gebelik boyunca olabilmekteyken, özellikle 11-14 haftalarda altta başka kalp defekti olmadan da anöploidü göstergesi olabilir(67). Buna karşın mitral, pulmoner ve aortik kapaklarda regürjitasyon saptanması normal bir bulgu olmayıp, altta yatan bir kalp defektine sekonder ya da kalp yetmezliğine bağlı olabilir.

Renkli Doppler inceleme ile foramen ovaleden ve duktus arteriozusta, şantın sağdan sola olması gerekirken bu bölgelerde anormal akım paterni, soldan sağa ya da iki yönlü şant, transvers aortik arkta ters akım, sol ventrikül yetersizliğinin önemli göstergesidir (88,89).

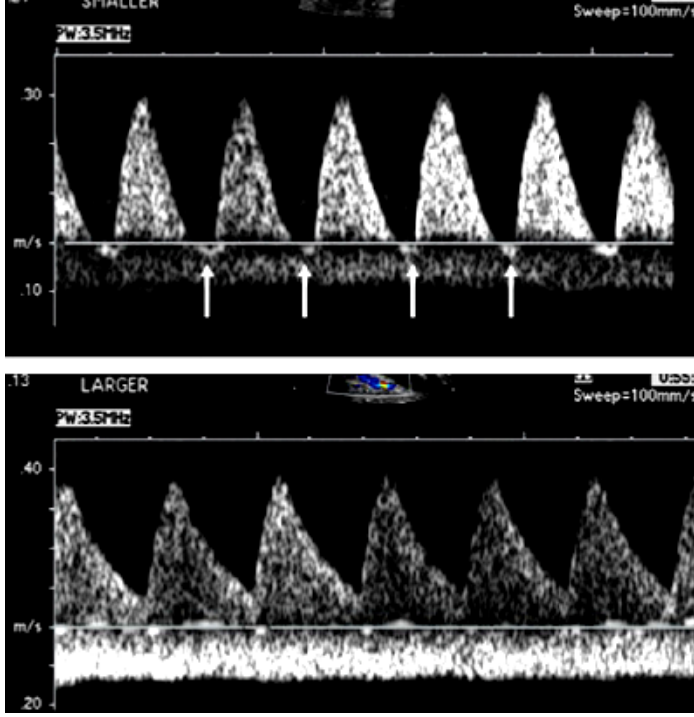
Doppler ekokardiyografi ile vena kava inferior, duktus venozus ve umbilikal ven akım paternlerindeki değişiklikler santral venöz basınç değişikliklerindeki patolojik durumlarda ortaya çıkar. 18. haftadan sonra duktus venozusta akım antegrad olmalıdır.

Santral venöz basınç yükseldiğinde duktus venozusta akım yavaşlaması ilk bulgu iken, tablo ilerledikçe atriyal kontraksiyonlar ile ters akım paterni ortaya çıkar (Şekil 59).



Şekil 59. A, Normal bir fetüste duktus venozus PW Doppler trasesi B, Atriyal kontraksiyonlar sonucu anormal PW Doppler trasesi. Okla gösterilen ters akımlar atriyal kontraksiyona ait.

Umblikal vende düşük velositeli, devamlı bir akım mevcuttur. Santral venöz basınç (CVP) yükseldiğinde, umblikal venöz akımda diyastol sonunda çentiklenme olur. Ciddi KVS disfonksiyonu olduğunda, diyastol sonunda akım olmadığı, umblikal ven üzerinde venöz pulsasyonlar olduğu dikkati çeker. Umblikal arterlerin doppler incelemesinde, sağlıklı plasentada vasküler direnç düşük olduğundan kardiyak siklusun diyastolik fazında önemli bir antegrad akım paterni izlenir. Plasental direnci yükselten intrauterin gelişme geriliği, ikiz gebeliklerde ikizden tranfüzyon durumunda donörde - diyastolde akım ters yöne döner (Şekil 60).



Şekil 60. Umbilical kordonda PW Doppler trasesi. Umbilikal artere ait akım taban çizgisinin üzerindedir. Okla işaretlenen ters akım paterni plasental direncin yükseldiğini göstermektedir. Altteki şekilde normal umbilikal kord akım paterni görülmektedir.

Miyokardial disfonksiyona veya anatomik bir bozukluğa bağlı kalp atım hacmi azalması, dolayısıyla beyine giden kan akımının azalması durumunda, beyin gerekli kan akımını ve volümünü korumak için özellikle orta serebral arterde rezistansı azatılır. Sol tarafı ilgilendiren obstrüktif lezyonlarda orta serebral arterde ölçülen rezistans düşer. Buna karşın sağ tarafı ilgilendiren obstrüktif lezyonlarda yükselir (90). Hayati organların korunması için devreye sokulan bu mekanizmalar, orta serebral arter direncini düşürürken, plasental direnci, dolayısıyla umbilikal arterdeki direnci yükseltir. Bu durum akımın plasentadan beyne doğru yönlendirilmesi neticesinde olur, orta serebral arter direnci umbilikal arter direncine oranlandığında “1”in üzerinde değerler saptanır(90,91).

2.4.7. Fetal Hayatın İleri Aşamalarında KVS Defekti Gelişimi

Bazı yapısal kalp defektlerinin zaman içinde, özellikle 2. ve 3. trimesterde kardiyovasküler sisteme ait değişikliklere yol açtığı saptanmıştır. Bunlar:

Obstrüktif Sol Kalp Lezyonları:

Kritik aort darlığı, ikinci trimesterin hemen başında, kalınlaşmış ve daralmış kapak dilate sol ventrikül, sol ventrikül disfonksiyonu ve endokardiyal fibroelastozise yol açmasıyla kolayca saptanabilir. Sol ventrikül çıkış yolunda darlık olup kapağın intakt olduğu durumlarda foramen ovalette soldan sağa şant, distal transvers aortik arkta ters akım saptanması doğumdan hemen sonra bu hastalara univentriküler palyasyon yapılması sağlar (92). Bu hastaların çoğunda gestasyonun erken dönemlerinde yapılan ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül boyutlarının normal olup, termde ventrikülün hipoplastik olduğu görülmüştür (92).

Birçok çalışmada kritik aort darlığı sonunda, sol kalbin hipoplazik kaldığı, foramen ovalette şantın soldan sağa doğru olduğu, distal transvers aortik arkta akımın ters olduğu, mitral kapaktan doppler ile monofazik akım paterni alındığı ve hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS) geliştiği bildirilmiştir . Fetal ekokardiyografideki gelişmeler sonunda bu hastalara intrauterin girişimler yapılması gündeme gelmiştir. Birçok enstitü bu tür fetal girişimlerde başarılı sonuçlar alındığını raporlamaktadır.

Obstrüktif Sağ Kalp Lezyonları:

Sol kalp çıkış yolu darlıklarındakine benzer olarak, sağ kalp çıkış yolundaki darlıklar da gebeliğin ilerleyen dönemlerinde farklı progresyonlar gösterebilir. Özellikle TOF veya valvüler PS'te obstrüksiyon hafif dereceden, ağır formlara, hatta atreziye kadar kadar progresyon gösterebilir (93). Bu hastalarda sağ ventrikül hipoplazisinin ve hidrops fetalisin engellenmesi için intrauterin pulmoner dilatasyon yapılarak, postnatal biventriküler tamire olanak sağlamaktadır.

Regürjitan Lezyonlar

Özellikle Ebstein's anomalisinde, malforme triküspit kapaktan, sağ ventriküle ve pulmoner artere giden akımın azalması, ciddi pulmoner darlık, hatta atreziye yol açabilir(94). Bu fetüsler hidrops ya da intrauterin ölüm için ciddi risk taşırlar. Yaşayanlarda ise postnatal sonuçlar hiçte yüzgüldürücü olmaz

Foramen Ovale Restriksiyonu:

Büyük arterlerin transpozisyonu, hipoplastik sol kalp sendromu gibi durumlarda foramen ovale zaman içinde restriktif hale gelir, hatta kapanabilir (67). Foramen ovalenin kapanması ciddi aritmilere, hidropsa ve fetal kardiyak disfonksiyona yol açabilir. Eğer transpozisyonlu bir fetüste interatriyal septum intakt saptanırsa, postnatal balon atriyal septostomi yapılabilecek bir mekezde doğum yaptırılmalıdır. HLHS ile intakt ya da restriktif foramen ovale varlığında ise ciddi, ikincil pulmoner vaskülopati gelişebilir. Böyle hastalarda erken neonatal dönemde atriyal ilişki sağlanması yaşam şansını artırır.

2.4.8. Fetal Ekokardiyografi Ve Etik Sorunlar

Tıbbi etik açısından fetal ekokardiyografi problemlerle yüklü bir alandır. Her şeyden önce henüz hiçbir çalışmada %100 doğruluk oranı (accuracy) bildirilmemiştir. Öte yandan özellikle yurdumuzda prenatal tanı konulan fetal kardiyak anomaliler için sağlıklı prognoz rakamları vermek oldukça zordur.

Bu nedenle hata oranını minimuma indirmek ve yerel koşullar hakkında ebeveyni optimum bilgilendirebilmek için prenatal tanı konulan bir olgunun tanı teyidi ve bilgilendirilmesi mümkün olduğunca kadın doğum hekimi, pediatrik kardiyolog, pediatrik kardiyotorasik cerrah, tıbbi genetik uzmanı, psikologdan ve sosyal hizmet uzmanından oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır. Ebeveyne patolojinin izah edilebilmesi ve gereken tıbbi, maddi, manevi ve sosyal desteğin sağlanabilmesi genellikle çok zordur. Bu nedenle fetal ekokardiyografi öncesi işlemin mahiyeti ve gerekçesi anneye çok iyi izah edilerek yazılı izninin alınması önerilmektedir (95).

2.4.9. ALARA Prensibi

Yapılacak işlemin yararları ve taşıdığı potansiyel riskler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. ALARA (as low as reasonably achievable) prensibine göre mümkün olan en düşük ayarlarla akustik etkilerin en alt düzeyde tutulmasına dikkat edilmelidir. Konuyla ilgili detaylı bilgiler “AIUM publication Medical Ultrasound Safety” kaynağından elde edilebilmektedir (96).

2.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte tanı alan glukoz toleransındaki bozukluğu ifade etmektedir (97). Gebelerin yaklaşık %5 ile %10'unu etkilediği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gençlerde ve obezlerde belirgin artış gösterdiği saptanmıştır (98). Tanı kriterlerinin farklılık gösterip, bu konuda tam bir fikirbirliği sağlanamamış olması, ırka ve coğrafi konumlara göre farklılık göstermesi nedeniyle gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (99). Anne yaşı GDM gelişiminde önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. 25 yaş altı bayanlarda GDM insidansı yaklaşık %0,4 – 0,8 iken, 25 yaş üstündeki gebelerde %4,3 - 5,5 olarak bildirilmektedir. Doğum sonrasında da hastaların %2 – 14'ünde Tip II Diabetes mellitus (DM), %3 – 35'inde ise glukoz toleransının bozulduğu bildirilmektedir (100).

2.5.1. Glukoz Metabolizması ve Gestasyonel Diabetes Mellitus

Normal bir gebelikte fetal – plasental ünitenin büyümesi ile birlikte kortizol, büyüme hormonu (GH), human placental lactogen (HPL), östrojen, progesteron ve prolaktin gibi hormonların artması açlık hipoglisemisi ve postprandiyal hiperglisemi ile seyreden insülin rezistansına yol açar (101 - 103). Özellikle I. Trimestrda fetüsün ihtiyacı olan besin kaynağının karbonhidratlardan yağlara döndüğü görülür. Organizma gebelikte ortaya çıkan insülin sensitivite azalmasıyla birlikte direnç artışını kompanse edebilmek için adaptasyon amaçlı pankreatik beta hücre hipertrofi ve hiperplazisine yol açar (104).

Özellikle ilk trimestrda artan insülin miktarı periferel kaslarda glukoz kullanımını ve dokuların glikojen depolarını artırır. Gebelik ilerledikçe yanıtlar yetersiz hale gelmeye başlar, fetüsün enerji ihtiyacı karşılanamaz ve insülin direnci gelişir (105).

İnsülin direnci, normal gebelerde üçüncü trimestrda %40 ile %70 oranında görülmektedir. Catalano ve ark. normal ve obez olmayan gebelerde

yaptıkları longitudinal çalışmada gebeliğin geç dönemlerinde insülin duyarlılığında yaklaşık %56 düşme tespit etmişlerdir (105). Sivan ve ark. Sağlıklı gebelerde üçüncü trimesterde gelişen insülin rezistansının periferel kaslarda glukoz uptake oranını %40 azalttığını göstermişlerdir (106). Bu bulgular ışığında yapılan çalışmalarda insülin duyarlılığındaki düşüklüğün insülinin 1. Ve 2. faz cevaplarında anormal artışlarla kompanse edilmeye çalışıldığı gösterilmiştir (107).

Gebelikte insülinin bağlandığı reseptör miktarında anlamlı değişiklik olmamakla birlikte ortaya çıkan insülin direncinin post reseptör glukoz utilizasyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (108). Post reseptör mekanizmalar:

1. Tirozin kinaz aktivitesinin bozulması sonucu sellüler substratın fosforillenememesi (109).
2. Sitolik bir protein olan ve fosforillenmiş intrasellüler substratları bağlayıp sinyal transdüksiyonu yapan “İnsülin Reseptör Substrat – 1” ekspresyonunda azalma (110).
3. Yağ dokusunda bulunan ve glukoz uptake’ini sağlayan transport proteini “GLUT – 4” ekspresyonunda azalma (111).

Bunların dışında tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa)ve leptin gibi sitokinlerin de normal gebelikte insülin direncinden etkilendikleri belirlenmiştir (112-114).

Normal gebelerle kıyaslandığında GDM’li hastalarda pankreatik beta hücre fonksiyonlarındaki bozulma, beta hücrelerin adaptasyon yeteneğinin azalması sonucunda ortaya çıkan yetersiz insülin salgısı, insülin duyarsızlığı ve direnci de eklendiğinde normal glisemik düzeyleri sürdürmekte başarısız kalmaktadır. Obez ve GDM’li hastalarda insülin direnci daha da yüksek olduğu için ve GDM’li olmayan hastalara oranla hepatik glukoz üretimi daha da düşük olmaktadır (115).

Gebeliğin indüklediği bu insülin rezistansı çoğu zaman altta yatan pankreatik beta hücre defektlerini maskeleymektedir. Bu defektlerin nedeni ise otoimmün faktörlere bağlı beta hücre disfonksiyonu veya genetik olarak diyabete predispozan yapının penetransına bağlı kronik insülin rezistansıdır (97).

2.5.2. Tarama ve Tanı

Burada sorulması gereken en önemli soru gebelikte ortaya çıkan hiperglisemik durumlara hafif bile olsa müdahale edilmeli mi? Crowther ve ark. yaptıkları bir çalışmada gebelikte ortaya çıkan hiperglisemilerin düzeltilmesi ile postnatal sonuçların daha iyi olacağı yönündeydi (116). Özellikle uzun bir süredir beklenen hiperglisemi ve gebeliğin olumsuz sonuçları (HAPO - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) çalışmasında maternal hiperglisemi ile postnatal olumsuz sonuçlar arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (117,118). Çalışma çok merkezli, uluslararası, prospektif, kör ve 10 yıllık bir sürede 25505 gebeyi kapsadığı için son derece değerli bilgiler vermiştir. Hedeflenen, aşikâr diyabetten daha düşük düzeylerde hiperglisemiyle seyreden bozulmuş glukoz toleransının fetal ve neonatal etkilerini ortaya koymaktır. Onbeş merkezin katıldığı çalışmada, araştırmacılar maternal hipergliseminin fetal hiperinsülinemiye ve hiperinsülineminin olumsuz sonuçlara yol açtığını ortaya koymuşlardır (119).

Hâlihazırda GDM tanısı ve taraması için mükemmel bir yöntem üzerinde uzlaşma sağlanamasa da ülkelere göre farklı testlerle GDM tanısı ya da glukoz toleransında bozulma olup olmadığı anlaşılmasına çalışılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde özellikle obstetrik polikliniklerde iki basamaklı tarama ve tanı testleri kullanılmaktadır. Önceleri her gebenin taranması düşünülmüş, az sayıda yanılma payı ile tanıda başarılı olduğu, ancak maliyet analizi yapıldığında her gebenin taranmasının maliyetinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. American College of Obstetricians and Gynecologists ve American Diabetes Association yalnızca risk grubundaki hastalar için

tarama yapılmasını, risk içermeyen hastalar için tarama yapılmasına gerek olmadığını bildirmiştir (120-122) (Tablo 6).

GESTASYONEL DİYABET İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ		
RİSK FAKTÖRÜ	Odds Oranı	Referans
Fazla Kilo	2	Torloni et al; Chu et al
Obezite	3.7	Torloni et al; Chu et al
Ciddi Obezite	7	Torloni et al; Chu et al
Daha önce GDM	23	McGuire et al
Makrozomik İnfant	3.3	McGuire et al
Anne Yaşı > 25	1.4	Cypryk et al
Anne Yaşı > 35	2.3	Xiong et al
Multipl Gebelik	2.2 ^a	Rauh-Hain et al
Güneydoğu Asyalı	7.6 ^a	Dornhorst et al
Hispanik	2.4 ^a	Dooley et al
Afro - Amerikan	1.8 ^a	Dooley et al
Polikistik Over Sendromu	2.9	Toulis et al
Anne Babada Diyabet	3.2	Kim et al
Çocuklarda Diyabet	7.1	Kim et al
Periodontal Hastalık	2.6	Xiong et al
Düşük Anne	1.9	Seghieri et al

^a Irka bağlı rölatif risk

Tablo 6. GDM gelişimi için çeşitli çalışmalardan bildirilen risk faktörleri ve oranları (122)

Amerika Birleşik Devletlerinde GDM taramasında birinci basamakta O'Sullivan 50 gram glukoz yükleme testinde 1. saatte 130 -140 mg/dL (7,2 – 7,8 mmol/L) eşik değerleri, ikinci basamakta 3 saatlik 100 gram glukoz yükleme testinde ulusal diyabet veri grubu (National Diabetes Data Group) (123) ve Carpenter-Coustan kriterleri (124) kullanılmaktadır (Tablo 7). Amerika Birleşik Devletleri dışındaki ülkelerde birinci basamakta 2 saatlik 75 gram glukoz tolerans testi kullanılmakta ve dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından da önerilmektedir. Açlık plazma glukoz düzeyi alınıp ardından 75 gram glukoz verilerek 1. ve 2. saatte plazma glukoz düzeyleri saptanıyor. Eşik değerleri GDM tanısı için açlık kan glukozu 126 mg/dl, 2. saatte 140 mg/dl üzeri olarak düzenlenmiştir (Tablo 8) .

100 gram glukoz - 3 Saatlik OGTT Tanı Kriterleri

Değer Zamanı	National Diabetes Data Grup Kriterleri		Carpenter-Coustan Kriterleri	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Açlık	105	5.8	95	5.3
1. Saat	190	10.6	180	10.0
2. Saat	165	9.2	155	8.6
3. Saat	145	8.0	140	7.8

Diabetes 1979;28:1039–57 and Carpenter MR, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768–73.

Tablo 7. GDM tanısı için OGTT sınır değerleri

GDM TANISINDA ADA VE WHO KRİTERLERİ			
	ADA	ADA	WHO
	100-g OGTT	75-g OGTT	75-g OGTT
Açlık (mg/dl)	95	95	126
1. Saat (mg/dl)	180	180	—
2. Saat (mg/dl)	155	155	140
3. Saat (mg/dl)	140	—	—

Tablo 8. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısında OGTT tanı kriterleri. ADA: American Diabetes Association. WHO: Dünya Sağlık Örgütü. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi (125)

Testler arasında, bazen aynı testte bile değişken sonuçların elde edilmesi, klinisyenleri tarama konusunda kuşkucu davranmaya itmiş, ancak HAPO çalışmasının sonuçları ile yaklaşımlar değişmiştir (118, 126).

Risk faktörlerinin varlığı GDM için tarama yapılmasını gerekli hale getirmektedir. Örneğin önceki gebelikte GDM varlığı, obezite, yakın akrabalarda Tip II DM olması, bu risk faktörlerinin bazılarıdır (Tablo 6) (127,128).

GDM gelişimi için yukarıda sözü edilen (Tablo 6) riskleri taşıyan hastalarda ilk trimesterde yapılan tarama testlerinde GDM veya bozulmuş glukoz toleransı saptanmasa da 24 – 26. haftalarda tekrarlanması önerilmektedir.

2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Maternal – Fetal Komplikasyonlar

Gebe bir hastada glukoz serbestçe plasentayı geçerek fetüse ulaşabilmektedir. Ancak insülin için aynı şey söylenemez. Fetüse geçen serbest glukoz, fetal insülin salgısını uyarmakta, yükselen insülin düzeyleri ise makrozomiye, fazlaca yağ depolanmasına yol açmaktadır. Maternal yüksek kan glukoz düzeyleri, fetal yüksek insülin düzeyleri Neonatal ağırlığın yüksek olmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak GDM ya da bozulmuş glukoz toleransı ile ortaya çıkan hiperglisemik durum ile anne ve bebek sağlığındaki olumsuzluklar arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastaların erken dönemde glukoz düzeylerinin normalleştirilmesi sağlanmalıdır (129) (Tablo 9).

Gestasyonel Diabet Komplikasyonları			
Anne	Fetüs	Yenidoğan	Çocuk/Erişkin
Doğum Travması	Hiperinsülinemi	Respiratuar Distres Sendromu	Obezite
Sezarian Doğum Artışı	Kardiyomiyopati	Hipoglisemi	Tip II Diyabet
Preeklampsi / Gestasyonel	Düşük - Ölüdoğum	Hipokalsemi	Metabolik Sendrom
Tip II Diyabet	Makrozomi	Hipomagnezemi	
Metabolik Sendrom		Polisitemi	
		Hiperviskozite	
		Hiperbilirubinemi	
		Kardiyomiyopati	

Tablo 9. GDM'nin Maternal, Fetal ve Neonatal Komplikasyonları (122).

GDM' de tarama ve tanı testlerinin amacı da erken dönemde ortaya çıkabilecek hipergliseminin fetal ve maternal komplikasyonlarını önlemektir. En sık görülen makrozominin insidansı %16–29 olarak bildirilmektedir (130). Makrozominin sonucu olarak sezaryen ya da enstrümental doğum oranlarının arttırması, brakial pleksus zedelenmesi ya da klavikula kırığı gibi doğum travmalarına ve neonatal hipoglisemiye yol açabilmesidir. Gestasyonel

diyabeti olan anne bebeklerinde neonatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi oranlarında, annelerde hipertansiyon ve preeklampsi sıklığında artış tespit edilmiştir (131,132).

2.5.4. TEDAVİ

Diyet

Gestasyonel diyabetin tedavisinde birinci aşama hastanın diyetinin düzenlenmesidir. Bu amaçla 1900 – 2400 kcal/gün diyet uygulanır. Diyette günlük yüksek lif içeren karbonhidrat alımı tüm kalori alımının %35-40'ı olacak şekilde düzenlenir (133).

Daha fazla kalori kısıtlanması bebekte psikomotor geriliğe neden olabileceğinden önerilmemektedir (134). Karbonhidrat dışındaki diyetin %35-40'ı yağlardan ve %20'si proteinlerden olacak şekilde ayarlanmalıdır. Diyete uyulduğu takdirde %75-80'inde öglisemik düzeylere ulaşılır (135).

Egzersiz

Eğer bir kontrendikasyon sözkonusu değilse egzersiz insülin duyarlılığını arttırarak glisemik düzenlemeye katkıda bulunur. Hastalara genellikle haftada en az 3 kez, 1 – 2 mil yürüme önerilmektedir (133).

İnsülin Tedavisi

Diyet ve egzersizin kan şekerinin düzenlenmesinde yetersiz kaldığı hastalarda ise insülin tedavisine geçilir. Amerikan Diyabet Derneği insülin başlama eşik değerlerini açlık kan glukozu için 105 mg/dL, postprandial 1. saat kan glukozu için 155 mg/dL ve 2. saat için 130 mg/dL olarak belirlemiştir (125). Hedeflenen kan şekeri değerleri ise, açlıkta 95 mg/dL, postprandial 1. saatte 140 mg/dL ve 2. saatte 120'dir (136) . Langer ve ark. yaptıkları çalışmada, insülin tedavisi alan hastalarda kan şekerinin 87–104 mg/dl arasında tutulmasını önermektedirler (137) .

Gebelerde tedavide kristalize insülin ve NPH insülin ullanılmaktadır. Diğer insülin preperatlarının gebelikte kullanımı FDA tarafından B kategorisine yükseltilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Antenatal Bakım Birimi tarafından Haziran 2008 – Ocak 2011 tarihleri arasında fetal ekokardiyografik tetkik için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalına sevk edilen, 17 – 37 haftalık 146 gebe çalışmaya alındı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun onayı alınmış olup, gebelere çalışma hakkında bilgilendirilmiş onam formu verilmiş ve bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Fetal ekokardiyografik değerlendirme yapılan hastaların hepsine yapılan çalışmanın ayrıntılı dökümünü içeren rapor verilmiştir. (Ek 1)

Fetal ekokardiyografi öncesi tüm gebelerin yaşı, son adet tarihleri (gebelik haftaları), gebelik sayıları, kronik hastalıklarının olup olmadığı, daha önceki gebeliklerinde anomalili doğum, düşük ve kürtaj öyküleri ile ilaç, alkol, kimyasal madde ve radyasyon maruziyeti öyküleri dosya kayıtlarından çıkarıldı.

Tüm gebelere detaylı obstetrik ultrasonografi yapılmış, 50 gram oral glukoz tolerans testi uygulanmış ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmış. Glukoz toleransı bozuk olan ya da gestasyonel diyabet tanısı alan hastalarda HbA1c düzeyleri bakılmış. Gestasyonel diyabet saptanan hastaların aldıkları tedaviye göre (diyet, egzersiz ve insülin tedavisi) gruplanmıştır.

Teratojen ajan maruziyeti, preeklampsi – eklampsis olanlar, kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ya da Tip I ve II diyabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, sigara içen anneler, ultrasonografik olarak fetal yapısal anomali bulgusu olanlar, fetal kromozomal anomali tespit edilenler, serolojik olarak intrauterin enfeksiyonu olduğu belirlenenler ve çoğul gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalar gestasyonel diabetes mellitus tanısı alanlar hasta grubunu, diğerleri kontrol grubunu oluşturdular. Gestasyonel diyabet tanısı alan hastalar daha sonra detaylı istatistiksel analizlerin yapıldığı obez ve obez olmayan ile tedavi olarak diyet – egzersiz ya da insülin kullanan hastalar olarak gruplandı.

Fetal ekokardiyografik tetkik için iki boyutlu, M-Mode, renkli ve pulsed doppler özellikli VIVID 7 PRO Ekokardiyografi Cihazı (GE, Vingmed, Norway) ve 2-5 mHz konveks fetal ekokardiyografi probu kullanıldı. Bütün ölçümler, fetal vücut ve solunum hareketi olmadığı zamanda ve annenin istemli olarak nefesini tutması istenerek gerçekleştirildi.

Doppler trasesinin net bir şekilde elde edilebilmesi için doppler tarama hızının ultrason cihazında bulunan en yüksek hıza getirilmesine dikkat edildi. Fetal ekokardiyografi ile hadlock formülünden yararlanarak biparietal çap ve uyumlu gebelik haftası saptandı. Abdominal aorta ve vena kava inferiorun pozisyonlarına göre atriyal situs, atriyoventriküler kapakların yapışma düzeyi ve moderetör bant aracılığıyla ventrikül morfolojileri ve atriyoventriküler konneksiyon tipi belirlendi. Ayrıca bilinen yöntemlerle venoatriyal ve ventriküloarteriyel konneksiyonlar saptandı. Kalbin aksı, pozisyonu ve büyüklüğü, perikard yapısı, effüzyon olup olmadığı incelendi. Atriyumların eşit boyutlarda, foraminal flapin hareketleri, ventrikül boyutları, ve ventriküler septum incelendi. Atriyoventriküler kapakçıkların açık ve serbest olduğu, mitral ve triküspit kapakların pozisyonları, aorta ve pulmoner arterlerin çapları, birbirlerini doğru açılarla çaprazlayıp çaprazlamadıklarına bakıldı.

Temel görüntülemeden elde edilen bilgilere ek olarak kardiyak fonksiyonların belirlenmesi için pulsed doppler ultrasonografi ile aortik, pulmoner, duktal ve atriyoventriküler maksimum ve ortalama akım hızları, anormal kan akımı paternleri belirlendi. M-mode ultrasonografi ile kalp hızı, ritim bozukluğu, sistolde ve diyastolde ventriküler duvar kalınlıkları ile kalp odacıklarının çapları ve ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS), diyastol sonu hacim (EDV) ve sistol sonu hacim (ESV), atım volümü (SV), ile kardiyak output (CO) saptanarak kayıt edildi. Diyastolik fonksiyonları

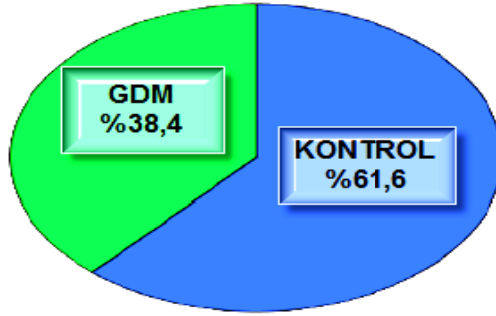
belirlemek için mitral ve triküspit kapaklardan geçen akım Pulse Wave Doppler (PWD) ile ölçülerek mitral ve triküspit kapaklar için ayrı ayrı E dalga velositesi, A dalga velositesi ve E/A oranları hesaplandı.

Tüm hasta kayıtları ve sonuçları veritabanı olarak kullanılmak üzere Microsoft Office 2007 Excel tablosunda toplandıktan sonra, Ufuk Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalında Microsoft Windows tabanlı çalışan Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler yapıldı.

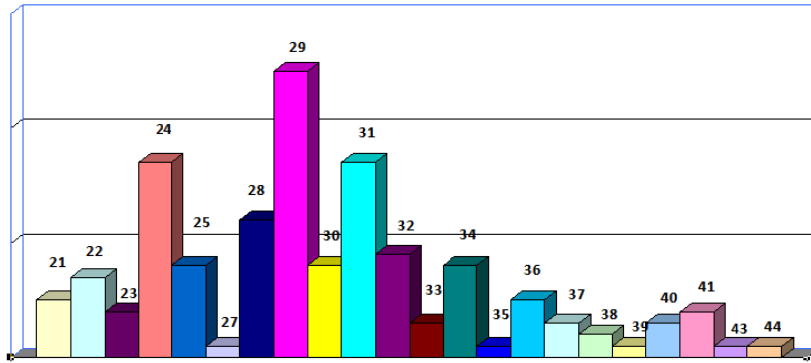
İki grup arasındaki farkın anlamlılığı her gruptaki çalışma parametrelerinin normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda parametrik bir test olan Independent t testiyle, normal dağılıma uygunluk göstermediği durumda aynı testin non-parametrik karşılığı olan Kruskal – Wallis testi ile değerlendirildi. Gruplara ait parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov – Smirnov testi ile saptandı. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi uygulandı. Kategorik değerler için Ki Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık için eşik deger olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 146 olgunun 56'sını (%38.4) hasta grubu, 90'ını (%61.6) kontrol grubu (Şekil 4.1) oluşturmuştur. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler ile yapılan istatistiksel analizde anne yaşı, gebelik sayısı ve haftası, fetal cinsiyet ve biparietal çap açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1)(Şekil 4.2).



Şekil 4. 1. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı



Şekil 4. 2. Anne yaş dağılım grafiği

Olgular	Kontrol n= 90	Hasta n= 56	p
Anne Yaşı	28,14±5,03	31,60±4,81	0,056
Gebelik Sayısı	1,89±0,95	2,19±1,10	0,826
Gebelik Haftası	28,14±5,03	31,62±4,81	0,068
Fetal Cinsiyet	%54.4 kız (n=49) %56.6 erkek (n=41)	%44.6 kız (n=25) %56.4 erkek (n=31)	0,163
Biparietal Çap	6,14±1,47	6,99±1,12	0,567
Obezite (VKİ > 25 kg/m ²)	%4,7 (n=7)	%27,3 (n=40)	0,003*

Tablo 4. 1. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. (VKİ: Vücut Kitle İndeksi)

Çalışmamızda toplam 14 (%9,5) olguda fetal kardiyak anomali tespit edilmiştir (Tablo 4.2). Gestasyonel diyabetli 3 annenin fetüsünde hipertrofik kardiyomyopati (HKM) bulundu. Üç hastanın da gestasyonel diyabet tanısını 30. gestasyonel haftanın üzerinde aldığı ve obez oldukları görüldü ($VKI > 25 \text{ kg/m}^2$). Bu hastaların yalnızca bir tanesine insülin tedavisi başlanmıştır. HKM tespit edilen hastaların sol ventrikül sistolik interventriküler septum kalınlıkları (sırasıyla; 57 mm, 53 mm, 59 mm) ve posterior duvar kalınlıklarının (sırasıyla; 51 mm, 50 mm, 56 mm) artmış olduğu, ejeksiyon fraksiyonu (sırasıyla; %76, %66, %69) ve fraksiyonel kısalma değerlerinin (sırasıyla; %41, %40, %52) kontrol grubundaki hastaların ortalama değerlerinden yüksek olduğu belirlendi. Diyastolik fonksiyon parametreleri kontrol grubuyla benzerlik göstermekteydi.

Eşlik eden diğer fetal kardiyovasküler defektler açısından dağılım incelendiğinde gestasyonel diyabetli olgularda iki fetüste müsküler ventriküler septal defekt (VSD), kontrol grubundaki olgulardan; birer fetüste apikal müsküler VSD, persistan sol superior vena kava varlığını düşündüren koroner sinüse genişlemesi, pulmoner valvüler darlık, hipoplastik sol kalp sendromu, Fallot Tetralojisi (TOF), diyafram hernisiyle birlikte dekstrokardi, çift çıkışlı sağ ventrikül, aort koarktasyonu ve önemli triküspit kapak yetersizliği saptandı. Hipoplastik sol kalp sendromu saptanan hastanın gebeliği sonlandırılmış, PSSVC, VSD ve pulmoner darıklı hastaların ikinci kontrollerinde bulguların aynı olduğu görülmüş ve postnatal değerlendirme önerilmiş, çift çıkışlı sağ ventrikül, aort koarktasyonu ve TOF'lu olgular neonatoloji yoğun bakım ünitesi ve pediatrik kalp damar cerrahisi olan bir merkezde doğum yapmaları için yönlendirilmişlerdir. VSD'li hastaların ikisine postnatal eko-kardiyografi yapılmış ve normal raporlanmış, pulmoner darlık, PSSVC ve VSD'li bir hastaya ulaşılamamıştır.

Bunların dışında 6 hastada (4'ü GDM'li gruptan, 2'si kontrol grubundan) hafif perikardiyal efüzyon ve kontrol grubundan 6 hastada sol ventrikülde ekojen odak saptanmış olup, yapısal kalp defekti olarak sınıflandırılmamışlardır. Oransal olarak bakıldığında yapısal kalp defekti, GDM'li hastalarda %8,9, kontrol grubundaki olgularda %10 olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

Yapısal Kalp Defekti	n	GDM	Kontrol
VSD	3	2	1
Hipertrofik Kardiyomiyopati	3	3	
Persistan Sol Superior Vena Kava	1		1
Pulmoner Darlık	1		1
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu	1		1
Fallot Tetralojisi	1		1
Dekstrokardi ve Diyafram Hernisi	1		1
Triküspit Yetmezliği (önemli)	1		1
Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül	1		1
Aort Koarktasyonu	1		1

Tablo 4. 2. Olgularımızda tespit edilen kardiyak defektlerin tipi ve dağılımı. GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus. VSD: Ventriküler septal defekt.

Olgularımızın %32,2'sinin (n=47) obez (Vücut Kitle İndeksi> 25) olduğu, kontrol grubunda obezitenin %4,7 oranında görülürken GDM'li grupta olguların %71,4'ünün obez olduğu belirlenmiştir. Obez olan hastaların %27,3'ünde GDM olduğu sonucuna varılmıştır. Obezite ile GDM arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0,003) (Tablo 4.3).

			Kontrol	GDM
VKİ	< 25	n	83	16
		Kümülatif Frekans %	56,8	10,9
		Grup İçi Frekans %	9,3	28,6
	> 25	n	7	40
		Kümülatif Frekans %	4,7	27,3
		Grup İçi Frekans %	7,7	71,4

Tablo 4. 3. Vücut kitle indeksi ile GDM arasında ilişki. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan hastaların yaş ortalamaları 31,60±4,81 (kontrol grubu 28,14±5,03 p=0.056) olarak belirlendi. Gebelik sayıları

GDM'li grupta $1,89 \pm 0,95$, kontrol grubunda $2,19 \pm 1,10$ ($p=0,826$) bulundu. Hastalar ortalama $27,20 \pm 3,23$ gestasyonel haftada GDM tanısı almışlardır. GDM tanısı alan hastaların %76,8'ine ($n=43$) tedavi olarak diyet ve egzersiz önerilirken, %23,2'sine ($n=13$) insülin başlanmıştır. GDM'li hastaların %23,2'sinde HbA1c değerleri 6'nın üzerinde bulunmuştur.

Her iki grupta fetal kalp hızı, kalp odacıklarının sistolik ve diyastolik çapları, interventriküler septum ve ventriküler duvar kalınlıkları karşılaştırıldı. Sistolik kalp fonksiyonları için ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS), diyastol ve sistol sonu hacimler (EDV, ESV) ölçülerek strok hacim (SV) ve atım volümü (CO) hesaplandı. Aortik (PSVa) ve pulmoner (PSVp) arter maksimum sistolik akım hızları belirlendi (Tablo 4.4).

Kontrol ve hasta grupları normal dağılım gösteren veriler için Independent t testi, normal dağılımlı olmayan veriler için Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değerlerde ki kare testi yapıldı. Tablo 4'te verilen sonuçlar karşılaştırıldığında interventriküler sistolde interventriküler septal kalınlık (IVSS), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPS) ile aortik (PSVa) ve pulmoner (PSVp) velositeler için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlam taşıyan farklar bulundu. ($p<0,05$)

Grup		Kalp_Hızı	EF %	FS %	IVSS (mm)	IVSD (mm)	LVPS (mm)	LVPD (mm)
Kontrol	n	90	90	90	90	78†	78†	86†
	Ortalama	147,26±15,07	78,43±8,08	39,91±11,15	30,90±9,06	37,48±11,21	35,84±10,19	32,98±6,47
GDM	n	56	56	56	56	53†	53†	56
	Ortalama	146,96±16,71	77,88±10,87	44,47±10,05	34,66±7,12	41,49±11,21	43,49±11,21	34,14±7,19
p		0,912	0,744	0,673	0,002	0,061	0,001	0,411

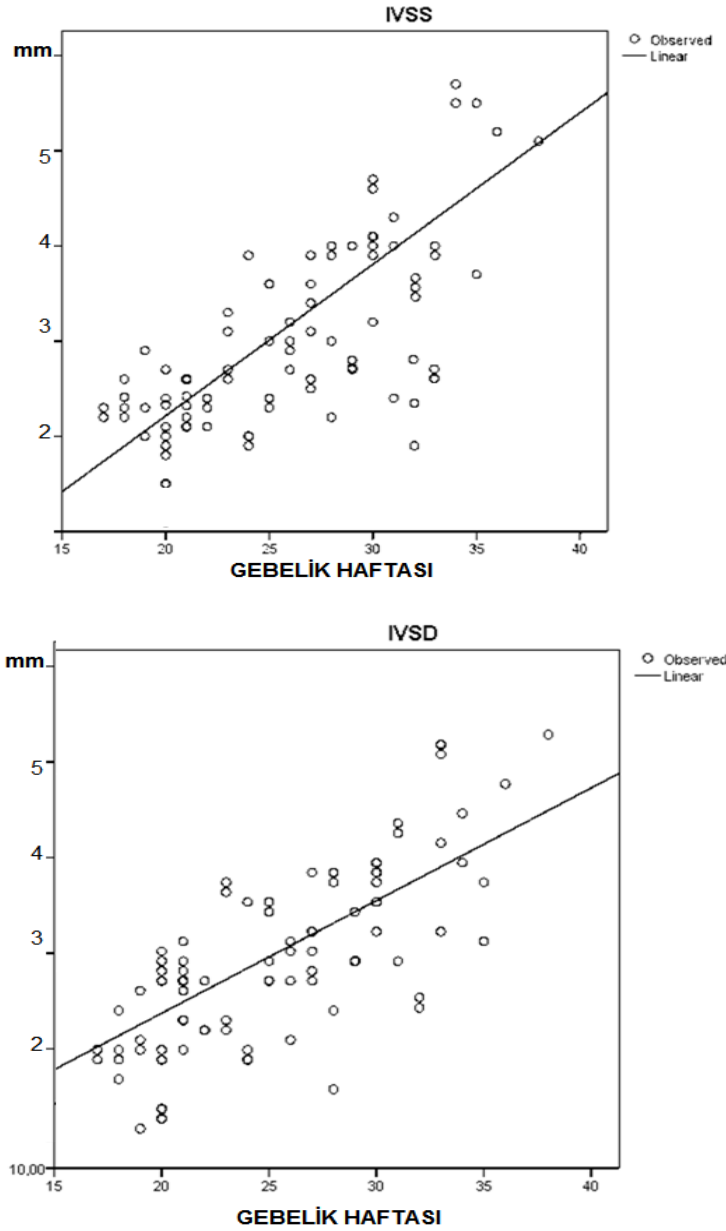
Grup		MVE (cm/s)	MVA (cm/s)	TVE (cm/s)	TVA (cm/s)	MV E/A	TV E/A
Kontrol	n	86†	86†	86†	86†	86†	86†
	Ortalama	37,18±4,44	51,50±5,88	41,69±4,39	55,64±8,89	0,72±0,08	0,94±0,07
GDM	n	56	56	56	86	56	56
	Ortalama	30,06±4,56	52,51±7,05	44,21±5,78	55,96±6,24	0,72±0,06	0,79±0,09
p		0,109	0,060	0,161	0,561	0,896	0,447

Grup		PSVa (cm/s) †	PSVp (cm/s) †	LV_SV (ml)	LV_CO (ml/dk)
Kontrol	n	90	90	52†	52†
	Ortalama	77,55±12,79	60,15±8,91	1,55±0,55	202,33±94,94
GDM	n	56	56	42†	42†
	Ortalama	88,05±15,38	64,17±8,34	1,45±0,63	196,98±85,47
p		0,006	0,007	0,422	0,554

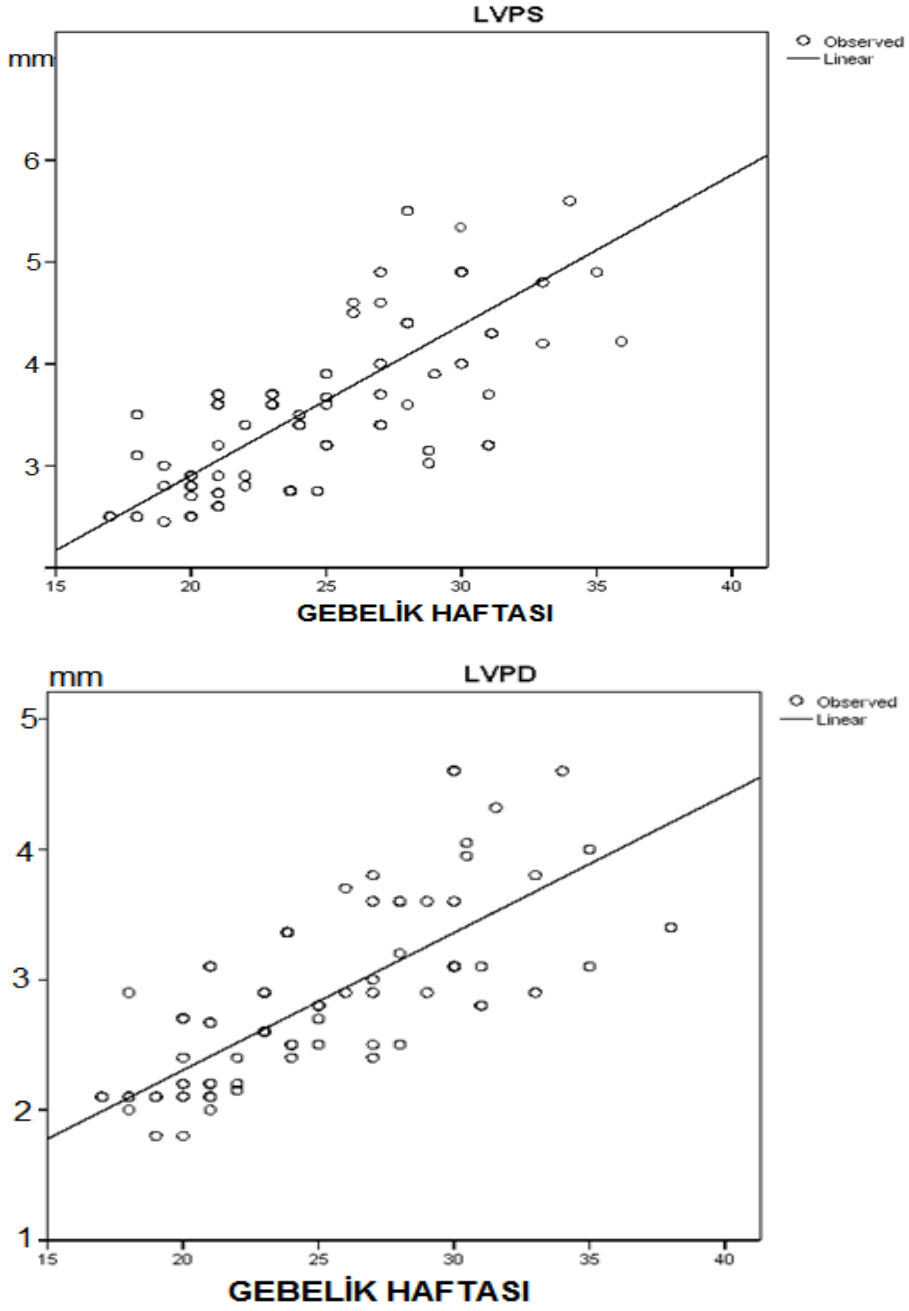
Tablo 4. 4. Kalp hızı, duvar kalınlıkları ile sistolik ve diyastolik fonksiyon parametrelerinin gruplara göre dağılımı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. EF: ejeksiyon fraksiyonu. FS: kılcalma fraksiyonu. EDV: Diyastol Sonu Hacim. ESV: Sistol Sonu Hacim. SV Strok Volüm. CO: Kardiyak Output. PSVa: Aortik Tepe Sistolik Akım Hızı. PSVp: Pulmoner Tepe Sistolik Akım Hızı belirlendi. MVE: Mitral Kapak E Dalga Akım Hızı. MVA: Mitral Kapak A Dalga Akım Hızı. TVE: Triküspit Kapak E Dalga Akım. TVA: Triküspit Kapak A Dalga Akım Hızı .MV E/A: Mitral Kapak E Dalga Akım Hızının A Dalga Akım Hızına Oranı. TV E/A: Triküspit Kapak E Dalga Akım Hızının A Dalga Akım Hızına Oranı.

† Veri kaybı olan değerler.

Duvar kalınlıkları ve sistolik fonksiyonlar incelendiğinde gestasyonel diyabetli hastalarda sistolde interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları ile aortik ve pulmoner akım hızları kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, gebelik boyunca her iki grupta lineer bir artış gösterdiği, ancak ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, strok volüm ve kardiyak output açısından fark olmadığı saptandı (Tablo 4.4) (Şekil 4.3, 4.4).



Şekil 4. 3. Gebelik haftasına göre interventriküler septum kalınlığı. IVSS: İnterventriküler Septum Sistolik Çapı. IVSD: İnterventriküler Septum Diyastolik Çapı

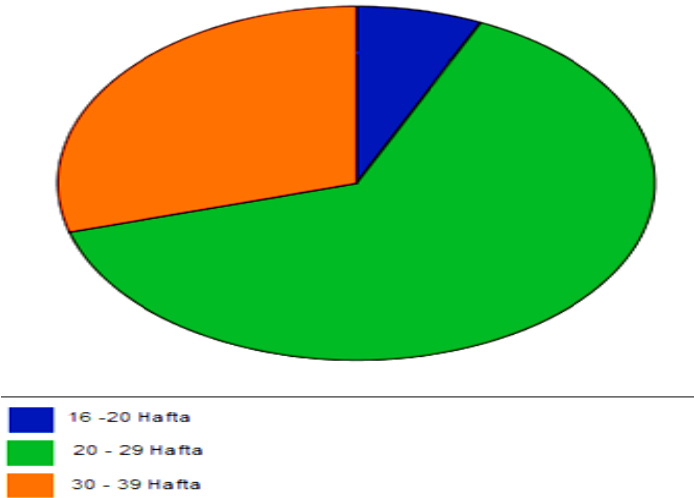


Şekil 4. 4. Gebelik haftasına göre sol ventrikül posterior duvar kalınlığı. LVPS: Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlığı. LVPD: Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlığı.

Diyastolde yapılan ölçümlerde hem interventriküler septum, hem de sol ventrikül posterior duvar kalınlıklarının GDM'li annelerin fetüslerinde kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın iki grup arasındaki farklar istatistiksel anlamlı bulunmadı. Gebelik haftasının ilerlemesine paralel artış

gösteren interventriküler septum ve duvar kalınlıkları arasındaki farklar gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artış göstermiştir.

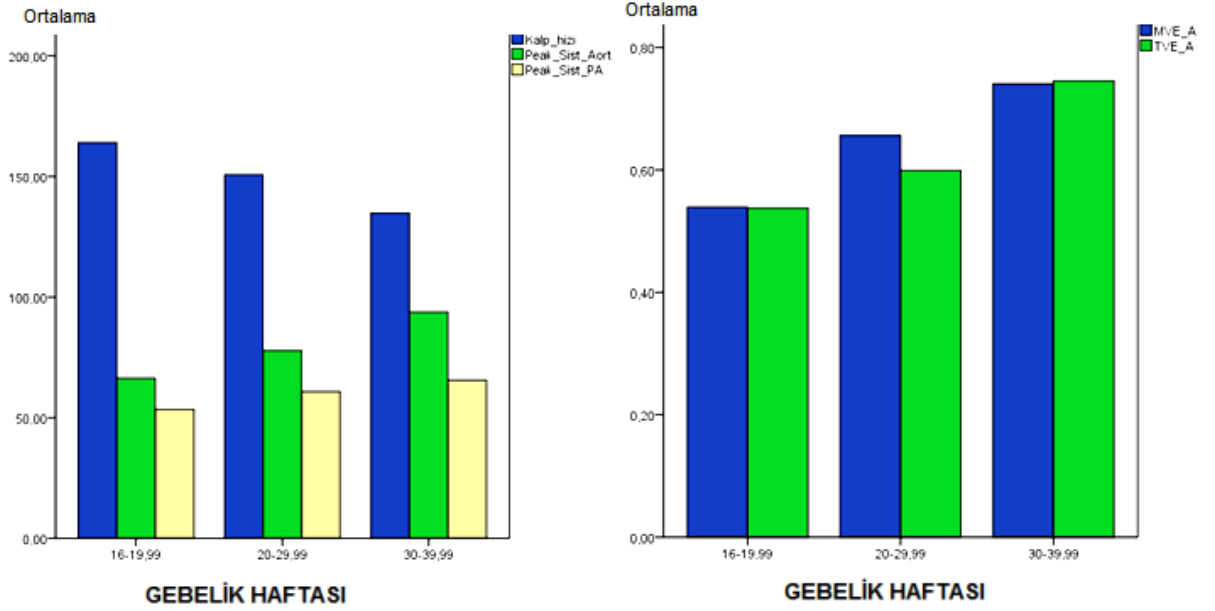
Gestasyonel yaşa göre olgular 16 – 20 hafta, 20 – 29 hafta ve 30 – 39 hafta olmak üzere üç gruba bölünerek incelenmiştir. (Şekil 4.5) Sistolde sol ventrikül duvar kalınlığının ilk grupta GDM’li annelerin fetüslerinde $0,28\pm0,11$, kontrol grubundaki olgularda $0,24\pm0,06$ ($p=0,280$); gebelik haftası 20 – 30 olan GDM’li anne fetüslerinde $0,33\pm0,06$, kontrol grubunda $0,30\pm0,07$ ($p=0,470$) saptanmıştır. Gebelik haftası 30 ve üzeri olan hasta grubundaki fetüslerin sistolik sol ventriküler duvar kalınlıkları $0,46\pm0,17$ iken kontrol grubunda $0,37\pm0,09$ ($p=0,031$) bulundu. IVS ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıklarını gebelik haftasına göre dağılımı şekil 4.3 ve şekil 4.4’te gösterilmiştir. İnterventriküler septum kalınlığı da ilk 30 haftada her iki grup açısından anlamlı bulunmazken (sırayla $p=0,93$, $0,51$), 30. haftadan sonra hasta grubunda $0,46\pm0,11$, kontrol grubunda $0,40\pm0,07$ ($p=0,027$) fark olduğu görülmüştür.



Şekil 4. 5. Gebelik haftasına göre olguların dağılımı

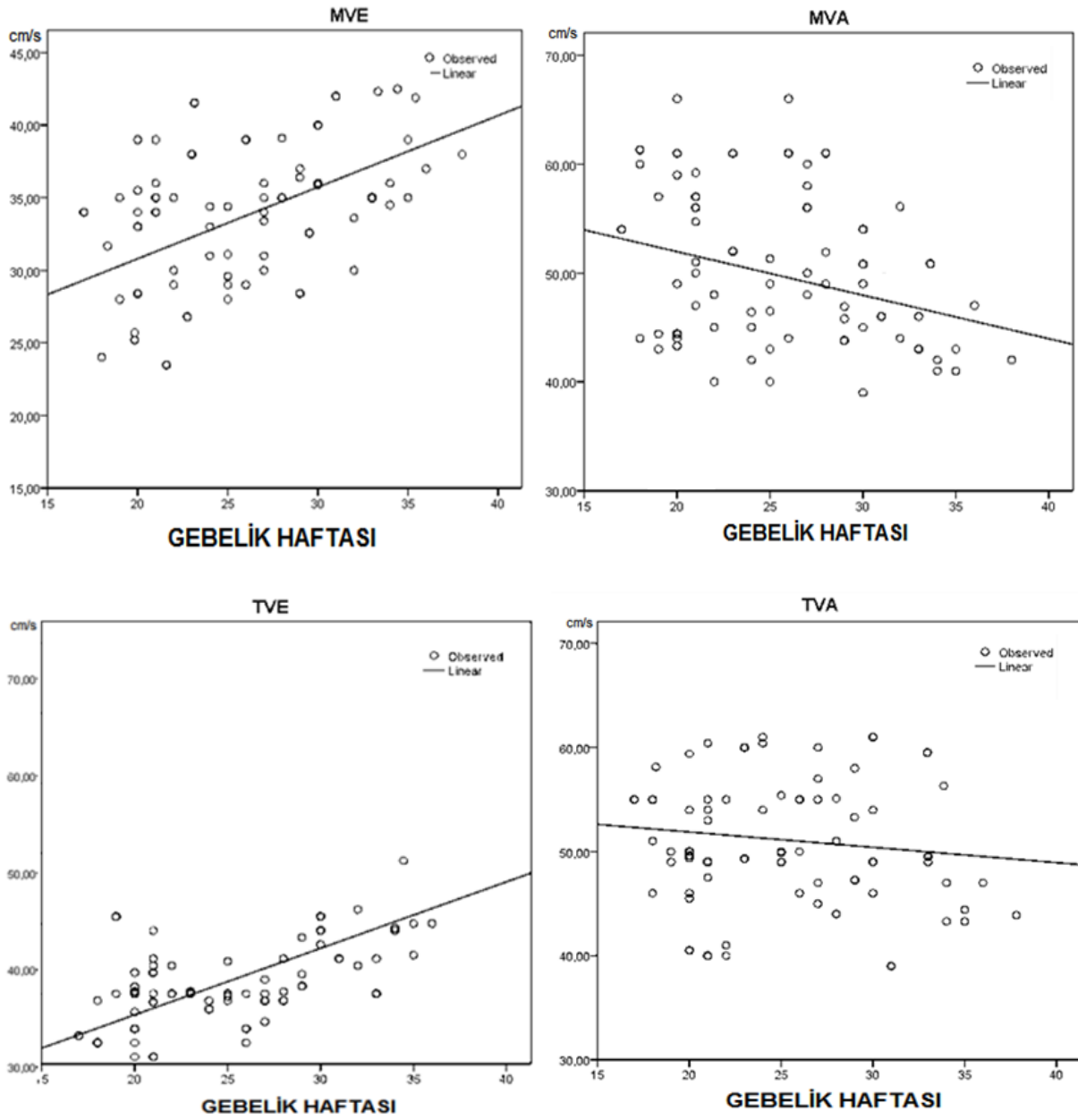
Kalp hızı, aort ve pulmoner arter sistolik basınçlarının gebelik haftalarına göre değişimi incelendiğinde, gebeliğin ilerlemesiyle birlikte kalp atım hızının azaldığı, aort ve pulmoner artere ait sistolik akım hızlarının arttığı görülmüştür. Bu artışlar her iki grupta da saptanmış, ancak GDM’li grupta aort ve pulmoner arterden elde edilen maksimal sistolik velositelerin daha düşük

olduğu, aradaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0,05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.6).

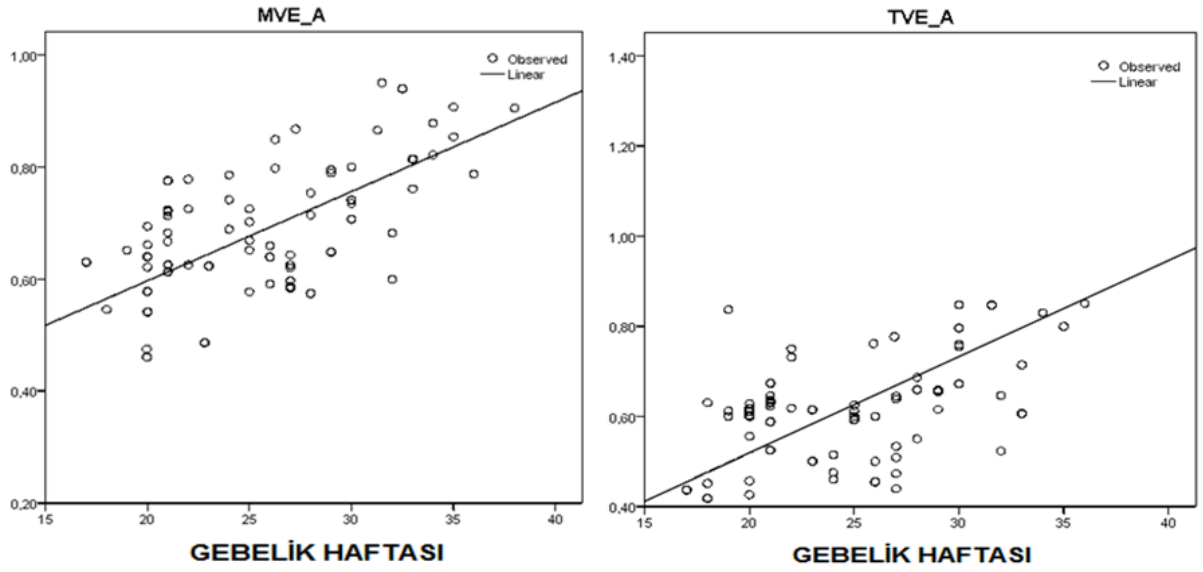


Şekil 4. 6. Gebelik haftasına göre hastalarda Aort ve Pulmoner arter sistolik akım hızlarının ve Mitral kapağa ait E/A oranı değişimi. Peak_Sist_Aort: Aort kapağında sistolde maksimum akım hızı. Peak_Sist_PA: Pulmoner kapakta sistolde maksimum hızı. MVE_A: Mitral kapak E akım hızının A akım hızına oranı.

Gruplar diyastolik fonksiyonları gösteren mitral E ve A dalga hızları ile E/A oranı, triküspit E ve A dalga hızları ile E/A oranı açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark olmadığı, mitral ve triküspit kapaklara ait E velositelerinin her iki grupta gestasyon yaşı ile paralel arttığı görülmüştür. Gestasyonel yaşın ilerlemesiyle her iki kapak için gerek GDM'li grupta, gerekse kontrol grubunda E/A oranının büyüdüğü bulunmuştur (Tablo 4.4) (Şekil 4.6, 4.7A, 4.7B).



Şekil 4. 7.A. Gebelik haftasına göre diyastolik fonksiyonların değişimi. MVE: Mitral kapak E dalgası. MVA: Mitral kapak A dalgası. TVE: Triküspit kapak E dalgası. TVA: Triküspit kapak A dalgası.



Şekil 4. 7 B. Gebelik haftasına göre diyastolik fonksiyonların değişimi. MVE_A: Mitral kapak E/A oranı. TVE_A: Triküspit kapak E/A oranı.

Hasta grubunun oluşturduğu kohort üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmelerde obez olan hastalarda gerek ventriküler fonksiyonların, gerekse duvar kalınlıklarının obez olmayan GDM'li annelerin fetüslerinden farklı olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşıldı (Tablo 4.5).

GDM'li, aynı zamanda obez olan hasta grubundaki fetüslerin diyastolik fonksiyonları, obez olmayan GDM'li annelerin fetüslerine göre daha düşük saptanmış olsa da aradaki farkın istatistiksel anlam taşımadığı belirlenmiştir (Tablo 4.5).

GDM (+)		Kalp_Hızı	EF_ %	FS_ %	IVSS (mm)	IVSD (mm)	LVPS (mm)	LVPD (mm)
Obez	n	40	40	40	40	40	37	40
	Ortalama	148,2±16,25	78,05±11,92	46,62±12,47	45,16±10,41	34,91±7,89	45,30±11,58	35,06±6,53
Obez Olmayan	n	16	16	16	16	16	15	16
	Ortalama	143,87±17,98	77,81±10,58	47,47±10,88	44,20±9,98	34,04±4,83	42,71±10,44	32,88±8,21
P		0,387	0,942	0,814	0,445	0,350	0,564	0,952

GDM (+)		MVE (cm/s)	MVA (cm/s)	TVE (cm/s)	TVA (cm/s)	MV E/A	TV E/A
Obez	n	40	40	40	40	40	40
	Ortalama	33,87±7,44	52,91±7,59	33,12±8,34	53,54±9,35	0,65±0,02	0,63±0,02
Obez Olmayan	n	16	16	16	16	16	16
	Ortalama	34,81±6,72	50,49±10,95	34,50±7,30	50,85±8,50	0,71±0,07	0,69±0,18
p		0,046	0,690	0,564	0,212	0,256	0,212

GDM (+)		PSVa (cm/s)	PSVp (cm/s)	LV_SV (ml)	LV_CO (ml/dk)
Obez	n	40	40	29	29
	Ortalama	87,97±15,46	64,22±8,56	1,44±0,56	193,37±84,99
Obez olmayan	n	16	16	13	13
	Ortalama	88,25±15,69	64,05±8,00	1,31±0,72	205,05±89,47
p		0,952	0,948	0,567	0,687

Tablo 4. 5. GDM Tanısı Alan Hastaların Fetüslerinde Kalp hızı, Duvar Kalınlıkları, Sistolik ve Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Obez olan ve Olmayan Hastalara Göre Dağılımı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. EF: ejeksiyon fraksiyonu. FS: kısalma fraksiyonu. EDV: Diyastol Sonu Hacim. ESV: Sistol Sonu Hacim. SV Strok Volüm. CO: Kardiyak Output. PSVa: Aortik Tepe Sistolik Akım Hızı. PSVp: Pulmoner Tepe Sistolik Akım Hızı belirlendi. MVE: Mitral Kapak E Dalga Akım Hızı. MVA: Mitral Kapak A Dalga Akım Hızı. TVE: Triküspit Kapak E Dalga Akım. TVA: Triküspit Kapak A Dalga Akım Hızı . MV E/A: Mitral Kapak E Dalga Akım Hızının A Dalga Akım Hızına Oranı. TV E/A: Triküspit Kapak E Dalga Akım Hızının A Dalga Akım Hızına Oranı.

TARTIŞMA

Doğumsal kalp defektleri en sık rastlanan doğumsal anomalilerden olup yaklaşık bin canlı doğumda 8 ile 11 oranında görülmektedir. Ölü doğum ve düşükle sonuçlanan gebelikler de eklendiğinde insidansın daha da yüksek olacağı tahmin edilmektedir (43,138).

Neonatal ölümlerin önemli bir kısmının nedeni doğumsal kalp anomalileridir. Günümüzde neonatoloji ünitelerinde koşulların iyileşmesi, girişimsel yöntemlerle kalp anomalilerinin birçoğuna müdahale edilebilir olması, kardiyotorasik cerrahi tekniklerinde ve postoperatif bakımdaki ilerlemeler doğumsal kalp hastalıklarına bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (139,140).

Doğumsal kalp hastalıkları, defektin yerine, şekline ve değiştirdiği hemodinamiye bağlı farklı klinik bulgularla karşımıza çıkar. Günümüzde tanı olanaklarındaki hızlı gelişmeye rağmen halen doğumsal kalp hastalıklarının birçoğuna erken dönemde tanı konulamamaktadır (141).

Bilim ve teknolojideki hızlı ilerlemeler ve bu ilerlemenin genetik bilimine uygulanması, kalp defektlerinin etyolojisi konusunda bilgi ve deneyimlerimizi artırmıştır. Bu bilgiler ışığında embriyolojik gelişimin daha iyi aydınlatılması, hastalıkları daha iyi kavramamızı, erken tanı olanaklarını geliştirmemizi ve zamanında uygun girişimleri planlanmamızı sağlamıştır (142).

Doğumsal kalp hastalıklarının sıklığını ve etyolojisini iyi anlamak, bu hastalıkların klinik yönetimi ve bu defektlerin gelişiminde rol oynayan genetik ve çevresel nedenleri de ortaya koyup, toplum sağlığını koruyucu stratejiler geliştirmek açısından da son derece önemlidir (140).

Günümüzde birçok perinatoloji kliniğinde neredeyse rutin olarak obstetrik değerlendirmeler, özellikle riskli gebelikler belirlenerek ayrıntılı sistemik incelemeler yapılmaktadır. Çoğunlukla tersiyer merkezlerde olmak üzere, birçok klinikte uygulanmakta olan fetal ekokardiyografi ile çok erken dönemlerde doğumsal kalp defektleri saptanabilmektedir. Böylece kardiyovasküler sisteme ait malformasyonların ve fonksiyonel bozuklukların fetüs, anne ve yenidoğan bebekte ortaya çıkaracağı olumsuz durumlar erken

dönemde saptanarak perinatal yönetim için planlamalar yapılabilmektedir (74, 75, 143 – 146).

Teknolojideki hızlı gelişmelere rağmen, fetal ekokardiyografi ile doğumsal kalp defektlerini ortaya koyma konusunda eksiklikler görülmektedir. Merkezlere göre farklı yaklaşımların olması, fetal ekokardiyografinin tanı değerini tartışmalı hale getirmektedir.

Özellikle sağlık altyapılarının yetersiz olduğu merkezlerde, yeterince eğitilmiş personelin bulunmaması, birçok merkezde fetal ekokardiyografinin obstetrisyenler tarafından yapılması doğumsal kalp hastalıklarının zamanında tanı almasını engellemektedir. Bu amaçla yapılan RADIUS çalışması, (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study) üçüncü basamak sağlık hizmeti vermeyen kurumlarda çalışan hekimlerin düşük risk grubundaki gebelerde doğumsal kalp defektlerini belirlemede yetersiz kaldıklarını göstermiştir (147 – 179). Literatürde RADIUS çalışması dışında fetal ekokardiyografinin DKH tanısında özgüllük ve hassasiyetinin düşük olduğuna dair yayınların çıkması, sistematik bir yaklaşım olmadan, kabaca yapılan değerlendirmelerin sorumlu olduğunu göstermiştir.

Cooper ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, büyük bir merkezde 18 – 38 gebelik haftasında, 8 yıl boyunca fetal ekokardiyografi ile taradıkları 915 hastada saptadıkları kardiyovasküler malformasyonları yayınlamışlar ve sadece risk grubuna fetal ekokardiyografi yapıldığında klinik olarak önemli doğumsal kalp defektlerinin gözden kaçacağını göstermişlerdir (150).

Özkutlu ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada, 7 yıl boyunca çeşitli nedenlerle fetal ekokardiyografi uyguladıkları hastaları risk gruplarına göre düşük ve yüksek risk içeren hastalar olarak gruplayarak, doğumsal kalp hastalıklarının %19'unun düşük risk içeren grupta yer aldığını göstermişlerdir (151).

Tüm hastalarda ayrıntılı fetal ekokardiyografik değerlendirmenin zaman alıcı ve yüksek maliyete yol açacağı düşüncesiyle Amerikan Tıpta Ultrasonografi Enstitüsü (AIUM: American Institute of Ultrasound in Medicine) ve Amerikan Radyoloji Komitesi (ACR: American College of Radiology), standart antepartum obstetrik ultrasonografik değerlendirmede fetal kalbin

dört boşluk görüntüsünün yeterli olabileceğini önermiştir. Ancak dört boşluk görüntüsünün bazı kardiyak malformasyonları tanıyamayacağını gösteren karşı çalışmalar yayınlanmıştır. Örneğin Copel ve ark. tek başına dört boşluk görüntüsünün defektleri saptamada hassasiyetinin %43 - 48 arasında olduğunu bildirmişlerdir (152).

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından kılavuzlar oluşturulmuş ve standart prenatal fetal ekokardiyografi için dört boşluk pozisyonunun saptanması, her iki büyük damarın çıkış yollarının gösterilmesinin gerekli olduğu, isteğe bağlı doppler analizlerinin çalışmaya dahil edilebileceği bildirilmiştir (153).

Amerikan ekokardiyografi derneği ise (ASE: American Society Of Echocardiography) (154) yayınladığı raporda daha önce belirtilen kılavuzların yalnızca tarama amaçlı genel antenatal ultrasonografi olduğunu, doğumsal kalp hastalıklarının yüksek hassasiyet ve özgüllükle tanınabilmesi için daha detaylı incelemelere gerek olduğunu bildirmiştir. Günümüzde üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan merkezler geniş kapsamlı çalışma yöntemlerini tercih etmektedir (154 – 157).

Bizde bu bilgiler ışığında çalışmamızda merkezimize başvuran tüm gebelere ASE (154) önerileri doğrultusunda geniş kapsamlı fetal ekokardiyografik değerlendirme yaptık. Olgularımızın tümünde visceral ve atriyal situs, venoatriyal, atriyoventriküler ve ventriküloarteriyel konneksiyonları, her iki büyük damar ve çıkış yollarını, kardiyak uzun ve kısa eksen görüntülerini, aortik ve duktal arkusları, kalp hızı ve ritmini değerlendirdik. Çalışmamıza her hastanın M Mode ve doppler analizlerini de ekledik. Böylece yalnızca morfolojik defektleri değil, sistolik ve diyastolik fonksiyonları da değerlendirmiş olduk.

Çalışmamızda yaklaşık 2,5 yıllık bir sürede, fetal ekokardiyografi uyguladığımız toplam 14 (%9,5) olguda fetal kardiyak anomali tespit edilmiştir. Gestasyonel diyabetli 3 annenin fetüslerinde hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) bulguları mevcuttu. Üç hastanın da gestasyonel diyabet tanısını 30. gestasyonel haftanın üzerinde aldığı ve obez oldukları görüldü ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$). Bu hastaların yalnızca bir tanesine insülin tedavisi

başlanmıştır. HKM tespit edilen hastaların sol ventrikül sistolik interventriküler septum kalınlıkları ve posterior duvar kalınlıklarının artmış olduğu, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerlerinin kontrol grubundaki hastalardan yüksek olduğu belirlendi. Diyastolik fonksiyon parametreleri kontrol grubuyla benzerlik göstermekteydi.

Bunların dışında, GDM'li iki annenin fetüslerinde müsküler VSD, kontrol grubundaki olgulardan; birer hastada apikal müsküler VSD, persistan sol superior vena kava (PSSVC) olduğunu düşündüren koroner sinüste genişleme, pulmoner valvüler darlık, hipoplastik sol kalp sendromu, Fallot Tetralojisi (TOF), diyafram hernisiyle birlikte dekstrocardi, çift çıkışlı sağ ventrikül, aort koarktasyonu ve önemli triküspit kapak yetersizliği saptandı. Hipoplastik sol kalp sendromu saptanan hastanın gebeliği sonlandırılmış, diğer hastalar izleme alınmıştır. Bunların dışında 6 hastada (4'ü GDM'li gruptan, 2'si kontrol grubundan) hafif perikardiyal efüzyon ve kontrol grubundan 6 hastada sol ventrikülde ekojen odak saptanmış olup, yapısal kalp defekti olarak kabul edilmemişlerdir.

Oransal olarak bakıldığında yapısal kalp defekti, GDM'li hastaların %8,9'unda, kontrol grubundakilerin %10'unda bulunmuştur. Doğumsal kalp defekti açısından, GDM ile kontrol grubundaki fetüsler arasında önemli fark bulunmamıştır. Oranlarımızdaki bu yüksekliğin, genel prevalansı yansıtan değerler olmayıp, hastanemizin üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir merkez olmasından ve olguların seçilerek gönderilmesinden kaynaklandığını düşündük (Tablo 4.2).

Hipoplastik sol kalp sendromu saptanan hastanın gebeliği sonlandırılmış, PSSVC, VSD ve pulmoner darlıklı hastaların ikinci kontrollerinde bulguların aynı olduğu görülmüş ve postnatal değerlendirme önerilmiş, çift çıkışlı sağ ventrikül, aort koarktasyonu ve TOF'lu olgular neonatoloji yoğun bakım ünitesi ve pediatrik kalp damar cerrahisi olan bir merkezde doğum yapmaları için yönlendirilmişlerdir. VSD'li hastaların ikisine postnatal ekokardiyografi yapılmış ve normal raporlanmış, pulmoner darlık, PSSVC ve VSD'li bir hastaya ulaşılamamıştır.

Fetal kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ise birçok araştırmacı farklı modaliteler kullanmaktadır. Geleneksel olarak M Mode ekokardiyografi ile kalp boşlukları ve duvar kalınlıkları ölçümlerine dayalı sistolik fonksiyonların göstergesi olan ejeksiyon fraksiyonu (EF: Ejection Fraction) ve kısalma fraksiyonu (FS: Fractional Shortening) saptanır. M Mode ile yapılan ölçümlere göre strok hacim ve kardiyak output hesaplanabilir (76).

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için doppler yöntemiyle atriyoventriküler kapaklardan geçen kan akım süreleri ve hızları ve bu akım hızlarının birbirlerine oranları kullanılmaktadır. Çalışmaya ventriküler relaksasyon, izovolümetrik kontraksiyon ve ejeksiyon zamanı gibi parametrelerinin dahil edilmesiyle hesaplanan miyokard performans indeksi (Tei İndeksi) ile global kardiyak fonksiyonlar saptanır (82, 159).

Bizim çalışmamızda geleneksel yöntemleri kullanmamızın nedeni, M Mode ekokardiyografi ve klasik doppler indeksleri ile fetal kalp fonksiyonlarını sağ ve sol kalp, sistolik ve diyastolik ayrı ayrı değerlendirme olanağı olmasıydı. Böylece, yapmış olduğumuz araştırma ile yapısal bozukluklar dışında, gestasyonel diyabetin kardiyak fonksiyonlar üzerine ne ölçüde etki ettiğini belirlemeye çalıştık.

Literatürde geleneksel olarak tanımlanan yöntemleri tercih etmemizde bir başka neden ise araştırmaların çok sayıda ve geniş popülâsyonlarda bu yöntemle yapılmış olmasıdır. Bunun sağladığı en büyük avantaj gerek hasta grubundaki değerlerimizi, gerekse kontrol grubundaki verilerimizi karşılaştırabileceğimiz nomografların olmasıydı (15, 160- 168).

Elde ettiğimiz fonksiyonel verilerin hassasiyetini azaltmamak için özellikle M Mode ve Doppler incelemelerinde imaj düzeltme (anatomik M Mode) ve açı kaydırması yapmamaya dikkat ettik. Akım hızlarını elde ederken doppler kursorünü mümkün olduğunca akıma paralel tutarak insonasyon açısının 25 dereceyi geçmemesine özen gösterdik (76,169) .

Ancak bazı hastalarımızda optimal görüntüleri ve doppler analizleri için uygun pozisyonları elde etmek zor oldu. Aynı hastaları farklı zamanlarda birden fazla sayıda değerlendirmek zorunda kaldık. Özellikle obez ve gestasyonel yaşı 30 haftanın üzerinde olan hastalarda görüntü kalitesinin

istediğimiz düzeyde olmaması, ölçümlerimizin bir kısmında yanılma payımızı artırmış, istatistiksel analizler sırasında veri kayıpları oluşmuştur. Rezolüsyonu daha yüksek cihazların bu sorunların üstesinden geleceğini düşünmekteyiz.

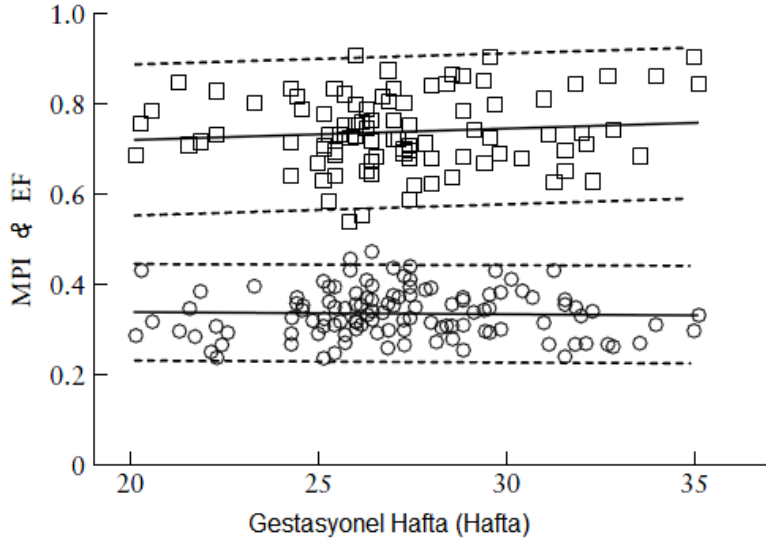
Çalışmamızda kontrol grubunda bulunan ve doğumsal kalp hastalığı açısından herhangi bir risk faktörü taşımayan olgulardan elde edilen verilerin geniş popülasyonlu ve çok merkezli çalışmalarda yayınlanan standardize edilmiş nomogramlara paralellik göstermesi ölçümlerimizin hassasiyetini ve doğruluğunu desteklemektedir (160, 170 – 172).

Son yıllarda özellikle elektronik ve bilgisayarlara ait teknolojik gelişmelerin paralelinde yeni ekokardiyografi cihazları ve uygun yazılımlar kullanılarak doku doppler velositeleri, doku gerilme velositesi, sol atriyal kısalma fraksiyonu saptanarak, bölgesel ya da global miyokardiyal fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir. Fetüsten alınan görüntüler üzerinde daha sonraki bir zamanda bile bilgisayar destekli ölçümlene olanağı veren otomatik fonksiyonel görüntüleme (AFI: Automatic Functional Imaging) tekniği ile miyokard fonksiyonları saptanabilmektedir (173,174). Ayrıca sınırlı sayıda çalışmada septum primum motilitesi, pulmoner ven pulsatilitesi de diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmıştır (175).

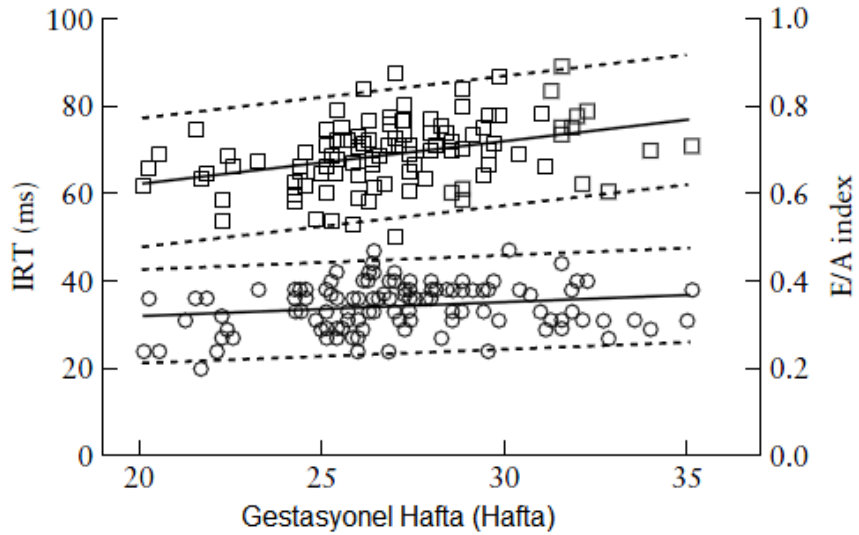
Yukarıda sözü edilen birçok yeni yöntem bile hassasiyet ve özgüllüklerini test etmek için geleneksel yöntemlerle elde edilen nomogramlardan yararlanmakta, henüz referans kitaplarda yer almamaktadırlar. Bu saydıklarımızın bir istisnası olarak son yıllarda doku doppler velositeleri ile miyokard performansını saptamanın daha hassas olduğunu gösteren geniş kapsamlı yayınlar mevcuttur. Ancak kullandığımız cihazda uygun yazılım mevcut olmadığı için doku doppler incelemesi yapamadık.

Van Mieghem ve ark. 20 ile 36 gebelik haftalarında, sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi (MPI), ejeksiyon fraksiyonu (EF), ve mitral kapak E/A oranına göre nomogramları yeniden düzenlemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda, MPI ile EF arasında sıkı bir korelasyon olduğunu, mitral

E/A oranı ile de izovolümetrik relaksasyon zamanı (IRT) arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (176) (Şekil 1,2).



Şekil 1. Gestasyonel yaşa bağlı olarak MPI ve EF arasındaki ilişki. MPI: Miyokardiyal performans indeksi. EF: Ejeksiyon fraksiyonu (176).



Şekil 2. Gestasyonel yaşa bağlı olarak IRT ve mitral E/A İndeksi arasındaki ilişki. IRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı (176).

Diyastolik fonksiyonların GDM'li grupta normal gruba göre azalmış, sistolik fonksiyonların artmış olduğu, ancak arada anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuç, duvar kalınlıkları artışı ile birlikte değerlendirildiğinde gestasyonel diyabetin sistolik fonksiyonları da etkileyebileceğini göstermiştir. Çalışmamız bu doğrultuda irdelendiğinde ayrı ayrı elde ettiğimiz bu sonuçlara yakın verileri, doku doppler ya da modifiye Tei İndeksiyle de elde edilebileceğini gördük (Şekil 1,2).

Gestasyonel diyabetli hasta grubumuzdaki sonuçları karşılaştırabileceğimiz standart ölçümleri içeren diğer çalışmaları incelediğimizde genellikle gebelik haftalarının dönemlere ayrılarak değerlendirme yapıldığını gördük. Bu doğrultuda biz de iki grup arasında istatistiksel karşılaştırmaları tamamladıktan sonra, literatürle uyumlu olup olmadığını denetlemek için hasta grubumuzu gestasyonel yaşlara göre 16 – 20 hafta, 20 – 30 hafta ve 30 – 39 hafta olmak üzere üç gruba ayırdık. Daha sonra istatistiksel analizleri grup içinde tekrarladık. Elde ettiğimiz veriler gestasyonel diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermiştir (84, 177 – 180).

İlk kez gebelikte bozulan glukoz toleransı olarak tanımlanan gestasyonel diabetes mellitusun, gebeliklerin ortalama %5 – 10'ünü etkilediği düşünülmektedir (97, 98). Glukoz metabolizmasındaki bozukluğun fizyopatolojik mekanizmaları ve büyümekte olan fetüse etkileri klinik ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (178,181). Normal bir gebelikte fetal – plasental ünitenin büyümesi ile birlikte kortizol, büyüme hormonu (GH), human plasental lactogen (HPL), östrojen, progesteron ve prolaktin gibi hormonların artmasıyla ortaya çıkan hiperglisemi ve insülin rezistansına adaptasyon amaçlı pankreatik beta hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir (101 – 104). Artan insülin miktarı, dokuların glukoz kullanımını ve glikojen depolarını artırır. Gebelik ilerledikçe yanıtlar yetersiz hale gelmeye başlar, fetüsün enerji ihtiyacı karşılanamaz ve insülin direnci gelişir (105).

İnsülin direnci, normal gebelerde üçüncü trimesterde %40 ile %70 oranında görülmektedir. Catalano ve ark. normal ve obez olmayan gebelerde

yaptıkları longitudinal çalışmada gebeliğin geç dönemlerinde insülin duyarlılığında yaklaşık %56 düşme tespit etmişlerdir (105). Sivan ve ark. Sağlıklı gebelerde üçüncü trimesterde gelişen insülin rezistansının periferel kaslarda glukoz uptake oranını %40 azalttığını göstermişlerdir (106). Bu bulgular ışığında yapılan çalışmalarda insülin duyarlılığındaki düşüklüğün insülinin 1. Ve 2. faz cevaplarında anormal artışlarla kompanse edilmeye çalışıldığı gösterilmiştir (107).

GDM'li hastalar ise pankreatik beta hücre adaptasyon yeteneğinin azalması sonucunda ortaya çıkan yetersiz insülin salgısı, insülin duyarsızlığı ve direnci de eklendiğinde normal glisemik düzeyleri sürdürmekte başarısız kalmaktadır. Obez ve GDM'li hastalarda insülin direnci daha da yüksek olduğu için fetal ve maternal etkilenme daha fazla olmaktadır (80, 115, 153).

GDM'nin, büyümekte olan fetüsün kardiyovasküler sistemi üzerine etkileri, hafif diyastolik disfonksiyon ile ciddi hipertrofik kardiyomiyopati (özellikle glisemik indeksleri ağır derecede bozuk hastalarda) arasında değişmektedir (178,182,183).

Russel ve ark. yaptıkları bir çalışmada (183) yapısal bozulmanın kalp fonksiyonlarının değişikliklerini de beraberinde getireceğini ortaya koymuşlardır. Özellikle interventriküler septumda kalınlaşmayla ortaya çıkan hipertrofik kardiyomiyopati daha çok maternal hiperglisemiye bağlı fetal hiperinsülineminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (184 - 188). Ortaya çıkan bu asimetric interventriküler septal kalınlaşma genellikle gebelik sonrası rezolüsyona uğramaktadır (185). Ancak interventriküler septumun bu kalınlaşması, ventrikül geometrisindeki bozulma, kompliansın azalması, fetüsün diyastolik fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (188).

Çalışmamızda GDM'li grupta diyastolik interventriküler septum ve sol ventrikül duvar kalınlıklarının kontrol grubuna göre artmış olduğu, ancak istatistiksel anlamlı olmadığı, ancak, hasta grubunda sistolik duvar kalınlıklarının hem interventriküler septumda, hem de sol ventrikül posterior duvarında kontrol grubuna göre istatistiksel yönden önemli artış gösterdiğini gördük. Olgularımızda sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları ve interventriküler septum kalınlıkları artmış, pulmoner ve aortik maksimal

sistolik akım hızları da kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldü ($p<0,05$). EF ve strok hacim değerleri kontrol grubuyla benzerlik gösteriyordu ($p>0,05$). Hasta grubunda fraksiyonel kısalmada (FS) artış mevcut olup, iki grup arasında istatistiksel anlam bulunmamıştır. Bu saptamalar bize, ventriküllerde global bir geometrik kasılma bozukluğunu, ventrikülün kalp bazaline doğru kasılarak, kısalma fraksiyonunu arttırdığını ve bu durumun eşlik ettiği fonksiyonel değişikliği düşündürmektedir. Ancak, bu konuda doku doppler ya da strain doppler yöntemleriyle geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yenidoğan dışındaki yaşlarda mitral ve triküspit kapaktan geçen kan akım hızının doppler yöntemiyle ölçülmesinden elde edilen E dalga akım hızı, A dalga akım hızından yüksektir. İntrauterin dönemde ve yenidoğan döneminde ventriküllerin kompliansındaki düşüklük nedeniyle atriyoventriküler akıma atriyal kasılmanın (Doppler A Dalgası) katkısı, serbest doluştan (Doppler E Dalgası) daha fazladır (189). Diyastolik fonksiyonun önemli bir göstergesi olan E/A oranları gestasyonel yaşla paralel artış gösterir. Bu artışın en önemli nedeni ventrikül kompliansındaki artış nedeniyle dopplerde saptana E akım hızının yükselmesidir (80).

Gestasyonel diabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi, plasental yetersizlik yaratan durumlar, intrauterin gelişme geriliği gibi maternal ya da fetal sorunlar kardiyak fonksiyonların daha fazla bozulmasına yol açar. Özellikle diyabetik anne bebeklerindeki diyastolik fonksiyon indeksleri normal fetüslerden daha düşük düzeylerde saptanır. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte ventrikül kompliansı ve preload artarak doppler E dalgası ve E/A oranı artar (190,191) . Bizim elde ettiğimiz verilerde de mitral ve triküspit E, A velositelerinin gebelik boyunca gösterdiği değişikliğin literatürde bildirilen normal gebeliklerle aynı olduğu, E/A oranlarının nomogramlara paralel seyrettiği görüldü. Benzer şekilde, kontrol grubundaki fetüslerle gestasyonel diyabetli annelerin fetüsleri arasında istatistiksel anlamlı diyastolik disfonksiyon farkı olmadığı görüldü.

Gestasyonel diabetes mellituslu hastalarda diyastolik fonksiyonların kontrol grubundakilere göre daha düşük, ancak istatistiksel anlamlı olmayacak şekilde kontrol grubundakilere yakın değerler içermesi, diyabetik

annelerin sıkı takip edilmesi, daha uzun süre öglisemik düzeylerin sağlanmasına bağlı olabilir. Tarama testleri sayesinde hastalar erken dönemlerde tanı alıp, diyet – egzersiz ya da insülin tedavisi ile maternal hiperglisemi, dolayısıyla fetal hiperinsülineminin olumsuz etkileri sınırlandırılabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir başka sonuç ise GDM'li kohortta obez olan hastaların her iki ventrikül diyastolik fonksiyonlarının hem kontrol grubundaki fetüslerden, hem de obez olmayan gestasyonel diyabetli annelerin fetüslerinden daha düşük olmasıydı. Arada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, ancak ortaya çıkan bu farkın, GDM ve obezitenin yol açtığı, ancak aşikâr olmayan plasental yetersizlik, bozulmuş lipid profili, gözden kaçırılmış hipertansiyon ya da preeklampitik bir nedenden kaynaklanabileceğini akla getirmiştir (192, 193). Nitekim Yogev ve ark yaptıkları bir çalışmada 1813 gestasyonel diyabetli hastayı incelemişler ve %9,6'sında preeklampsi saptamışlardır (194). Obez hastalarda bu patolojilerin daha da sık görülüyor olması, obez ve GDM'li anne fetüslerinde global miyokardiyal performans düşüklüğünü açıklamaktadır. Ancak bizim çalışmamız plasental yetersizlik, hastaların lipid profili, düzenli kan basıncı ölçümlerine ait verileri içermemektedir. Bu nedenle altta yatan olası başka patolojiler açısından bu verileri içeren araştırmalara ihtiyaç vardır.

Gestasyonel diyabetli hastalarda diyastolik fonksiyonlar hasta grubumuz içinde varyasyonlar göstermektedir. Glukoz toleransının bozulmasıyla ortaya çıkan fetal kardiyak disfonksiyonlarda homojen olmayan dağılımın nedeni hiperglisemiyle geçen sürelerin tam olarak bilinmemesidir. Ne kadar sürede, ne düzeyde bir glukoz yüksekliğinin fetal kardiyovasküler fonksiyonları etkilediğine dair yayınlar maalesef sınırlı sayıda hasta gruplarında ve daha çok pregestasyonel diyabetli hastalarda yapılmıştır (183, 195 – 199).

Bu konuda süregelen bir başka tartışma da; hangi glisemik düzeylerin fetal kardiyak fonksiyonları ne ölçüde etkileyeceğidir. Bizim hasta grubumuzda da gebelerin ne kadar süreyi ne ölçüde hiperglisemik geçirdiklerine ait veriler mevcut değildir. Bu nedenle glisemik düzey ve

süresinin kardiyak fonksiyonlara etkisini araştırmak için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipergliseminin geçmişe yönelik düzeyleri hakkında bilgi vermesi açısından HbA1c düzeyleri kullanılmaktadır. Ancak HbA1c değerleri daha çok pregestasyonel Tip I ve Tip II diabetes mellituslu hastaların geriye dönük glisemik indekslerini yansıtmakta, GDM ya da hafif glukoz intoleransında kardiyak morfolojik gelişim ve fonksiyonlar olumsuz etkilendiği halde HbA1c düzeyleri normal saptanabilmektedir (200). Jaeggi ve arkadaşları Tip I diyabeti olan, yakın glisemik kontrolleri yapılan, HbA1c düzeyleri % 6'nın altında tutulan 45 hastada yapısal anomali gözlemlenmemiş, ancak normal gebelerle karşılaştırıldığında septal kalınlıkları artmış bulmuşlardır (201). Bu alışma aynı zamanda fetal organ gelişimine diyabetin, glisemi sağlanmış olsa da, olumsuz etkisi olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızla benzer sonuçları yansıtan bu araştırma, bize HbA1c düzeyleri ile fetal kalp fonksiyonları arasında doğrudan bir korelasyon kurulamayacağını dşndrmştir.

Bizim alışmamızda HbA1c düzeyleri GDM'li olguların %23,2'sinde yüksek bulunmuştur. Sonuçta pregestasyonel Tip I ve Tip II diabetes mellitusta HbA1c düzeylerinin yüksek olması maternal hiperglisemik sürecin uzun olduğunu gösterse de gestasyonel diabetes mellitus ve hafif düzeylerde bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda fetal kardiyak disfonksiyonu öngörmede yararlı olabileceğini gösterecek veriler yoktur. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ichizuka ve arkadaşları, diyabetik anne bebeklerinin gestasyonel yaşa göre daha büyük olduklarını, bu hastalarda miyokardiyal hipertrofi nedeniyle miyokard performans indekslerinin arttığını ileri sürmüşlerdir (83). Bizim alışmamızda da pulmoner ve aortik maksimum velositelerin, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek saptanması, istatistiksel önemi olmasa da, kısalma fraksiyonunun hasta grubunda artmış olması bu hipotezi desteklemektedir. Ancak ejeksiyon fraksiyonunun kontrol grubuyla benzer olması, sistolik fonksiyon artışından çok, daha önce de değinildiği gibi sol ventrikülde global kalınlaşmayla değişen geometrinin ortaya çıkardığı bir

bulgu olduğunu düşündürmüştür. Ichizuka ve arkadaşlarını destekleyen, diyabetik anne bebeklerinde sağ ve sol ventriküle ait EF ve FS değerlerinin son trimesterde arttığını, bu değerlerinin normal ile supranormal arasında olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (180, 185, 196, 202 -204). Reller ve ark. göre ise kalp yetmezliği ile birlikte artmış miyokardiyal performans paradoksunun nedeni diyastolik disfonksiyon sonucu ortaya çıkan hipertrofidir (186).

Çalışmamızda tüm ölçümlerin aynı zaman aralığında ve aynı traselerde yapılamamış olması, özellikle pulse doppler ile ölçülen değerlerin, aynı hastada bile tekrarlayan ölçümlerde değişkenlik göstermesi çalışmamızın sınırlayıcı özelliklerinden biridir. Bu etkiyi azaltmak amaçlı çoğu hastada farklı ölçümlerin ortalama değerleri alınmış olsa da, gestasyonel yaşı çok küçük, çok büyük ve obez hastalarda istatistiksel analizleri etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma, ülkemizde daha önce bu kadar geniş kapsamlı fetal kardiyovasküler değerlendirme yapılmamış olan gestasyonel diyabetli hastaların kardiyak morfoloji, yapısal kalp defekti ve gestasyonel diyabetin, fetal kardiyak performansa etkisini araştıran kapsamlı bir çalışma olmuştur.

Ancak bulgularımızın daha geniş kohortlarda, maternal hiperglisemi düzeylerinin daha sıkı izlendiği, glisemik indekslerin süre bağımlı etkilerini de ortaya koyabilecek, yeni fetal ekokardiyografik değerlendirme yöntemlerini de içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gelişen teknolojiye paralel olarak, fetal gelişimi olumsuz etkileyen, doğumsal kalp hastalıklarının daha sık karşımıza çıkmasına yol açan faktörleri erken dönemde saptayabilmekteyiz. Fetal kalpte morfolojik ve fonksiyonel bozukluğa neden olan önemli risk faktörlerinden biri de gestasyonel diyabettir.

Bizde bu doğrultuda, gestasyonel diyabetin, fetal kardiyovasküler sistemde yol açtığı yapısal ve fonksiyonel bozuklukları araştırdık. Haziran 2008 – Ocak 2011 tarihleri arasında 17 – 37 haftalık, 146 gebeye (56'sı gestasyonel diyabetli, 90'ı kontrol) ayrıntılı fetal ekokardiyografi uyguladık.

Çalışmamızda toplam 14 (%9,5) olguda fetal kardiyak anomali tespit ettik. GDM'li anne fetüslerinde yapısal kalp defekti oranı %8,9, kontrol grubundaki olgularda %10 olarak bulunmuş, iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu yüksek oranlar, hastanemizin üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir kurum olması nedeniyle, olguların seçilerek gönderilmesinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Olgularımızın %32,2'sinin (n=47) obez olduğu, obezitenin kontrol grubunda %4,7, GDM'li grupta %71,4 olduğu belirlenmiştir. Obez olan hastaların %27,3'ünde GDM olduğu sonucuna varılmıştır. Obezite ile GDM arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0,003).

GDM'li olgularda, sistolde IVS ve LVP kalınlığı, aortik ve pulmoner tepe sistolik akım hızlarında istatistiksel anlamlı artmış görülmüştür. EF, hasta ve kontrol grubunda benzer, FS artmış saptanmıştır, fark istatistiksel önem arz etmemiştir. Bu bulgular, ventriküllerde global bir geometrik kasılma bozukluğunu, ventrikülün kalp bazaline doğru kasılarak, kısalma fraksiyonunu arttırdığını ve bu durumun eşlik ettiği fonksiyonel değişikliği düşündürmüştür.

Her iki grupta diyastolik disfonksiyon olduğu, arada istatistiksel fark olmadığı, daha önce yapılmış çalışmalarla paralellik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

GDM'li hastaların %23,2'sinde HbA1c değerleri yüksek bulunmuş, ancak yapısal kalp hastalığı ya da kardiyak disfonksiyon ile korele olmadığı, sonuçların daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Bu çalışma, gestasyonel diyabetin, yapısal kalp anomalisi ve fetal kardiyak performansına etkisini araştıran vaka kontrollü, kesitsel bir çalışma olmuştur.

Bulgularımızın daha geniş kohortlarda, maternal hiperglisemi düzeylerinin daha sıkı izlendiği, glisemik indekslerin süre bağımlı etkilerini de ortaya koyabilecek, yeni fetal ekokardiyografik değerlendirme yöntemlerini de içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

Technological improvements provide us the ability of detecting factors influencing the fetal development, causing congenital heart diseases (CHD). Gestational diabetes mellitus (GDM) is an important factor, causing fetal cardiac morphological and functional deterioration.

In this respect, the aim of this study was to evaluate the effects of gestational diabetes on fetal cardiovascular system morphology and functions. From June 2008 to January 2011, 146 pregnant women (56 of them were diagnosed GDM and 90 were healthy) included the study and underwent to detailed fetal echocardiography. The gestational ages of mothers were between 17 and 37 weeks. The results were:

The number of fetuses with CHD were 14 (9,5%). Frequency was 10% in GDM group, and 8,9% in control group. The difference was not significant. The suggestion was, these high rates based on selected cases, sent to our hospital due to a tertiary health institution.

The number of obese pregnant women were 47 (32,2%). Obesity was determined 71.4% in the GDM group and 4.7% in control group. Obese patients with a 27.3% rate found to be of GDM. The association between obesity and GDM was considered statistically significant ($p=0.003$).

Left ventricular posterior wall and interventricular septal thickness in systole, the aortic and pulmonary peak systolic velocities were significantly higher in fetuses of diabetic mothers. EF values were similar in both groups, however FS was increased in GDM group, but the difference showed no statistical significance.

These findings suggest that, there may be a global geometric distortion in ventricular contraction. The ventricle contracts towards to the basal region of the heart, so increases fractional shortening and finally accompanies by functional changes.

There was diastolic dysfunction in both groups, which was statistically insignificant. The results were supporting previous studies.

Increased levels of HbA1c was found in 23,2 % of patients with GDM, however, no correlation was found with structural heart disease or cardiac dysfunction, with the similar results of previous studies.

Our study has been a case-controlled, cross-sectional study, investigating the effect of gestational diabetes on structural cardiac abnormalities and fetal cardiac performance.

Newer studies in larger cohorts need to support our results, including levels of maternal hyperglycemia monitored closely and time-dependent effects of the glycemic index, using new methods of assessment of fetal echocardiography.

KAYNAKLAR

1. BERNSTEIN D. Congenital heart disease. In: BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., JENSON H.B. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia PA: W.B. Saunders; 2007:1878 – 94
2. ANDERSON R.H. Structural and functional development. In: ANDERSON R.H. BAKER E.J., PENNY D.J, REDINGTON A.N., RIGBY M.L. , WERNOVSKY G. eds. Paediatric Cardiology. 3th ed. Philadelphia, USA . Churchill Livingstone Elsevier; 2009:35-90
3. SADLER T.W. Cardiovascular system. In: LANGMAN J. editor. Langman's medical embryology. 11th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2009:166 - 200.
4. ZAFFRAN S., KELLY R.G., MEILHAC S.M., et al: Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. Circ Res 2004; 95:261-268.
5. DAVIS C L. The kardiyak jelly of chick embryo. Anat Rec 1924;27: 201- 2
6. WENINK A C.G. Cardiovascular development In: YAGEL S., SILVERMAN N.H., GEMBRUCH U. eds. Fetal Cardiology Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases 2 nd Ed. New York, NY 10017, USA. Informa Healthcare; 2009: 1 - 9
7. GITTENBERGER-DE GROOT A.C., POELMANN R.E. Cardiac morphogenesis In: Yagel S., SILVERMAN N.H., GEMBRUCH U. eds. Fetal Cardiology Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases 2 nd Ed. New York, NY 10017, USA. Informa Healthcare; 2009: 9 – 17
8. COLVIN E.V. Cardiac Embryology. In: GARSON J.R., BRICKET J.T., MC NAMARA D.G., eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Vol 1. Philadelphia: Lea & Febiger 1990: 71 – 108

9. LAMERS W.H., WESSELS A., VERBEEK F.J., et al. New findings concerning ventricular septation in the human heart. Implications for maldevelopment. *Circulation* 1992; 86: 1194-1205.
10. McBRIDE R.E., MOORE G.W., HUTCHINS G.M. Development of the outflow tract and closure of the interventricular septum in the normal human heart. *Am J Anat* 1981; 100:309-331
11. NETTER F.H., VAN MIEROP L.H.S. Embryology. In: NETTER F.H., YONKMAN F.F., eds. *Heat*. Summit, NJ: Ciba Publications Department. 1969:112-130
12. MOORE K.L., PERSAUD T.V.N., TORCHIA M.G. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 8th Ed ISBN: 9781416037064. Philadelphia PA, USA. W.B. Saunders Elsevier; 2008; 285 – 336
13. FRIEDMAN WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15:87–111
14. SOLARO R.J. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System*. Oxford, UK, Oxford University Press, 2001.
15. HUMPHREYS J.E., CUMMINS P. Regulatory proteins of the myocardium: Atrial and ventricular tropomyosin and troponin-I in the developing and adult bovine and human heart. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16:643-657.
16. SCHNEIDER C., McCRINDLE B.W., CARVALHO J.S., et al: Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:599-605.
17. ESH-BRODER E., USHAKOV F.B., IMBAR T., YAGEL S. Application of free-hand three-dimensional echocardiography in the evaluation of fetal cardiac ejection fraction: A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:546-551.
18. MESSING B., COHEN S.M., VALSKY D.V., et al. Fetal cardiac ventricle volumetry in the second half of gestation assessed by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:142-151.

19. HECHER K., SNIJDERS R., CAMPBELL S., NICOLAIDES K.H. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:10-15
20. KISERUD T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84:139-147.
21. HOFSTAETTER C., HANSMANN M., EIK-NES S.H., et al: A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19:407-413
22. BONNIN P., FOURON J., TEYSSIER G., et al. Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation* 1993; 88:216-222.
23. SONESSON S.E., FOURON J.C. Doppler velocimetry of the aortic isthmus in human fetuses with abnormal velocity waveforms in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:107-111.
24. HECHER K., CAMPBELL S., DOYLE P., et al. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation: Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91:129-138.
25. BASCHAT A.A., COSMI., BILARDO C.M., et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109:253-261.
26. TANIGAKI S., MIYAKOSHI K., TANAKA M., et al. Pulmonary hypoplasia: Prediction with use of ratio of MR imaging-measured fetal lung volume to US-estimated fetal body weight. *Radiology* 2004; 232:767-772.
27. BASCHAT A.A., GEMBRUCH U., REISS I., et al: Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome: The 'heart-spahalka effect.'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:162-172.

28. GEMBRUCH U., SMRCEK J.M. The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:374-382.
29. HARADA K., RICE M.J., SHIOTA T., et al. Gestational age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol* 1997; 79:173-177.
30. VAN DER MOOREN K., BARENDREGT L.G., WLADIMIROFF J.W. Fetal atrioventricular and outflow tract flow velocity waveforms during the normal second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:668-674.
31. VAN SPLUNDER P., STIJNEN T., WLADIMIROFF J.W. Fetal atrioventricular flow-velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow-velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. *Circulation* 1996;94:1372-1378
32. HERNANDEZ-ANDRADE E., LOPEZ-TENORIO J., FIGUEROA-DIESEL H., et al: A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 6:227-232.
33. HENEIN M., LINDQVIST P., FRANCIS D., et al. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: A cross-sectional study of healthy hearts (the Umea General Population Heart Study). *Eur Heart J* 2002; 23:162-171.
34. GARDINER H.M., PASQUINI L., WOLFENDEN J., et al. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol* 2006; 113:39-47.
35. CHAN L.Y., FOK W.Y., WONG J.T., et al. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and

- diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J* 2005; 150:750-755.
36. NII M., ROMAN K.S., KINGDOM J., et al. Assessment of the evolution of normal fetal diastolic function during mid and late gestation by spectral Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1431-1437.
 37. LARSEN L.U., PETERSEN O.B., NORRILD K., et al. Strain rate derived from color Doppler myocardial imaging for assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:210-213.
 38. KISERUD T., SAITO T., OZAKI T., et al: Validation of diameter measurements by ultrasound: Intraobserver and interobserver variations assessed in vitro and in fetal sheep. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:52-57.
 39. YAGEL S., COHEN S.M., SHAPIRO I., VALSKY D.V. 3D and 4D ultrasound in fetal cardiac scanning: A new look at the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:81-95.
 40. MORI A., TRUDINGER B., MORI R., et al. The fetal central venous pressure waveform in normal pregnancy and in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:51-57.
 41. MARTYN C.N., GREENWALD S.E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350:953-955.
 42. LEHMANN E.D., RILEY W.A., CLARKSON P., GOSLING R.G. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350:SI14-SI19.
 43. FERENCZ C., RUBIN J.D., LOFFREDO C.A., MAGEE C.A. Epidemiology of Congenital Heart Disease: The Baltimore–Washington Infant Study: 1981–1989, Vol 4. Mount Kisco, NY, Futura, 1993.
 44. MC CRINDLE B.W. Prevalence of Congenital Cardiac Disease. In: ANDERSON R.H. BAKER E.J., PENNY D.J., REDINGTON A.N.,

- RIGBY M.L., WERNOVSKY G. eds. Paediatric Cardiology. 3th ed. Philadelphia, USA. Churchill Livingstone Elsevier; 2009:143 - 159
45. JENKINS K.J., CORREA A., FEINSTEIN J.A., et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge—a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:2995–3014.
 46. PONT S.J., ROBBINS J.M., BIRD T.M., et al. Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *Am J Med Genet* 2006; 140:1749-1756.
 47. TENNSTEDT C., CHAOUI R., KORNER H., DIETEL M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: Results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999; 82:34-39.
 48. FREEMAN S.B., TAFT L.F., DOOLEY K.J., et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80:213-217.
 49. ALBERMAN E, MUTTON D, IDE R, et al. Down's syndrome births and pregnancy terminations in 1989 to 1993: Preliminary findings. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:445-447.
 50. BOTTO L.D., MAY K., FERNHOFF P.M., et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: Phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112:101-107.
 51. GILL H.K., SPLITT M., SHARLAND G., SIMPSON J.M. Patterns of recurrence of congenital heart disease: An analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:923-929
 52. MITCHELL S.C., KORONES S.B., BERENDES H.W. Congenital heart disease in 56,109 births: Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43:323-332.
 53. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1980; 65:375-461.

54. CARLGREN L.E., ERICSON A., KALLEN B. Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 1987; 8:247-256.
55. HOFFMAN J.I., KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900
56. BRUNEAU B.G., BURN J., SRIVASTAVA D. Aetiology of Congenital Cardiac Disease In: ANDERSON R.H BAKER E.J., PENNY D.J., REDINGTON A.N., RIGBY M.L. , WERNOVSKY G. eds. *Paediatric Cardiology*. 3th ed. Philadelphia, USA .Churchill Livingstone Elsevier; 2009:160 - 171
57. FERENCZ C., LOFFREDO C.A., CORREA-VILLASENOR A., WILSON P.D. Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study (1981–1989), Vol 5. Armonk, NY, Futura, 1997.
58. CRIFE L., ANDELFINGER G., MARTIN L.J., et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:138-143.
59. WALDO K.L., KUMISKI D.H., WALLIS K.T., et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development* 2001; 128:3179-3188.
60. CAI C.L., LIANG X., SHI Y., et al. *Isl1* identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell* 2003; 5:877-889.
61. HU T., YAMAGISHI H., MAEDA J., et al. *Tbx1* regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors. *Development* 2004; 131:5491-5502.
62. BODMER R. The gene *tinman* is required for specification of the heart and visceral muscles in *Drosophila*. *Development* 1993; 118:719-729
63. MOLKENTIN J.D., LIN Q., DUNCAN S.A., OLSON E.N. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev* 1997; 11:1061-1072.

64. WARKANY J., PASSARGE E., SMITH L.B. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* 1966; 112:502-517.
65. HOFFMANN J.I.E., CHRISTIANSON R. Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with long term follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42:640-7
66. FERENCZ C., RUBIN J.D., MCCARTER R.J. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore – Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-6
67. SZWAST A.L., RYCHIK J. Fetal Echocardiography In: Anderson R H Baker E J, Penny D J, Redington A N, Rigby M L , Wernovsky G. eds. *Paediatric Cardiology*. 3th ed. Philadelphia, USA .Churchill Livingstone Elsevier; 2009:172 – 180
68. GARNE E., STOLL C., CLEMENTI M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: Experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:386-391.
69. JAEGGI E.T., SHOLLER G.F., JONES O.D., COOPER S.G. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: A population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:380-385.
70. STRAUSS A., TOTTH B., SCHWAB B., et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and neonatal outcome: A six years experience. *Eur J Med Res* 2001; 6:66-70.
71. BULL C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. British Paediatric Cardiac Association. *Lancet* 1999; 354:1242-1247.
72. TODROS T., FAGGIANO F., CHIAPPA E., et al. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. Gruppo Piemontese for Prenatal Screening of Congenital Heart Disease. *Prenat Diagn* 1997; 17:901-906.
73. SIMPSOM J.M., JONES A., CALLAGHAN N., SHARLAND G.K. Accuracy and limitations of transabdominal fetal echocardiography at 12–15

- weeks of gestation in a population at high risk for congenital heart disease. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1492-1497.
74. VERHEIJEN P.M., LISOWSKI L.A., STOUTENBEEK P., HITCHCOCK J.F., BENNINK G.B., et al. Lactoacidosis in the neonate is minimized by prenatal detection of congenital heart disease. *Ultrasound Obstetric Gynecol.* 2002; 19: 552-5
 75. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları, HÜNEE, 1988
 76. DROSE J.A. Scanning: Indications and Technique. In: Drose JA (Ed) *Fetal Echocardiography First Ed* W. B. Saunders Company ; 1998; p: 15-57
 77. YAGEL S., SILVERMAN N.H., GEMBRUCH U. *Fetal Cardiology embriology, genetics, physiology, echocardiographic evaluations Diagnosis and Perinatal Management of CardiacDiseases* Taylor and Francis 2005. fetal circulation Abraham M Rudolph p:107-120
 78. YAGEL S., SILVERMAN N.H., GEMBRUCH U. *Fetal Cardiology embriology, genetics, physiology, echocardiographic evaluations Diagnosis and Perinatal Management of CardiacDiseases* Development of fetal cardiac and extracardiac Doppler flows in early gestation.2005. p:121-140
 79. HECKER K., CAMPBELL S., DOYLE P., HARRINGTON K., NICOLOIDES K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995;91:129-138
 80. KENNY J. F., PLAPPERT T., DOUBILET P., SALTZMAN D. H., CARTIER M, et al. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1986;6:1208-1216
 81. DE VORE G.R. Assesing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonat Med* 2005;10:515-41.
 82. TEI C., LING L., HODGE D., BAILEY K., OK J., et al. New indeks of combined systolic and diastolic myokardial performance:a simple and

- reproducible measure of cardiac function –a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol* 1995;26:357-366
83. ICHIZUKA K., MATSUOKA R., HASEGAME J., SHIRATO N., JIMBO M, et al. Tei indeks for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Human Development* 2005.81,273-279.
 84. FIGUEROA-DIESEL H., SILVA M.C, ILLANES S., KOTTMANN C., BULL E., et al. Evaluation of the modified myocardial performance indeks in pregnancies complicated with gestational and pre-gestational diabetes. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecol (17th world Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ISUOG Book of Abstracts)* 2007 30;4:524
 85. HERNANDEZ-ANDRADE E., LOPEZ-TENORIO J., FIGUEROO-DIESEL O.H., SANIN-BLAIR J, CARRERAS E., et al. A modified myocardial performance (Tei) indeks based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:227-232
 86. FRIEDBERG M.K., SILVERMAN N.H. Changing indications for fetal echocardiography in a University Center population. *Prenat Diagn* 2004; 24:781-786.
 87. HANSEN M., KURINCZUK J., BOWER C., WEBB S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346:725-730.
 88. BERNING R.A., SILVERMAN N.H., VILLEGAS M., et al. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum in utero heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:481-486.
 89. MAKIKALLIO K., MCELHINNEY D.B., LEVINE J.C., et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: Patient selection for fetal intervention. *Circulation* 2006; 113:1401-1405.
 90. DONOFRIO M.T., BREMER Y.A., SCHIEKEN R.M., et al. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital

- heart disease: The brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 2003; 24:436-443.
91. ARDUINI D., RIZZO G.. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: A cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18:165-172.
 92. HORNBERGER L.K., SANDERS S.P., REIN A.J., et al. Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester fetus: A longitudinal study. *Circulation* 1995; 92:1531-1538.
 93. HORNBERGER L.K., SANDERS S.P., SAHN D.J., et al. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:739-745.
 94. HORNBERGER L.K., SAHN D.J., KLEINMAN C.S., et al. Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: Diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:167-173.
 95. KAWATAKI M. Ethical issues and decision-making in fetal cardiology. *Pediatr Int* 1999;41:733-6
 96. Practice Guideline for the Performance of Fetal Echocardiography. AIUM PRACTICE GUIDELINES—Fetal Echocardiography. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), American College of Radiology (ACR), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), and Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) February 5, 2010. www.aium.org.
 97. METZGER B.E., BUCHANAN T.A., COUSTAN D.R., et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S251–60.
 98. HEDLEY A.A., OGDEN C.L., JOHNSON C.L., et al. Prevalence of overweight and obesity among U.S. children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004;291:2847–50.
 99. TUROK D.K., RATCLIFFE S.D., BAXLEY A.G. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68: 1769–72.

100. MARQUETTE G.P., KLEIN V.R., NIEBYL J.R. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2: 7–9.
101. KUHL C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:B19–26.
102. PHELPS R.L., METZGER B.E., FREINKEL N. Carbohydrate metabolism in pregnancy XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:730–6.
103. BUTTE N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256S–61S.
104. SORENSON R.L., BRELJE T.C. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: betacell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* 1997;29(6):301–7.
105. CATALANO P.M., TYZBIR E.D., ROMAN N.M., et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667–72.
106. SIVAN E., CHEN X., HOMKO C.J. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20:1470–5.
107. BUCHANAN T.A., METZGER B.E., FRIENKEL N., et al. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008–14.
108. DAMM P., HANDBER A., KUHL C. Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993;82:251–9.
109. SHAO J., CATALANO P.M., YAMASHITA H., et al. Impaired insulin receptor tyrosine kinase activity and over expression of PC-1 in

- skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 2000;49:603–10.
110. FRIEDMAN J.E., ICHIZUKA T., HUSTON L., et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine kinase phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:1807–14.
 111. OKUNO S., AKAZAWA S., YASUHI I. Decreased expression of GLUT4 glucose transporter protein in adipose tissue during pregnancy. *Horm Metab Res* 1995; 27:231–4.
 112. KIRWAN J.P., HAUGUEL-DE MOUSON S., LEPERCQ J. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207–13.
 113. HIGHMAN T.J., FRIEDMAN J.E., HUSTON L.P., et al. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;178:1010–5.
 114. HENSON M.C., SWAN K.F., O'NEAL J.S. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Obstet Gynecol* 1998;92:1020–8.
 115. DEVLIEGER R., CASTEELS K., VAN ASSCHE F.A. Reduced adaptation of the pancreatic B cells during pregnancy is the major causal factor for gestational diabetes: current knowledge and metabolic effects on the offspring. *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:1266–70.
 116. CROWTHER C.A., HILLER J.E., MOSS J.R., et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477–86.
 117. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N ENGL J MED* 2008;358:1991–2.
 118. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy

- Outcome (HAPO)Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453–9.
119. LANDON M.B., SPONG C.Y., THOM E., et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–48.
 120. ACOG Practice Bulletin No. 30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525–38.
 121. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:S88–90.
 122. GABRIELLA P., TARA D. B. Update on Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; (37): 255–267
 123. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
 124. CARPENTER M.R., COUSTAN D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–73.
 125. SETJI T.L., BROWN A.J., FEINGLOS M.N. Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Diab Vol* 2005;23(1):17 – 24.
 126. REECE E.A., LAGUIZAMON G., WIZNITZER A. Gestational diabetes: the need for common ground. *Lancet* 2009;373:1789–97.
 127. TORLONI M.R., BETRAN A.P., HORTA B.L., et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194–203.
 128. CHU S., KIM S.Y., LAU J. Re: prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10: 489–90.
 129. CATALANO P.M., PRESLEY M.S., MINIUM J., et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 2009;32:1076–80.
 130. NAYLOR C.D., SERMER M., CHEN E., SYKORA K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style? *JAMA* 1996;275: 1165–70.

131. OGATA E.S. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 1995;3: 652–7.
132. O'SULLIVAN J.B., CHARLES D., MAHAN C.M., DANDROW R.V. Gestational diabetes and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116: 901–4.
133. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and ecommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003;26:S51–61.
134. RIZZO T., METZGER B.E., BURNS W.J., BURNS K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325: 911–6.
135. American Diabetes Association. Position statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29 (Suppl.) (2006).
136. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 103–5.
137. LANGER O., LEVY J., BRUSTMAN L., ANYAEGBUNAM A., MERKATZ R., DIVON M. Glycaemic control in gestational diabetes mellitus how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 646–53.
138. HOFFMAN J.I., KAPLAN S.: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900.
139. MARELLI A.J., MACKIE A.S., IONESCU-ITTU R., et al: Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115:163-172
140. BRENNAN P., YOUNG I.D.: Congenital heart malformations: Aetiology and associations. *Semin Neonatol* 2001;6:17-25
141. JACOBS J.P. Software development, nomenclature schemes, and mapping strategies for an international pediatric cardiac surgery database system. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002; 5:153-162.
142. JACOBS J.P., MAVROUDIS C., JACOBS M.L., et al. Nomenclature and database—the past, the present, and the future: A primer for the congenital heart surgeon. *Pediatr Cardiol* 2007; 28:105-115.

143. BONNET D., COLTRI A., BUTERA G., FERMONT L., LE BIDOIS J., et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916-8
144. CHANG A.C., HUHTA J.C., YOON G.Y., WOOD D.C., TULZER G., et al. Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 841-8
145. SATOMI G., YASUKOCHI S., SHIMIZU T., TAKIGIKU K., ISHII T. Has fetal echocardiography improved the prognosis of congenital heart disease? Comparison of patients with hypoplastic left heart syndrome with and without prenatal diagnosis. *Pediatr Int* 1999 ;41:28-32
146. COPEL J.A., TAN A.S., KLEINMAN C.S. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 ;10:237-41
147. CRANE J.P., LEFEVRE M.L., WINBORN R.C., EVANS J.K., EWIGMAN B.G., et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:392-9.
148. WIGTON T.R., SABBAGHA R.E., TAMURA R.K., et al: Sonographic diagnosis of congenital heart disease: Comparison between the four-chamber view and multiple cardiac views. *Obstet Gynecol* 1993; 82:219-224.
149. EWIGMAN B.G., CRANE J.P., FRIGOLETTO F.I., LEFEVRE ML. BAIN RP, et al. Effect of prenatal ultrasound screening on peri-natal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:821-7.
150. COOPER M.J., ENDERLEIN M.A., DYSON D.C., et al. Fetal echocardiography: Retrospective review of clinical experience and on evaluation of indications. *ObGynecol* 1995;86(4):577 – 82.
151. OZKUTLU S., AKCA T., KAFALI G., BEKSAC S. The results of fetal echocardiography in a tertiary center and comparison of low- and high-risk pregnancies for fetal congenital heart defects - Original Investigation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 263-9

152. COPEL J.A., PILU G., GREEN J., HOBBS J.C., KLEINMAN C.S. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:648-55.
153. NELSON N.L., FILLY R.A., GOLDSTEIN R.B., CALLEN P.W. The AIUM/ACR antepartum obstetrical sonographic guidelines: expectations. *Journal of the American Society of Echocardiography* Volume 17 Number 7 Pediatric Council of the American Society of Echocardiography for detection of anomalies. *J Ultrasound Med* 1993;4: 186-96.
154. QUINONES M.A., DOUGLAS P.S., FOSTER E., GORCSAN J., LEWIS J.F., PEARLMAN A.S., et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine task force on clinical competence (committee on echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 687-708.
155. CARVALHO J.S., MAVRIDES E., SHINEBOURNE E.A., CAMPBELL S., THILAGANATHAN B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002;88:387-91.
156. BUSKENS E., GROBBEE D.E., FROHN-MULDER I.M.E., STEWART P.A., JUTTMANN R.E., et al. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996;94:67-72.
157. STUMPFLIEN I., STUMPFLIEN A., WIMMER M., BERNASCHEK G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996;348:854-7.
158. RYCHIK J., AYRES N., CUNEO B., GOTTEINER N., HORNBERGER L., et al. American Society of Echocardiography Guidelines and

- Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. J Am Soc Echocardiogr 2004;17: 803-10
159. TEI C., DUJARDIN K., HODGE D., KYLE R., TAJIK A., SEWARD J. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. J. Am. Coll Cardiol 1996;28: 658-664.
 160. CHANTHASENANONT A., SOMPRASIT C., PONGROJPAW D. Nomograms of the Fetal Heart between 16 and 39 Weeks of Gestation. J Med Assoc Thai 2008; 91 (12): 1774-8
 161. MARTIN G., SUTTON J., PLAPPERT T., RAHMOUNI H. Assessment of left ventricular systolic function by echocardiography. Ultrasound Clin 2009;4:167–18
 162. KENNY J. F., PLAPPERT T., DOUBILET P., SALTZMAN D. H., CARTIER M., et al. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. Circulation 1986;6: 1208-1216
 163. ACHARYA G., PAVLOVIC M., EWING L., NOLLMANN D., LESHKO J. Comparison between pulsed-wave Doppler- and tissue Doppler-derived Tei indices in fetuses with and without congenital heart disease Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 406–411
 164. YAZICIOĞLU HF. Fetal ekokardiografi: Prenatal tanı perspektifinden değerlendirme Perinatoloji Derg 2002;10: 308-23
 165. WALTHER F.J., SIASSI B., WU P.Y.K. Echocardiography measurement of left ventricular stroke volume in newborn infants: a correlative study with pulse Doppler and M-mode echocardiography J Clin Ultraso und 1986;14: 37-41
 166. BAKİLER A.R. Fetal Ekokardiyografı, Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir, 1994.
 167. SAHN D.J., LANGE L.W., ALLEN H.D., GOLDBERG S.J., ANDERSON C., et al. Qualitative Real time cross-sectional

- echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. *Circulation* 1980;62:588-92
168. PAÇ F. A., SÖNMEZ A. S., YOLOĞLU S. Gelişen fetusta kardiyak hemodinamik değişikliklerin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi. *Perinatoloji Derg* 1996;4(3):159-62
 169. EIDEM B.W., EDWARD J.M., CETTA F. Quantitative assesment of fetal ventricular function; establishing normal values of the myocardial performans index in the fetus. *Echocardiography* 2001;18:9-13.
 170. ALLAN L.D., JOSEPH M.C., BOYD E.G., CAMPBELL S., TYNAN M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J* 1982; 47: 573-83.
 171. DEVORE G.R., DONNERSTEIN R.L., KLEINMAN C.S., PLATT L.D.,HOBBS J.C. Fetal echocardiography. I. Normal anatomy as determined by real-time - directed M mode ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:249-60.
 172. SHARLAND G.K., ALLAN L.D. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2: 175-81.
 173. TA-SHMA A., PERLES Z., GAVRI S., GOLENDER J., TARSHANSKY S., et al. Analysis of segmental and global function of the fetal heart using novel automatic functional imaging. *J Am Soc Echocardiogr* (2008) 21: 146-50
 174. HERNANDEZ-ANDRADE E., FÍGUEROA-DIESEL H., KOTTMAN C., ILANES S., ARRAZTOA J., et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29: 321-325
 175. ZIELINSKY P., NICOLOSO L.H, FIRPO C., MARCANTONIO S., SCHEID M., et al. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res*, January 2004, Volume 37(1) 31-36

176. VAN MIEGHEM T., GUCCIARDO L., LEWI P., LEWI L., VAN SCHOUBROECK D., et al. Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 58–63
177. WONG M.L., WONG W.H., CHEUNG Y.F. Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29((4):395–400
178. PRIDJIAN G., BENJAMIN T. D. Update on Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:255-67
179. FLORES J. G., JANEZ M., GONZALEZ M. C. , MARTINEZ N. , ESPADA M. , et al. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Europ J Obstet & Gynecol and Repr Biol* 2011;154:24–26
180. GANDHI J. A., ZHANG X. Y., MAIDMAN J .E., Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4), 1132-36
181. MENZES H. S., BARRA M., BELLO A. R., MARTINS C. B., ZIELINSKY P. Fetal myocardial hypertrophu in an experimental model of gestational diabetes. *Cardiol Toung* 2001;11:609-13
182. SEKHAVAT S., KISHORE N., LEVINE J .C. Screening fetal echocardiography in diabetic mothers with normal findings on detailed anatomic survey. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:148-82
183. RUSSEL E N., FOLEY M., KINSLEY B. T., FIRTH R. G., COFFEY M., et al. Effect of gestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:312e1 -312e7
184. MACE S., HIRSCHFIELD S.S., RIGGS T., FANAROFF A.A., MERKATZ I.R. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 95: 1013–1019.
185. GUTGESELL H.P., SPEER M.E., ROSENBERG H.S. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980; 61: 441–450.

186. RELLER M.D., KAPLAN S. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers: an update. *Am J Perinatol* 1988; 5:353–358.
187. COOPER M.J, ENDERLEIN M.A., TARNOFF H., ROGE C.L. Asymmetric septal hypertrophy in infants of diabetic mothers. Fetal echocardiography and the impact of maternal diabetic control. *Am J Dis Child* 1992; 146: 226–229.
188. RIZZO G., ARDUINI D., CAPPONI A., ROMANINI C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1775–1781.
189. SNIDER A.R., SERWER G.A., GERSONY R.A. Echocardiography in Pediatric Heart Disease. Mosby Year Book. Com 1st ed. St. Louis Mo 64-72, 1990.
190. RIZZO G., ARDUINI D., ROMANINI C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:837–843.
191. RIZZO G., ARDUINI D., ROMANINI C. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 369–376
192. SOLOMON C. G., GRAVES S.W. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994;23: 717-21
193. VAMBERGUE A., NUTTENS M.C., GOEUSSE P., et al: Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *European J of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002;102: 31-35
194. YOGEV Y., XENAKIS E.M., LANGER O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1655-60
195. WEBER H.S., COPEL J.A., REECE E.A., GREEN J., KLEINMAN C.S. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr* 1991; 118: 103–107.
196. HALLIDAY H.L. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly-controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1981; 56: 258–263.

197. WILLIAM N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy In: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. Danforth's obstetrics and gynecology. 7 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company: 343-350, 1997
198. SHEFFIELD J.S. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv; 6,6A, 1999
199. SIBAI B.M., CARITIS S., HAUTH J., et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 182:364, 2000
200. SHIELDS L.E., GAN E.A., MURPHY H.F., SAHN D.J., MOORE T.R. The prognostic value of hemoglobin A1c in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. Obstet Gynecol 1993;81: 954- 7.
201. JAEGGI E.T., FOURON J. C., PROULX F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 311–15
202. SCHMIDT M.R., SMERUP M., KRISTIANSEN S.B., BOTKER H.E., SCHMITZ O., et al. Maternal hyperglycemia improves fetal cardiac function during tachycardia-induced heart failure in pigs. Circulation 2004; 110:2627–2630.
203. SCHMIDT M.R., KRISTIANSEN S.B., WHITE P., SMERUP M., BOTKER H.E., et al. Glucose insulin infusion improves cardiac function during fetal tachycardia. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 445–452.
204. GUTGESELL H.P., MULLINS C.E., GILLETTE P.C., SPEER M., RUDOLPH A.J., et al. Transient hypertrophic subaortic stenosis in infants of diabetic mothers. J Pediatr 1976; 89: 120–125.