

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**

**DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDA**  
**RİSK FAKTÖRLERİ VE PRENATAL**  
**TANIDA DUYARLILIK**

**Dr.Fatih Binboğa**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. Rukiye Eker Ömeroğlu**

**İSTANBUL 2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Enstitü Müdürümüz *Sayın Prof.Dr. Rüveyde BUNDAK* ve Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof.Dr. Ömer DEVECİOĞLU* olmak üzere *tüm öğretim üyelerine,*

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana ışık tutan, olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında bana desteğini esirgemeyen *Sayın Prof.Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU'na,*

Çalışma grubundaki bebeklerin doğumundan itibaren tedavi ve izleminde büyük emeği geçen öğretim üyelerine, uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tezim için verilerin toparlanmasında yardımcı olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD olmak üzere tüm Çocuk Kardiyoloji çalışanlarına, yardımları için *Prof.Dr. Recep Has ve Uzm.Dr. İbrahim Kalelioğlu'na*

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,

Tanıştığımız ilk günden beri sevgiyle bakan gözleri ve bana olan inancı için eşim *Dr. Nihal BİNBOĞA'ya*

gönülden teşekkür ederim.

Dr. Fatih BİNBOĞA

Mayıs, 2011

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>VI</b>
<b>GRAFİKLER</b> .....	<b>IX</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>X</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>XII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XIV</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Doğumsal Kalp Hastalıkları .....	3
2.1.1 Kalbin Embriyolojik ve Fonksiyonel Gelişimi .....	3
2.1.2 Fetal ve Perinatal Dolaşım .....	4
2.1.3 Doğumdan Sonraki Değişiklikler .....	5
2.1.3.1 Pulmoner Vasküler Direnç .....	6
2.1.3.2 Duktus Arteriyozusun Kapanması .....	7
2.2 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Epidemiyolojisi .....	9
2.3 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Teşhis Yöntemleri .....	10
2.3.1 İki Boyutlu Ekokardiyografi .....	10
2.3.2 Doppler Ekokardiyografi .....	14
2.3.3 Renkli Akım Haritalama .....	15
2.3.4 Kontrast Ekokardiyografi .....	15
2.3.5 Transözofageal Ekokardiyografi.....	15
2.3.6 İnvasküler Ekokardiyografi .....	16
2.3.7 Fetal Ekokardiyografi .....	16
2.4 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Gelişimde Etkili Olan Faktörler.....	19
2.4.1 Multivitamin ve Folik Asit Kullanımı .....	20
2.4.2 Yardımcı Üreme Teknikleri .....	21
2.4.3 Maternal Hastalıklar .....	22
2.4.3.1 Maternal Fenilketonüri .....	22
2.4.3.2 Maternal Diyabet.....	22

2.4.3.3 Rubella, İnfluenza ve Ateşli Hastalıklar .....	22
2.4.3.4 Obezite .....	23
2.4.3.5 HIV Enfeksiyonu .....	24
2.4.3.6 Konnektif Doku Hastalığı .....	24
2.4.3.7 Epilepsi .....	24
2.4.3.8 Hemofili .....	24
2.4.4 Maternal İlaç Maruziyeti (Terapötik Amaçlı) .....	24
2.4.4.1 Talidomid .....	25
2.4.4.2 Vitamin A Türevleri .....	25
2.4.4.3 Antibiyotikler .....	26
2.4.4.4 Antiviral, Antiretroviral İlaçlar .....	26
2.4.4.5 Antifungal Tedaviler .....	27
2.4.4.6 Antikonvülzanlar .....	27
2.4.4.7 Lityum .....	27
2.4.4.2 Benzodiazepinler, Sedatif/Hipnotikler, Tranklizanlar .....	27
2.4.4.3 Sempatomimetikler .....	28
2.4.4.4 Kortikosteroidler .....	28
2.4.4.5 Folat Antagonistleri .....	28
2.4.4.6 Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar .....	28
2.4.4.7 Female Hormonlar .....	29
2.4.4.8 Narkotikler .....	29
2.4.4.9 Kemoterapi .....	30
2.4.4.10 Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri .....	30
2.4.5 Maternal Non-Terapötik İlaç Maruziyeti .....	30
2.4.5.1 Kafein .....	30
2.4.5.2 Alkol Kullanımı .....	31
2.4.5.3 Kokain ve Marihuana Kullanımı .....	32
2.4.5.4 Sigara İçiciliği .....	32
2.4.5.5 A vitamini .....	33
2.4.6 Maternal Çevresel Maruziyet .....	33
2.4.6.1 Organik Solventler .....	33
2.4.6.2 Herbisid, Pestisid ve Rodentisidler .....	34

2.4.6.3 Hava Kalitesi .....	34
2.4.6.4 Su Kirliliği .....	34
2.4.6.5 Su Klorinasyon Yan Ürünleri .....	34
2.4.6.6 Diğer Çevresel Etkenler .....	35
2.4.7 Maternal Demografik Özellikler .....	35
2.4.7.1 Yaş .....	35
2.4.7.2 Irk ve Etnisite .....	36
2.4.7.3 Üreme Problemleri .....	36
2.4.7.4 Maternal Stres .....	36
2.4.8 Paternal Faktörler .....	36
2.4.8.1 Paternal Yaş .....	37
2.4.8.2 Paternal Çevresel Maruziyet .....	37
2.5 Doğumsal Kalp Hastalıklarının Genetik Temeli .....	38
2.5.1 Genetik Testlerin Doğumsal Kalp Hastalıkları Tanısındaki Gelişimi .....	38
2.5.1.1 Kromozom Analizi .....	39
2.5.1.2 FISH Tekniği .....	40
2.5.1.3 DNA Mutasyon Analizi .....	41
2.5.2 Doğumsal Kalp Hastalıkları İle İlişkili Gen Defektleri .....	41
2.5.2.1 Di George Sendromu .....	41
2.5.2.2 Williams-Beuren Sendromu .....	43
2.5.2.3 Tek Gen Hastalıkları .....	43
2.5.2.3.1 Alagille Sendromu .....	43
2.5.2.3.2 Noonan Sendromu .....	45
2.5.2.3.3 Holt-Oram Sendromu .....	46
2.5.2.3.4 Sendromik Olmayan Tek Gen Hastalıkları .....	47
2.5.3 Doğumsal Kalp Hastalıkları İle İlişkili Major Kromozom Anomalileri .....	48
2.5.3.1 Trizomi 21 (Down Sendromu) .....	48
2.5.3.2 Trizomi 13 ve Trizomi 18 .....	49
2.5.3.3 Turner Sendromu .....	51
2.5.4 Doğumsal Kalp Hastalıklarında Genetik Çalışmaların Gelişimi .....	52
2.5.5 Genetik Danışmanlık .....	53
<b>3. BİREYLER ve YÖNTEM .....</b>	<b>58</b>

3.1 İstatistiksel Analiz .....	60
3.2 Etik Kurul Onayı .....	61
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>61</b>
4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri .....	61
4.2 Kromozom Analizi Sonuçları .....	64
4.3 Ek Doğumsal Bulgular .....	71
4.4 Yardımcı Üreme Tekniği ve Doğumsal Kalp Hastalıkları .....	75
4.5 Terminasyon Bilgileri .....	77
4.6 Gebelerin Yönlendirilme Nedenleri ve Risk Faktörleri.....	78
4.7 Ekokardiyografik Bulgular ve Duyarlılık Özgüllük Analizi .....	97
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>103</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>120</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>122</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>137</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>139</b>

## TABLULAR

Tablo 2.1 Majör DKH lezyonlarının rölatif sıklığı .....	10
Tablo 2.2 Ultrasonografik incelemede kalp taramasına temel yaklaşım.....	17
Tablo 2.3 FDA’ın ilaç sınıflandırması.. .....	25
Tablo 2.4 Bir kardeşte kardiyovasküler anomali olan bebekte rekürren riski .....	54
Tablo 2.5 Doğumsal kalp hastalığı olan bir ebeveynin çocuğuna etkisi .....	54
Tablo 2.6 Doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiş genler .....	55
Tablo 2.7 Doğumsal kalp hastalıklarının eşlik ettiği kromozomal sendromlar .....	56
Tablo 4.1.1 Çalışma grubundaki bebeklerin doğum tartılarının gestasyon haftasına göre durumu .....	61
Tablo 4.1.2 Fetal ekokardiyografilere postnatal ulaşılma durumları .....	62
Tablo 4.1.3 Postnatal bilgilerine ulaşılan fetuslarda fetal ekokardiyografi sonuçları .....	62
Tablo 4.1.4 Postnatal bilgilerine ulaşılan fetuslarda postnatal kardiyak anatomi bulguları ..	62
Tablo 4.1.5 Postnatal bilgilerine ulaşılamayan fetuslarda fetal ekokardiyografi bulguları.....	63
Tablo 4.1.6 Başvuran gebelerin gebelik edinme şekilleri .....	63
Tablo 4.1.7 Fetus sayıları .....	63
Tablo 4.1.8 Doğumların gerçekleştiği hastane.....	63
Tablo 4.2.1 Antenatal dönemde kromozom analizi durumu .....	64
Tablo 4.2.2 Tanımlanan kromozom analizi ve sendromlar.....	64
Tablo 4.2.3 Trizomi 21 ve Trizomi 18’de kardiyak defektler .....	66
Tablo 4.2.4 Trizomi 13 ve Turner sendromunda kardiyak defektler .....	67
Tablo 4.2.5 Kromozom anomalisi tespit edilen vakaların sonuçları.....	67
Tablo 4.2.6 Fetuslarında kromozom anomalisi tespit edilen gebelerin yaş ortalamaları .....	68
Tablo 4.2.7 Tek umbilikal arterlere rastlanan fetuslarda antenatal ve postnatal bulgular .....	69
Tablo 4.3.1 Ek doğumsal bulguların çalışma grubunda görülme sıklığı .....	71

Tablo 4.3.2 Fetusa ait kalp dışı ek doğumsal bulguların çeşitleri ve oranları .....	71
Tablo 4.3.3 Kraniyal anomalilerin çeşit ve sayıları .....	72
Tablo 4.3.4 Ürogenital sistem anomalilerinin çeşit ve sayıları .....	73
Tablo 4.3.5 Gastrointestinal sistem anomalilerinin çeşit ve sayıları .....	73
Tablo 4.3.6 Torakal anomalilerin çeşit ve sayıları .....	73
Tablo 4.3.7 Yüz bölgesine ait anomalilerin çeşit ve sayıları .....	74
Tablo 4.3.8 YÜT ve spontan gebelik yöntemleriyle oluşturulan fetusların kardiyak ve kardiyak olmayan anomalilerinin sıklığının antenatal ultrasonografi ile tespiti .....	74
Tablo 4.4.1 Fetal ekokardiyografi sonuçlarına göre YÜT ve spontan gebelikte tekiz ve çoğul gebeliklerde DKH sıklığı .....	75
Tablo 4.4.2 Postnatal ekokardiyografi sonuçlarına göre YÜT ve spontan gebelikte tekiz ve çoğul gebeliklerde DKH sıklığı.....	75
Tablo 4.4.3 YÜT ve spontan gebeliklerde DKH türlerinin sıklığı.....	76
Tablo 4.5.1 Terminasyon önerilme ve kabul edilme durumu .....	77
Tablo 4.5.2 Terminasyon kararı kabul edilmeyen fetusların doğum bilgisi .....	77
Tablo 4.5.3 Terminasyon işleminin uygulandığı merkez.....	77
Tablo 4.5.4 Gestasyon haftalarına göre terminasyon seçeneğinin kabul edilme oranları .....	77
Tablo 4.5.5 Terminasyon, doğum ve İUMF bilgileri.....	78
Tablo 4.6.1 Gebelerin merkezimize yönlendirilme nedenleri ve eşlik eden risk faktörleri ...	79
Tablo 4.6.2 Risk faktörlerinin patolojik sonuçlanma oranları .....	80
Tablo 4.6.3 Patolojik ultrasonografi bulgusuna eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları .....	81
Tablo 4.6.4 Patolojik ultrasonografi bulgusuna eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları.....	82
Tablo 4.6.5 Eşlik eden kalp dışı bulgulara ilişkin risk faktörleri ve sonuçları.....	82
Tablo 4.6.6 Eşlik eden kalp dışı bulgulara ilişkin risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları.....	83
Tablo 4.6.7 İleri anne yaşına eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları .....	84



## VIII

Tablo 4.6.8 İleri anne yaşına eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları .....	85
Tablo 4.6.9 İleri anne yaşında kromozom analizi sayıları ve sonuçları .....	85
Tablo 4.6.10 Kardeşte DKH öyküsüne eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları .....	86
Tablo 4.6.11 Kardeşte DKH öyküsüne eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları .....	87
Tablo 4.6.12 YÜT'e eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları .....	87
Tablo 4.6.13 YÜT'e eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları .....	88
Tablo 4.6.14 Akraba evliliğine eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları .....	88
Tablo 4.6.15 Akraba evliliğine eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları .....	89
Tablo 4.6.16 Küçük anne yaşına eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları.....	90
Tablo 4.6.17 Küçük anne yaşına eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları .....	90
Tablo 4.6.18 Maternal diyabete eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları .....	91
Tablo 4.6.19 Maternal diyabete eşlik eden risk faktörleri sayıları ile postnatal ekokardiyografi sonuçları .....	92
Tablo 4.7.1 Fetal ekokardiyografi sonucunda tanımlanmış olan defektler ve oranları.....	97
Tablo 4.7.2 Postnatal ekokardiyografi ve otopsi sonucunda tanımlanmış olan defektler ve oranları .....	98
Tablo 4.7.3 Merkezimizde yapılan fetal ekokardiyografinin duyarlılık ve özgüllük analizi .	100

**GRAFİKLER**

Grafik 1. Ek doğumsal bulgular.....	72
Grafik 2. Gebelerin refere edilme nedenleri.....	80
Grafik 3. Antenatal ve postnatal bulgular.....	102

**KISALTMALAR**

(alfabetik sıraya göre)

<b>ABD</b>	<b>: Amerika Birleşik Devletleri</b>
<b>AGA</b>	<b>: Avarage for Gestational Age</b>
<b>AK</b>	<b>: Aort Koarktasyonu</b>
<b>ARSA</b>	<b>: Aberran Sağ Subklaviyen Arter</b>
<b>AS</b>	<b>: Aort Stenozu</b>
<b>ASD</b>	<b>: Atriyal Septal Defekt</b>
<b>AVSD</b>	<b>: Atriyo Ventriküler Septal Defekt</b>
<b>BAT</b>	<b>: Büyük Arter Transpozisyonu</b>
<b>BWIS</b>	<b>: Baltimore Washington Infant Study</b>
<b>CMV</b>	<b>: Sitomegalovirüs</b>
<b>DKH</b>	<b>:Doğumsal Kalp Hastalığı</b>
<b>DNA</b>	<b>: Deoksiribonükleik Asit</b>
<b>DORV</b>	<b>:Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül</b>
<b>DSÖ</b>	<b>: Dünya Sağlık Örgütü</b>
<b>FISH</b>	<b>: Floresan İnsitu Hibridizasyon</b>
<b>FT</b>	<b>: Fallot Tetralojisi</b>
<b>ICSI</b>	<b>: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu</b>
<b>ISUOG</b>	<b>: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</b>
<b>İUMF</b>	<b>: İnutero Mort Fetalis</b>
<b>IVF</b>	<b>: İn Vitro Fertilizasyon</b>
<b>İVK</b>	<b>: İnferior Vena Kava</b>

<b>KKY</b>	<b>: Konjestif Kalp Yetmezliği</b>
<b>LGA</b>	<b>: Large for Gestational Age</b>
<b>LV</b>	<b>: Sol Ventrikül</b>
<b>MAPCA</b>	<b>:Major Aorta Pulmoner Kollateral Arter</b>
<b>NKD</b>	<b>: Negatif Kestirim Değeri</b>
<b>OMİM</b>	<b>: Online Mendelian Inheritance in Man</b>
<b>PA</b>	<b>:Pulmoner Arter</b>
<b>PGE<sub>1</sub></b>	<b>: Prostaglandin E 1</b>
<b>PGE<sub>2</sub></b>	<b>: Prostaglandin E 2</b>
<b>PDA</b>	<b>: Patent Duktus Arteriyozus</b>
<b>PKD</b>	<b>: Pozitif Kestirim Değeri</b>
<b>PLVCS</b>	<b>: Persistan Sol Süperior Vena Cava</b>
<b>PO<sub>2</sub></b>	<b>: Parsiyel Oksijen Basıncı</b>
<b>PPS</b>	<b>: Periferik Pulmoner Stenoz</b>
<b>PPVDA</b>	<b>: Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi</b>
<b>PS</b>	<b>: Pulmoner Stenoz</b>
<b>RV</b>	<b>: Sağ Ventrikül</b>
<b>SGA</b>	<b>: Small for Gestational Age</b>
<b>SVK</b>	<b>: Superior Vena Kava</b>
<b>TPVDA</b>	<b>: Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi</b>
<b>TS</b>	<b>: Triküspit Stenoza</b>
<b>VSD</b>	<b>: Ventriküler Septal Defekt</b>
<b>YÜT</b>	<b>: Yardımcı Üreme Tekniği</b>

## ÖZET

### DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE PRENATAL TANIDA DUYARLILIK

**AMAÇ:** Doğumsal kalp hastalıklarının prenatal tanısı için merkezimize yönlendirilen gebelerin risk faktörlerini tanımlamak, prenatal ve postnatal ekokardiyografi sonuçlarını ve fetal ekokardiyografi yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünü retrospektif olarak incelemek.

**YÖNTEM:** Prenatal Tanı Merkezi'ne 2007-2010 yılları arasında yönlendirilip fetal ekokardiyografi konseyine çıkartılan gebeler ve fetusları / bebekleri çalışma grubunu oluşturdu. Vakaların maternal faktörleri, öz ve soy geçmişleri, başvuru haftaları, ultrasonografik bulguları, yapılan girişimler, kromozom analizi sonuçları, terminasyon ve doğum bilgileri, postnatal ekokardiyografi ve otopsi bulgularına ait veriler hastane veritabanı dosya bilgilerinden ve ebevyenlerinden alındı. Çalışma grubunda merkezimize gönderilme nedenlerine göre 12 risk faktörü içinde tanımlandı. Antenatal ve postnatal veriler karşılaştırılarak duyarlılık özgüllük analizi yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen yüksek riskli 743 fetal ekokardiyografinin 471'inde (%79.2) yapısal kalp defekti saptandı. Gebelerin ortalama yaşı  $26.7 \pm 5.7$ , fetal ekokardiyografinin gerçekleştirildiği gestasyon yaşı  $26.45 \pm 5.2$  aralığındaydı. En sık patolojilerin ventriküler septal defekt (%22.2) ve atriyoventriküler septal defekt (%11.7) olduğu görüldü. Fetal ekokardiyografisi yapılmış 305 fetusa (%41) kromozom analizi için girişim yapıldı. Tetkiklerden 65'i patolojik sonuçlandı. En sık patoloji Trizomi 21 (28/65) oldu. Fetusların 188'inde (%25.3) kalp dışı ek anomaliye rastlandı. İncelenen 271 vakaya terminasyon önerildi, terminasyonun en çok 14-21. gestasyon haftaları arasında kabul edildiği, tüm önerilen vakalarda kabul edilme oranı %51 olduğu görüldü. İntrauterin kaybedilen vakaların %34.8'inin daha önceden terminasyon kararı verilen fetuslar olduğu görüldü. Bebekler ortalama  $38.1 \pm 2.9$  gestasyon haftasında doğdu, doğum tartıları  $3006 \pm 720.4$  g olarak görüldü. Merkezimize en çok yönlendirme sebebi rutin obstetrik taramada rastlanan kalbe ait patolojik ultrasonografi görüntüsü oldu (%61.5). Fetal ekokardiyografik incelemenin duyarlılığı %83, özgüllüğü %77 olarak bulundu.

**YORUM:** Çalışmamızda yakalanan vakaların çok büyük kısmını rutin tarama sırasında bulunarak yönlendirilen olgular olduğu, birçoğunda da bilinen risk faktörlerinin olmadığı görülmüştür. Özellikle 2. trimester ultrasonografisi sırasında fetal kardiyak anatominin değerlendirilmesi ile fetal kardiyak anomalilerin büyük bir bölümü saptanabilir. Doğumsal kalp hastalıklarının gelişiminde halen bilmediğimiz faktörlerin varlığı açıkça görülmekte ve araştırmacılara uçsuz bucaksız bir araştırma alanı sağlamaktadır. Bu nedenle düşük riskli toplumu taramayan bir yöntem geliştirilmediği takdirde dünyaya gelen vakaların birçoğunun prenatal tanısı mümkün olmayacaktır. Ülkemizde de değiştirilebilir ve kalıcı risk faktörleri üzerinde prospektif yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler :** Fetal ekokardiyografi, doğumsal kalp hastalığı, risk faktörleri

## **ABSTRACT**

### **RISK FACTORS IN CONGENITAL HEART DISEASES AND SENSITIVITY OF PRENATAL DIAGNOSIS**

**OBJECTIVE:** Our aim was to define the risk factors in pregnancies referred to our center for prenatal diagnosis of congenital heart diseases, as well as to retrospectively examine the results of prenatal and postnatal echocardiography and the sensitivity and specificity of the fetal echocardiography method.

**METHODS:** The study group included pregnancies and fetuses/infants who were referred to the Prenatal Diagnosis Center and underwent prenatal fetal echocardiography between 2007 and 2010. Maternal factors, patient and family histories, gestational age at referral, ultrasound findings, invasive tests, chromosome analysis results, information regarding terminations and births, postnatal echocardiography and autopsy results were obtained from the patient files in the hospital database and the parents. Twelve risk factors were defined according to reason for admission. Sensitivity and specificity analysis was done by comparing the antenatal and postnatal data.

**RESULTS:** Out of the 743 high-risk fetal echocardiographies included in the study, structural heart defects were found in 471 (79,2%) The average age of the mothers was  $26.7\pm 5.7$ , while the average gestational age at fetal echocardiography  $26.45\pm 5.2$ . The most frequently seen pathologies were ventricular septal defects (22.2%) and atrioventricular septal defects (11.7%). Chromosome analysis was done in 305 fetuses (41%), and pathologies were found in 65. The most frequent pathology was Trisomy 21 (28/65). In 188 fetuses (25,3%) other anomalies in addition to cardiac ones were found. Termination was advised in 271 cases and accepted in 51% of them, of which most were at the 14th-21st gestational weeks. The decision to terminate had been already made in 34,8% of cases of intrauterine death. The average gestational age at birth was  $38.1\pm 2.9$ , while the average weight at birth was  $3006\pm 720.4g$ . The most frequent reason for referral to our center was cardiac anomalies seen on the routine

obstetric ultrasound (61.5%). Fetal echocardiographic examination was found to have 83% sensitivity and 77% specificity.

**CONCLUSION:** A major portion of the cases captured in our study was referred to our center after routine obstetric examination, and many of the cases had none of the common risk factors. The majority of fetal cardiac anomalies can be detected particularly during the second trimester with the help of ultrasonography and the evaluation of fetal cardiac anatomy. Clearly, there still exist unknown factors that affect the development of congenital heart diseases, and they provide a vast research field for researchers. For this reason, if no method that screens low risk groups is introduced, in many of the cases prenatal diagnosis will be impossible. There is a need in our country for prospective studies focusing changeable and permanent risk factors.

**Keywords:** Fetal echocardiography, congenital heart diseases, risk factors.



# 1. GİRİŞ

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH), doğumsal defektlerin en sık görüleni ve perinatal mortaliteye en çok katkıda bulunan hastalıklarıdır (1). Doğumsal kalp hastalıkları canlı doğumların %0.5-0.8'inde ortaya çıkar (2). Bu insidansın temeli, mitral valv prolapsusu, biküspid aorta ve pretermilerin patent duktus arteriyozuslarını kapsamamaktadır (3). Son 20 yılda gerek palyatif, gerekse düzeltici cerrahideki ilerlemelerle erişkin çağa kadar hayatta kalan DKH'lı çocukların sayısı dramatik olarak artmıştır. Buna rağmen DKH, doğumsal malformasyonlu çocukların önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Doğumsal kalp patolojilerinin erken teşhisi, çocuk ölümlerinin azaltılmasını, cerrahi ve medikal çözümlerin zamanında gerçekleştirilmesini sağlayacaktır. Bazı araştırmalarda, annenin antenatal dönemde kullandığı folik asit ve multivitaminler, antenatal dönemde geçirilen infeksiyonlar, annenin kullandığı çeşitli ilaçlar ve paternal faktörler incelenmiş, çelişkili sonuçlar açıklanmıştır. Bugüne kadar en dikkat çeken faktörler; maternal fenilketonüri, pregestasyonel diyabet, talidomid, indometazin tokolizi, vitamin A ve retinoidlerinin kullanımınıdır. Karşılaştırmalı çalışmalarda detaylı şekilde izlenen gebelikler sonucunda, tanımlanan risk faktörleri olmaksızın gelişen defektler de görülmüştür, bu nedenle halen bilemediğimiz faktörlerin de DKH gelişiminde rol oynadığını düşünebiliriz (4).

Doğumsal kalp hastalıklarına neden olan daha fazla çevresel değişkenin saptanması durumunda, hastalıkların daha önceden önlenmesi mümkün olabilecektir. Bir çalışmada, değiştirilebilen risk faktörlerine sahip defektlerin toplam DKH'ların %30'una yakın kısmını oluşturduğu görülmüştür, diğer anlamda alınacak önlemlerle toplam DKH'ların %30'unun ortadan kaldırılabileceği sonucuna varılmıştır (5). Toplum bazlı çalışmalarda bu risk faktörlerinin ortaya çıkartılması, bunları önleyecek stratejilerin belirlenmesi, genç çiftlere sunulacak yaşam tarzı ile doğumsal kalp hastalıklı çocuk sahibi olma riskleri azaltılabilecektir. Tanımlanan risk faktörlerinin gebeliğin en çok 2.ve 7. haftaları arasında doğumsal kalp hastalığına sebep olduğu gösterilmiştir (6).

Bu nedenle, her gebelikte bebeğin kalp sağlığı üzerinde etkili olabilecek faktörlerin analizi yapılmalıdır. Analiz, aileye ve anneye ait öz geçmiş ve soy geçmişinde yer alan hastalıklar, annede var olan sürekli ilaç kullanmayı gerektiren hastalıklar ve bunların yaratabileceği riskler göz önünde bulundurularak, gerekli teratojen olmayan tedavi düzenlemelerin yapılması için gereklidir. Klinisyen tarafından bir kromozom anomalisinin tespit edilmesi, ailenin ve hekimlerin bebeğin fenotipi ile ilgili önceden bilgi sahibi olmasına

sebepler olur, doğum sonrası gerekebilecek acil medikal ve cerrahi tedavinin iyi yönetilmesini, aileye sonraki gebeliklerde tekrarlama riski hakkında bilgi verilmesini sağlar (7).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) yardımıyla dünyaya gelen bebeklerde çoklu gebelik, erken doğum ve düşük doğum tartısı riskleri arttığı gösterilmiştir. Bazı doğumsal defektlere ilişkin riskin arttığı, spesifik defektlerden DKH'nın da riskinin arttığı çalışmalarda gösterilmektedir (8).

Bu çalışmada, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimize başvurmuş yada yönlendirilmiş olan yüksek risk taşıyan gebelerin, pediatrik kardiyolog eşliğinde yapılan fetal ekokardiyografi kayıtları incelenmiş, başvuru nedenleri, sahip oldukları risk faktörleri, genetik analizleri, fetal ekokardiyografi sonuçları ve postnatal ekokardiyografi sonuçlarıyla birlikte retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma grubumuzda;

- Başvuran yada yönlendirilen gebelerin yaş, parite ve taşıdığı risk faktörlerinin özellikleri
- Tanımlanan kardiyak ve kardiyak olmayan anomaliler nedeniyle terminasyon önerilme sıklığı ve kabul edilme oranı, intrauterin kaybedilen vakalar, terminasyon önerisini kabul etmemiş olan hastaların sonuçları
- Tanımlanan risk faktörleri ve anomalileri nedeniyle kromozom ve/veya gen analizi yapılmış olgular
- Başvuran yada yönlendirilen olgularda kullanılan yardımcı üreme teknikleri
- Doğum sonrası tanı alan hastaların sonuçları, antenatal tanı ile uyumu ile ilgili sorulara yanıt bulmaya çalışılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Tarihte doğumsal kalp hastalıkları, karşımıza ilk kez yazımı milattan önce 4000 yıla dayanan Babil yazıtlarında çıkar. Şunu ifade etmektedir: Eğer bir kadın, kalbi dışarıda olan bir çocuk doğurur ve o kalbin üzerinde bir deri kalıntısı dahi yoksa, o toplumu felaketlerle gelecek büyük acılar bekliyordur. Belki burada “*ektopia cordis*” tarif edilmeye çalışılmıştır (9). Daha sonra, Leonardo da Vinci ilk defa “*Quaderni de Anatomia*” adlı kitabında atriyal septal defekti çizerek tarif etmiştir (9). Son yüzyılda insanlık, embriyoloji ve fetal yaşamla ilgili bilgilerini arttırarak, doğumsal kalp hastalıklarını anlamak ve tedavi etmekle uğraşmıştır. 50 yıl öncesinde Down sendromlu olgularda doğumsal kalp hastalığı sıklığının %50 oranında olduğunun görülmesiyle, bu alanda genetik faktörlerin etkileri üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Geçtiğimiz dekadlarda uzmanlar teratojenite üzerinde durmuşlardır. Ancak tüm buluşlar doğumsal kalp hastalıklarını tek başına açıklamaya yetmemiştir. Sonuçta multifaktöryel etmenlerin rol oynadığı kardiyogenezisten söz edilmeye başlanmıştır (10).

#### 2.1.1 KALBİN EMBRİYOLOJİK VE FONKSİYONEL GELİŞİMİ

Kalp, yutağın altında gelişir ve vücut boşluğuna doğru kabartı oluşturur. 6. haftadan sonra, embriyo diskinin gelişimi sırasında, kardiyak blastem sağ ve sol primordiyumlar şeklinde ikiye ayrılır. Barsak tüpü katlanıp kapandığında, bu iki tüp birbiriyle birleşerek ön barsağın altında kalp kangalını oluşturur. Plasental dolaşımın erken gelişmesi yüzünden, kardiyak primordiyum kafa kıvrımının önünde bir çift taslak şeklinde embriyonun dışında ortaya çıkar. Kalp primordiyumu ön barsağın altına doğru yer değiştirdikten sonra, bu taslaktan çıkış yolu (ventral aort) ve giriş yolu (sinüs venozus) uzar. 10. hafta civarında kalbe giriş ve çıkış yolları sabitlenmiş şekilde kalp tüpünün uzaması sonucu, kalp kangalı ortaya çıkar. Embriyonal dönemde kalp kangalı basit plasental dolaşımı yürütme işlevine ara vermeksizin dört odacıklı kalp şekline dönüşür. Kalp kangalının inen kolu, nihai kalpteki sol ventrikülü, çıkan kolu ise sağ ventrikülü oluşturur. Trunkus, spiral bir septumun yerleşmesiyle aort ve pulmoner arter gövdelerine bölünür. Yerleşim olarak orta hattın ventralinde bulunan kalp kangalı, daha sonra sağa kayar, bunun aksine nihai kalbin tepesi sola doğru yönelir. Bu yeni yerleşim, düzeni kalp kangalının inen kolundaki sol ventrikülün gelişmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kalbin gelişimindeki asimetri, iki ayrı laminer akımın ortaya çıkmasına

yol açar. Kalbin giriş yolu sağa doğru kaymıştır. Umbilikal venden gelen ana kan akımı, kalbin sağ atriyum bölmesine gelir, aksesuar kan akımı ise kalbe üst vena kava ile yukarıdan girer, sağ atriyumda ana kan akımının altından geçerek, sağ ventrikülden pulmoner damarlar ile kalbi terk eder. Aksesuar kan akımı, duktus arteriyozustan geçerek inen aorta ile dolaşıma yeniden katılır. Sözü edilen iki kan akımı atriyal ve ventriküler septumla birbirinden ayrılır. Atriyal septum ana kan akımının geçtiği, düzensiz açıklıkların bulunduğu iki tabakadan ibarettir. Ventriküler septumda iki bölümden oluşur, bunlar; apikal kısma yakın musküler bölüm ve kapakçıkların yerleşim yerine yakın olan membranöz kısımlardır. Atriyovenriküler kapakçıklar kapakçık düzleminden köken alırlar. Kalp kangalının şekline uygun olarak, kalbin çıkışındaki aort ve pulmoner kapakçıklar atriyovenriküler kapakçıkların ventraline doğru yer değiştirir (11).

### 2.1.2 FETAL ve PERİNATAL DOLAŞIM

Fetal dolaşım erişkin dolaşımına göre birçok yönden farklıdır. Hemen hemen tüm farklılıklar gaz değişimi bölgelerindeki temel değişikliklere bağlıdır. Erişkinde gaz değişimi akciğerlerdedir, fetusta ise gazların ve besinlerin değişimini plasenta yapar (12)

Fetal dolaşımında dört şant vardır: plasenta, duktus venosus, foramen ovale ve duktus arteriyozus. Aşağıda fetal dolaşımın bazı önemli yönleri özetlenmiştir.

1. Plasenta birleşik ventrikül debisinin (sağ ve sol) en büyük kısmını (%55) alır ve fetusun en düşük vasküler direncine sahip bölgesidir.
2. Superior vena kavaya (SVK) beyini de içerecek (birleşik ventriküler debinin %15'i) şekilde vücudun üst bölgesinin kanı dökülürken, inferior vena kavaya (İVK) vücudun alt kısmı ve plasentadan (birleşik ventriküler debinin %70'i ) kan gelir. Kan plasentada oksijenlendiği için İVK'daki oksijen saturasyonu (%70), SVK'dakinden (%40) daha yüksektir. En yüksek parsiyel oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) umbilikal vende bulunur (32 mmHg).
3. SVK kanının çoğu sağ ventriküle (RV) gider. Yüksek oksijen saturasyonlu İVK kanının yaklaşık üçte biri "kristal dividens" ile yönlendirilerek, foramen ovaleden sol atriya (LA) giderken, kalan üçte ikisi de RV ve pulmoner artere (PA) geçer. Sonuç olarak, beyin ve koroner dolaşım vücudun alt yarısına göre (24 mmHg PO<sub>2</sub>) daha yüksek oksijen saturasyonlu (28 mmHg PO<sub>2</sub>) kan alır.

4. PA'daki daha az oksijenlenmiş kan geniş açık duktus arteriyozustan inen aortaya ve sonra oksijenlenmek üzere plasentaya akar (12).

Kalp odacıklarından ve ana kan damarlarından geçen birleşik ventriküler debinin oranı bu odacıkların ve damarların göreceli boyutlarına yansır. Akciğerler birleşik ventriküler debinin sadece %15'ini aldıklarından PA dalları küçüktür. Bu durum yenidoğanlardaki pulmoner akım üfürümünün oluşmasında önemlidir. Ayrıca, RV sol ventrikülden (LV) daha geniş ve baskındır. Birleşik ventrikül debisinin %55'ini RV, %45'ini LV göğüslemektedir. Ek olarak, RV'deki basınç, LV'dekine eşittir (erişkinlerden farklı) (12). Kalp hızı azaldıkça atım hacminin arttığı erişkin kalbinden farklı olarak, fetal kalpte kompliyans düşük olduğu için, kalp hızı yavaşladığında atım hacmi artmaz. Bu nedenle fetal kalp debisi kalp hızına bağlıdır; fetal distresteki gibi kalp hızı düştüğünde kalp debisinde ciddi bir azalma olur (12).

### 2.1.3 DOĞUMDAN SONRAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Doğumdan sonra dolaşımdaki esas değişiklik, gaz değişimi için kan akımının plasentadan akciğerlere geçmesidir. Plasental dolaşım ortadan kalkar ve pulmoner dolaşım oluşur (13).

1. Plasentanın çıkartılması sonunda aşağıdaki değişiklikler olur:
  - a. Sistemik vasküler dirençte artış (çünkü fetusta plasenta en düşük vasküler dirençli kısımdır) olur.
  - b. Umbilikal vende kan akımının kesilmesi duktus venozusun kapanmasına neden olur.
2. Akciğerlerin havalanarak genişlemesi sonucunda oluşan değişiklikler aşağıdadır;
  - a. Pulmoner vasküler dirençte azalma sonucu pulmoner kan akımı artar ve pulmoner arter basıncı düşer.
  - b. LA'daki basıncın sağ atriyumdaki basınca göre daha fazla artması sonucu, foramen ovale fonksiyonel olarak kapanır. Pulmoner kan akımının artmasıyla birlikte sol atriyuma dönen pulmoner venöz kanın artması sonucu, sol atriyum basıncı yükselir. Duktus venozusun kapanması sonucu RA basıncı düşer.
  - c. Arteriyel oksijen saturasyonundaki yükselmenin sonucu olarak patent duktus arteriyozus (PDA) kapanır. Pulmoner vasküler dirençteki değişiklikler ve PDA'nın kapanması birçok doğumsal kalp hastalığının gelişiminden sorumlu olacaktır (13).

### 2.1.3.1 PULMONER VASKÜLER DİRENÇ

Miad ve miada yakın dönemde pulmoner vasküler direnç, sistemik vasküler direnç kadar yüksektir. Yüksek pulmoner vasküler direnç, pulmoner arteriyollerin duvarındaki düz kasların miktarındaki artış ve kollabe akciğerlerden kaynaklanan alveoler hipoksi sonucu oluşur (14)

Akciğerlerin ekspansiyonu ve bunun sonucunda alveoler oksijen basıncındaki artış nedeniyle başlangıçta pulmoner vasküler dirençte hızlı bir düşüş olur. Bu hızlı düşüş, oksijenin pulmoner damarlar üzerindeki vazodilatör etkisine ikincildir. Doğumdan 6-8 hafta sonra, pulmoner vasküler direnç ve PA basıncında daha yavaş bir düşme vardır. Bu düşüş ise, pulmoner arteriyollerin medial tabakasındaki incelmeye ile ilişkilidir. İlk 2 yıldan sonra pulmoner vasküler dirençte tekrar bir düşüş olur. Bu durum alveoler birimlerin ve ilişkili damarların sayısındaki artış ile ilişkili olabilir (14).

Yenidoğanda yetersiz oksijenizasyona neden olan birçok durum pulmoner arteriyollerin normal olgunlaşmasını engeller ve bu da persistan pulmoner hipertansiyona ve pulmoner vasküler direncin düşüşünün gecikmesine neden olabilir. Klinik yönden birkaç önemli örnekler şunlardır;

1. Geniş ventriküler septal defektli bebekler, yüksek rakımda yaşarken konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişmeyebilir, ancak deniz seviyesine giderlerse KKY oluşur. Bunu nedeni yüksek rakım nedeni ile pulmoner vasküler dirençteki düşmenin gecikmesidir.
2. Ağır respiratuar distres sendromu olan prematüre bebeklerde yüksek pulmoner vasküler direnç nedeniyle genellikle KKY gelişmez, çünkü yüksek direnç soldan sağa şanti kısıtlar. Bu bebeklerde sıklıkla gözlenen asidoz pulmoner vasküler direncin yüksek kalmasına katkıda bulunur. Respiratuar distres sendromu iyileşince yükselen arteriyel PO<sub>2</sub> pulmoner damarları genişlettiği için KKY gelişebilir.
3. Geniş VSD'li bebeklerde, sol ventrikül basıncı doğrudan PA'ya yansımından dolayı, PA basıncı yüksektir ve pulmoner vasküler dirençteki düşüş gecikir. Sonuç olarak, 6-8 hafta veya daha sonraya dek KKY gelişmez. Buna karşın küçük VSD'li bebeklerde pulmoner vasküler direnç normal zamanda düşer, çünkü bu durumda LV basıncı PA'ya yansımaz.

### 2.1.3.2 DUKTUS ARTERİYOZUSUN KAPANMASI

Duktus arteriyozusun fonksiyonel olarak kapanması doğumdan sonraki ilk 10-15 saat içinde, kendi medial tabakasının kasılması ile gerçekleşir. Anatomik kapanma ise, duktusun endotel ve subintimal tabakalarındaki kalıcı değişikliklerin oluşması 2-3 hafta içinde olur. Oksijen, prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ve yenidoğanın matüritesi duktusun kapanmasında önemli faktörlerdir. Asetilkolin ve bradikinin de duktusu kapatır (13).

Oksijen ve duktus: Sistemik dolaşımda oksijen saturasyonundaki postnatal yükselme (intrauterin 25 mmHg PO<sub>2</sub> akciğerler geliştikten sonra 50 mmHg'ya yükselir) duktusun düz kaslarının kasılarak kapanmasının sağlayan en önemli uyarıdır. Duktal düz kasın oksijene yanıt verebilirliği yenidoğanın gestasyonel yaşı ile ilişkilidir; prematür bir bebeğin duktal dokusu miadında bir bebeğe göre oksijene daha az yanıt verir. İmmatür duktusun oksijene yanıtının az olması oksijene bağlı kontraksiyona duyarlılığının düşük olmasına bağlıdır. İmmatür duktusun asetilkoline konstriksiyon cevabı iyi olduğu için, tek neden düz kas gelişiminin olmaması değildir. Prematüre bebeklerdeki PGE<sub>2</sub> düzeyinin uzun süre yüksek kalması da duktusun konstriksiyon yanıtını azaltabilir (13).

Prostaglandin E ve duktus: Fetusta PGE<sub>2</sub> serisinin duktusun açık kalmasındaki etkilerini göstermek için birkaç klinik durum vurgulanmalıdır.

1. Doğumdan sonra PGE<sub>2</sub> düzeyinde düşme duktusun kasılmasına neden olur. Bu azalmanın nedeni PGE<sub>2</sub> yapımından sorumlu plasentanın ortadan kalkması ve pulmoner kan akımındaki artış nedeni ile akciğerler tarafından dolaşımdaki PGE<sub>2</sub>'nin yeterince temizlenebilmesidir.
2. İndometazinin duktal dokuyu konstrikte edici etkisi ve PGE<sub>2</sub>'nin dilatör etkisi immatür fetusta miada yakın bir fetusa göre daha fazladır.
3. Yaşamları duktusun açık kalmasına bağlı olan pulmoner atrezi gibi hastalıklara sahip bebeklerde sentetik PGE<sub>2</sub>'nin intravenöz infüzyonu ile duktus uzun süre açık tutulabilir.
4. Bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan indometazin önemli PDA'sı olan prematür bebeklerde PDA'yı kapatmak amacıyla kullanılabilir.
5. Prostaglandin sentetaz inhibitörü olan aspirinin gebelikte yüksek dozda alınması, fetal hayatta duktusu kapatabileceğinden dolayı zararlı olabilir ve yenidoğanda persistan pulmoner hipertansiyona neden olabilir (12).

Konstrikte duktusun yeniden açılması: Gerçek anatomik kapanma olmadan önce fonksiyonel olarak kapanmış duktus, arteriyel  $PO_2$ 'deki bir azalma veya  $PGE_2$  konsantrasyonundaki bir artış nedeni ile dilate olabilir. Asfiksi ve değişik pulmoner hastalıklar sırasında konstrikte olmuş bir duktus tekrar açılabilir. Deniz seviyesine göre yüksek rakımda PDA insidansı çok daha yüksektir. Bazı yenidoğanlarda (aort koarktasyonu olanlar gibi),  $PGE_1$ 'in intravenöz infüzyonu kısmen veya tamamen konstrikte olmuş duktusu açabilir (12).

Pulmoner arter ve duktus arteriyozusun değişik uyaranlara verdiği yanıtlar: pulmoner arter oksijen ve asidoza duktus arteriyozusun verdiği yanıtın tersini verir. Hipoksi ve asidoz duktus arteriyozusu genişletirken pulmoner arteriyolları konstrikte eder. Oksijen duktusu konstrikte eder ancak pulmoner arteriyolları genişletir. Pulmoner arteriyoller sempatik uyarılar ve alfa-adrenerjik uyarılar ile de konstrikte olur. Vagal uyarı, beta-adrenerjik uyarı (isoproterenol) ve bradikinin pulmoner arteriyolları dilate eder.

Prematür yenidoğanlar: Fetusta doğumsal defektlerin çoğu fetal dolaşımın paralel tabiatından dolayı iyi tolere edilir. En şiddetli kardiyak defektler bile (örneğin hipoplastik sol kalp sendromu) fetus tarafından genellikle iyi kompanse edilir. Prematür bebeklerin karşılaşılabileceği iki önemli problem, periferik vasküler direncin hangi hızda düşeceği ve duktusun oksijene nasıl yanıt vereceğiyle ilişkilidir. Prematür bebeklerde duktus arteriyozus doğumdan sonra açık kalmaya daha fazla meyillidir, çünkü prematür bebeğin duktusundaki düz kasın oksijene konstriksiyon yanıtı henüz tam gelişmemiştir. Ayrıca prematür bebeklerde  $PGE_2$  dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır (bunun nedeni muhtemelen üretimin artması veya akciğerlerdeki yıkımın azalmasıdır) ve  $PGE_2$ 'nin prematür duktal genişletici etkisi daha fazladır. Prematür bebeklerde pulmoner vasküler düz kas miadındaki bebeklerdeki kadar iyi gelişmemiştir. Bu nedenle, pulmoner vasküler dirençteki düşüş matür bebeklere göre daha hızlı olur. Bu geniş sol-sağ şantların ve KKY'nin, prematür bebeklerde neden daha erken geliştiğini açıklamaktadır (13).



## 2.2 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI EPİDEMİYOLOJİSİ

Doğumsal kalp hastalıkları, kardiyogeneziste oluşan bir hatadan ya da doğum sonrası değişikliklerin gerçekleşmemesi sonucu gelişir. DKH canlı doğumların %0.5-0.8'inde ortaya çıkar. İnsidans ölü doğumlarda (%3-abortuslarda (%10-25) ve prematüre bebeklerde %2 civarında, PDA hariç) yüksektir. Bu insidansın temeli mitral valv prolapsusu, biküspid aorta ve pretermilerin PDA'sını kapsamamaktadır (3).

ABD'de doğumsal kalp hastalığı olan vakaların %40-50'sine ilk 1 haftada, hastaların %50-60'mada ilk bir ayda tanı konur (2). Son 20 yılda gerek palyatif, gerekse düzeltici cerrahideki ilerlemelerle erişkin çağa kadar canlı kalan DKH'lı çocukların sayısı dramatik olarak artmıştır. Buna rağmen DKH, doğumsal malformasyonlu çocuklarda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Bir başka çalışmada, doğumsal anomalilerin büyük kısmını oluşturan DKH'larının sıklığı için verilen değer her 1000 doğumda 4 ile 50 arasındadır. Sıklık için bu kadar büyük aralığın olmasının nedenini, DKH'ların ancak %40'ının yaşamın ilk yılında tespit edilebildiği gerçeğinin açıklanmasıyla daha iyi anlaşılır. Belkide gerçek yaygınlık, sözü edilen rakamlardan daha büyüktür (15,16). Mesela en sık doğumsal anomali olan biküspid aorta bu hesaplamaların çoğu zaman dışında bırakılır. Genel popülasyonda 10-20/1000 oranında görülür ki, asıl morbidite ve mortalite yaratan etkisini yaşamın ileriki yıllarında ortaya çıkartır (17). İzole atriyal septum anevrizmaları ve persistan sol superior vena kava'yı hesaba katacak olursak –ki sıklığı 5-10/1000'dir, doğumsal kalp hastalıklarının toplum içindeki sıklığı 50/1000'e kadar ulaşır (18). VSD sıklığını göstermek için iki bağımsız kohort çalışmada 5000 çocuk ve 5000 prematüre değerlendirilmiş, sıklığın %5'e kadar yükseldiği İsrail'deki çalışmalar sonucunda açıklanmıştır (19, 20).

2000 yılında ABD'de DKH'nın pediatrik popülasyondaki sıklığı, yaklaşık 623.000 (320.000 basit lezyon, 165.000 orta derecede kompleks ve 138.000 yüksek derecede kompleks lezyon) olarak açıklanmıştır (10). Bethesda konferansında sadece ABD'de 787.000 DKH ile yaşayan erişkin (368.800 basit defektler, 302.500 hafif derecede kompleks ve 117.000 yüksek derecede kompleks) olduğu açıklanmıştır (21). Bu prevalans değerlendirmesi erişkinler için muhtemelen daha çok sayıdadır, çünkü küçük sorunları olan erişkinler takiplerine devam etmediği görülmektedir. 2005 yılındaki toplantıda bu sayının 1 milyon

civarında olduğu ve her yıl bu rakam üzerine %5 eklendiği görüşü bildirilmiştir (22). Tablo 2.1’de en yaygın DKH rölaf frekansı izlenmektedir.

**Tablo 2.1.** Majör DKH lezyonlarının rölaf sıklığı

Lezyon	Sıklık %
VSD	25-30
ASD (sekundum)	6-8
PDA	6-8
Aort koarktasyonu	5-7
FT	5-7
Pulmoner valvüler stenoz	5-7
Aort stenozu	4-7
D-BAT	3-5
Hipoplastik sol ventrikül	1-3
Hipoplastik sağ ventrikül	1-3
Trunkus arteriyozus	1-2
TPVDA	1-2
Triküspid atrezisi	1-2
Tek ventrikül	1-2
DORV	1-2
Diğerleri	5-10

## 2.3 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARININ TEŞHİS YÖNTEMLERİ

### 2.3.1 İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOĞRAFİ

İki boyutlu eko çalışmaları, *transduser beam* düzleminin kalp ve büyük damarlar boyunca kesitsel düzlemlere yönlendirilmesiyle yapılır. Rutin bir iki boyutlu ekokardiyografi, dört transduser yerleşiminden elde edilir; parasternal, apikal, subkostal ve suprasternal pozisyonlar kalp ve büyük damarların bazı standart görüntülerini göstermektedir. Modifiye

transduser pozisyonları ile farklı açılanmalarla, başka pencereler elde etmek mümkündür. Önemli kalp yapıları iki boyutlu eko görüntüleri dondurularak ölçülebilir (12).

**Parasternal bakışlar:** Parasternal bakış için hasta yan dekubit pozisyonda iken, transduser sol parasternal kenarda ikinci, üçüncü ve dördüncü aralığa yerleştirilir.

**Parasteranal uzun eksen bakışları:** Ses dalgalarının düzlemi kalbin uzun aksı boyunca, genellikle hastanın sol kalçasından sağ omzuna doğru yönelmiştir. Başlıca üç bakış vardır; standart uzun eksen, sağ ventrikül giriş yolunun uzun ekseni ve sağ ventrikül çıkış yolunun uzun ekseni.

1. Standart uzun eksen bakışı: Sol atriyum, mitral kapak, sol ventrikül giriş ve çıkış yollarını gösteren en temel görüntüdür. Bu bakış mitral kapak, sol atriyum, sol ventrikül, sol ventrikül çıkış yolu, aort kapağı, aort kökü, çıkan aorta ve ventriküler septum içinde ya da komşuluğundaki anormalliklerin değerlendirilmesinde en önemli bakıştır. Fallot tetralojisi ve trunkus arteriyozusun VSD'leri en iyi bu bakışta görülür. Perikard effüzyonu bu pozisyonda rahatlıkla görüntülenebilir, mitral kapak prolapsusu değerlendirilir.
2. Sağ ventrikül giriş yolu bakışı: Triküspid kapaktaki anormallikler (Triküspid yetmezliği, prolapsus) ve sağ ventrikül giriş kısmı değerlendirilir. Bu pencerede ventriküler septumu, inlet muskuler septum (atrioventriküler kapak kenarı) ve trabeküler septum (apikal bölge) oluşturur. Sağ atriyal appendiks bu pencereden görülebilir.
3. Sağ ventrikül çıkış yolu bakışı: Pulmoner kapak ve ana pulmoner arterin proksimali görüntülenebilir. Suprakristal infundibuler (outlet) septum bu pencereden görülebilir.

**Parasternal Kısa Eksen Bakışları:** Transduserin uzun eksen pozisyonundan saat yönüne çevrilmesiyle önemli kısa eksen bakışlar elde edilir. Bu görüntü, kalp ve büyük damarların farklı seviyelerinden kesitler alınmasını sağlar. Parasternal kısa eksen bakışları, aort kapağı, pulmoner kapak, pulmoner arter ve dalları, sağ ventrikül çıkış yolu, koroner arterler, sol atriyum, sol ventrikül, ventriküler septum, atrioventriküler kapaklar ve kalbin sağ tarafının değerlendirilmesinde önemlidir. Aort kapağının sağ, sol ve nonkoroner kasları en iyi bu bakışta incelenir. Pulmoner kapağın darlık ve yetmezlikleri en iyi bu düzlemde incelenir. Yine bu düzlemde pulmoner arter dallarının darlığı değerlendirilebilir, Doppler eşliğinde duktus şantı gösterilebilir. Transduserin düzlemde hafif yukarı doğru

manipulasyonu ile koroner arterlerin ostiyum ve proksimal kısımları görüntülenir. Bu bakışta saat 4 (anterolateral) ve saat 8 (posteromedial) yönlerde normalde iki papiller kas görülür. Trabeküler septum da bu seviyede görülür (12).

Apikal bakışlar: Apikal bakışlar için hasta sol yan dekübit pozisyonda iken transduser kalp apeksi üzerine yerleştirilir.

1. Apikal Dört Boşluk Bakış: Bu bakışlar, apikal VSD'lerin sıklıkla yerleştiği sol ventrikül apeksinin en iyi görülebildiği penceredir. Sağ atriyum içine doğru uzanan koroner sinüs en posteriodaki düzlemedir. Bu bakışta septumun posterior trabeküler kısmı görülür. Atriyal ve ventriküler septum atriyum ve ventrikül boşluklarının kontraktilitesi ve boyutları, atriyoventriküler kapaklar, bazı pulmoner venler, anatomik sağ ve sol ventrikülün tanınması ve perikardiyal effüzyonun tespiti bu bakışta yapılır. İnlet ventriküler septum (endokardiyal yastık defektlerinin olduğu bölge), atriyoventriküler kapakların hemen altında en iyi bu bakıştan görülür. Apikal VSD dahil olmak üzere, trabeküler septum boyunca yerleşmiş VSD'ler iyi görünütülenir. Membranöz septum bu pencereden görülemez. Her iki ventriküle ait anatomik özellikler buradan görülebilir; örneğin moderatör bandı bulunan kaba trabeküllü sağ ventrikül. Ventriküllerin göreceli boyutları bu bakışta incelenir. Atriyoventriküler kapakların anormal kordal yapışması (*straddling*) ve kapakların "*overriding*" i yine bu bakışta görülür.
2. Apikal beş boşluk bakışı: Transduserin daha öne doğru açlandırılması ile elde edilen görüntüye apikal beş boşluk görüntülemesi denir. Bu pencerede sol ventrikül çıkış yolu, aort kapağı, subaortik bölge ve çıkan aortanın proksimali görülür. Aortik kapaklar altındaki membranöz VSD ve infrakritstal outlet VSD bu düzlemde görüntülenir.
3. Apikal Uzun Eksen Bakışı: Apikal uzun eksen bakışı ile (yada apikal üç boşluk bakışı) parasternal uzun eksen bakıştakine benzer yapılar görüntülenir. Apikal iki boşluk penceresinde sol atriyum, mitral kapak ve sol ventrikül görülür. Sol atriyal apendiks görüntülenebilir.

Subkostal Bakışlar: Subkostal uzun eksen (koronal) bakışlar koronal ses düzlemine posteriodan anteriora eğim verilmesiyle elde edilir. Posterioda apikal bakıştakine benzer şekilde, sağ atriya drene olan olan koroner sinüs görülür. Transduserin anteriora

açıldırılmasıyla atriyal ve ventriküler septum görüntülenir. Bu atriyal septumun en iyi değerlendirildiği penceredir. Transduserin daha anteriora açıldırılmasıyla, sol ventrikül çıkış yolu, aortik kapak ve çıkan aorta görülür. Bu bakışta ventriküler septumun görülen kısımları, membranöz, subaortik bölgeler ve trabeküler septumdur. Süperior vena cava ve sağ atriyum bileşkesi çıkan aortanın sağında görülür. Daha da öne açılanma ile inlet, infundibuler ve trabeküler kısımları da dahil sağ ventrikülün tamamı, pulmoner kapak ve ana pulmoner arter görülebilir (12).

Subkostal Abdominal Bakışlar: Abdominal kısa ve uzun eksen bakışları, hasta supin pozisyonda iken transduser ksifoid altına yerleştirilerek elde edilir. Medulla spinalisin her iki tarafında sağda vena kava inferior, solda inen aorta iki aorta iki yuvarlak yapı olarak görülür. Pulsatil olan aortadır. Her iki hemidiyafram solunum ile simetrik hareket eder. Hemidiyafram paralizilerinde diaframın asimetrik ya da paradoksal hareketi görülür. Abdominal uzun eksen bakışlar: transduseri vücudun sagittal düzlemine yerleştirilerek elde edilir. Vena kava inferior medulla spinalisin sağında, inen aortanın solunda görüntülenir. Vena kava inferior sağ atriyum bileşkesinde *östakian valv* görülebilir. Vena kava inferior sağ atriyuma açılmıyorsa vena kava inferiorun kesintisinden söz edilir (sıklıkla polispleni sendromu ile birlikte görülen azygos devamlılığıyla birlikte). İnen aortanın büyük dalları, çölyak arter ve süperior mezenterik arter kolayca görüntülenebilir.

Suprasternal Bakışlar: Transduser suprasternal çentiğe yerleştirilerek, uzun eksen ve kısa eksen bakışlar elde edilir. Bu bakışlar ile çıkan aorta ve inen aorta, aortik ark, pulmoner arterlerin çapları sistemik ve pulmoner venlerin anomalileri değerlendirilebilir. Bebeklerde transduser bazen yüksek sağ subklavian pozisyona yerleştirilir.

1. Suprasternal uzun eksen bakış: suprasternal çentiğe yerleştirilen transduserin sagittal düzlemde 45 derece saat yönünde döndürülmesiyle elde edilir, aortik ark görüntülenir. Eğer aortik ark görüntülenmezse sağ aortik ark varlığı düşünölmelidir. Aortik arktan çıkan üç arter (sırasıyla innominate, sol karotis ve sol subklavian arterler) görülür. Transduserin posteriora ve sol tarafa yönlendirilmesiyle aort koarktasyonunun değerlendirilmesinde çok önemli bir segment olan istmus ve üst inen aorta görüntülenir.
2. Suprasternal kısa eksen bakış: Yuvarlak transvers aortanın superiorunda, aortanın sağında vertikal uzanan ve vena kava superiora bağlanan innominate ven görülür.

Aortanın altında sağ pulmoner arter uzanır. Sol atriyum, sağ pulmoner arterin altında görülür. Transduserin hafif posteriora açıldırılmasıyla sol atriya açılan dört pulmoner ven görülür.

Subklavikuler bakışlar: Sağ subklavian bakışı, sagittal pozisyonda sağ ikinci interkostal aralıktan elde edilir. Bu bakış çıkan aortanın olduğu kadar superior vena kava sağ atriyum bileşkenin de değerlendirilmesinde faydalıdır. Sağ üst pulmoner ven ve azygos ven de bu bakıştan incelenebilir. Sol supraklavikuler bakışı, pulmoner arter dallarının değerlendirilmesinde faydalıdır. Çıkan aortanın solunda ana pulmoner arter görülür ve sağ ve sol pulmoner arter dallarına ayrıldığı görülür (12).

### 2.3.2 DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

Doppler ekokardiyografi, kalbin yapısı ve kan akım profilini birlikte değerlendiren bir çalışmadır. Doppler etkisi kaynak yada hedefin hareketi sonucu oluşan seslerin frekanslarındaki değişikliklerdir. Hareket eden obje ya da kanın yönü transdusere doğru ise yansıyan ses dalgalarının frekansı artar (pozitif doppler kayması). Tersine, kan transduserden uzaklaşırsa frekans azalır (negatif doppler kayması). Doppler ultrasound ekipmanı, yer değiştirme frekansını tanır ve kırmızı kan hücrelerinin akım yönü ve velositesini belirler.

Genel olarak iki doppler tekniği kullanılır. “*Continuous*” ve “*pulse wave*”. Ultrasoundun kısa ileri hareketini dışarı vurur ve doppler eko alıcıları dönen bilgileri alır. *Continuous wave* bir kristalle devamlı ultrasound ışınını dışarı verir, diğer kristaller dönen bilgileri sürekli alır. Her iki tekniğin avantaj ve dezavantajları vardır. *Pulsed wave*, konduğu yerdeki doppler sinyal örneklerini kontrol edebilir, fakat alınabilen maksimum akım hızı sınırlıdır, ciddi darlıkların ölçümünde yetersiz kalır. Tersine *continuous wave doppler*, oldukça yüksek akım hızlarını ciddi darlıklarda bile ölçebilir, fakat örneğin yerini tam olarak lokalize edemez, doppler ışınları boyunca herhangi bir yerden sinyal toplanabilir. İki teknik birlikte kullanıldığında klinik faydaları artar (12).

Doppler ekokardiyografi, tekniği kan akımının yönünü çalışmada faydalıdır; kardiyak şantların varlığı ve yönü tespit edilebilir; prostetik kapaklar dahil kalp kapaklarının yetmezlik ve darlıkları çalışabilir; damar darlıklarının tespiti, lezyonların hemodinamik ciddiyeti, kardiyovasküler sistemin çeşitli bölgelerindeki basınçların tayini; kalp debisi ya da kan akımının belirlenmesi, ventriküllerin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılır.

Kırmızı kan hücreleri transdusere doğru hareket ettiğinde, akım hızı “0” çizgisinin üzerinde görülür; transduserden uzaklaşan hareketlerde “0” çizgisinin altında görülür. Tekniğin yararlarını arttırmak için doppler eko genellikle renkli akım haritalama ile birlikte kullanılır.

### 2.3.3 RENKLİ AKIM HARİTALAMA

Renkli doppler çalışmaları, ekokardiyografideki yapıların üzerinde kan akımının yönü ve türbülansının görüntülenmesini sağlar. Sistemik doppler çalışmaları ile benzer sonuçlar elde edilse de bu teknik daha kısa zamanda ve daha doğru sonuç verir. Genel olarak kırmızı, transdusere doğru olan akımı, mavi transduserden uzaklaşan akımı gösterir. Ultrasound ışını akım yönüne dik olmazsa renk görülmeyebilir. Türbülant akım sarı ya da yeşil olarak kodlanır (12).

### 2.3.4 KONTRAST EKOKARDİYOĞRAFI

Periferik ya da santral venden, indosiyanın yeşil, dekstrozlu su, salin ya da hastanın kanı verildiğinde ekokardiyogramda mikrokavitasyonlar ya da eko bulutu oluşturur. Enjeksiyon sırasında M-mod veya iki boyutlu ekokardiyografi ile ilgili yapılar gözlenir ve kaydedilir. Bu teknik, kalp içi şantları, yapıları ve kalp içindeki akım paternlerini başarıyla gösterir. Örneğin intravenöz yoldan bir sıvı enjekte edildiğinde atriyal ya da ventriküler seviyedeki sağ-sol şantın varlığı desteklenebilir. Bu teknik, artiyal seviyede sağ-sol şant sonucu oluşan siyanozun ya da ısrar eden arteriyel desaturasyonlu postoperatif hastaların tanısında kullanılabilir. Bu tekniğin yerini büyük oranda renkli akım haritalama ve doppler çalışmaları almaktadır (12).

### 2.3.5 TRANSÖZOFAGEAL EKOKARDİYOĞRAFI

Fleksibl endoskobun ucuna iki boyutlu ya da multiplane transduserlerin yerleştirilmesiyle özofagus yoluyla yüksek kaliteli iki boyutlu görüntülerin elde edilmesi mümkün olmuştur. Bu yaklaşım renkli akım haritalama ve doppler çalışmalarını içermektedir. Hastanın göğüs duvarından kalp ya da damarların tatminkar bir görüntüsü elde edilemezse (örneğin; obezite, kronik obstruktif akciğer hastalığı nedeniyle), transözofageal ekokardiyografi kullanılabilir. Bu yaklaşım, özellikle nativ ya da prostetik kapaktaki trombüs, endokardit vejetasyonları, sol atriyal boşluk ya da apendiksteki trombüsler ve aort disseksiyonunu göstermekte faydalıdır. Kalp ameliyatına gidecek hastalarda transözofageal

ekokardiyografi genellikle kullanılır. Transözofageal ekokardiyografi ile cerrahi girişim boyunca sol ventrikül fonksiyonları monitörize edilebilir, ayrıca kapak ya da doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi onarımı öncesi ve sonrasında kardiyak morfoloji ve fonksiyonları değerlendirilebilir. Komplikasyonları önlemek için hastaya anestezi veya sedasyon gerekeceğinden bir anesteziistin olması gerekmektedir. Komplike kalp hastalığı olan ve genel anestezi ya da sedasyonun riskli olduğu hastalarda, bazı obez yetişkinlerde lokal anestezi ile uygulanabilir (12).

### 2.3.6 İNTRAVASKÜLER EKOKARDİYOĞRAFI

İntravasküler ekokardiyografi sağlamak için ultrasonik transduser küçük bir kateter içine yerleştirilir ve damar lümenleri görüntülenebilir. Yetişkinlerde aterosklerotik arterler, Kawasaki hastalığı geçiren çocuklarda koroner arter darlığı ve anevrizması bu cihazlarda değerlendirilebilir (12)

### 2.3.7 FETAL EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyogramlarda görüntünün iyileşmesi fetal kardiyovasküler yapıların görüntülenmesini mümkün kılmış, kardiyovasküler anomalilerin uterus içinde tespit edilebilmesini sağlamıştır. Aynı zamanda doppler çalışması ve renkli haritalama da birlikte kullanılır. Çalışmanın tamamlanması için transduserin annenin karın duvarında çeşitli pozisyonlarda yerleştirilmesi gerekir (12). *Wansberg* ve arkadaşları 1972 yılında M-mod ekokardiyografi kullanarak, ilk defa doğumsal kalp hastalıklarını anne karnında teşhis etmeye çalışmışlardır (10).

#### **Fetal ekokardiyografi gebeliğin hangi döneminde kimlere uygulanmalıdır?**

Fetal ekokardiyografi, rutin obstetrik inceleme yapan her kadın doğum uzmanının dört boşluk veya büyük damarlarda herhangi bir şüpheli durum belirlediğinde risk faktörü olsun olmasın bütün gebelere yapılmalıdır. Doğumsal kalp hastalıkları saptanan gebeliklerin %70'inde herhangi bir risk saptanmadığından, fetal ekokardiyografi bütün gebeliklerde gereklidir (23). Daha erken ve doğru tanıma sürecinin devam ettiği günümüzde, ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak 10-14 gebelik haftasında transvaginal yolla kalbin 4 boşluk görüntüsü elde edilebilmektedir. Gebeliğin 12-13. haftalarında, transabdominal (%76) ve transvaginal (%95) yöntemle kalp boşlukları ortaya konulabilmektedir. Bazı major kalp anomalilerinin 10-12 gebelik haftasında (ektopia kordis, geniş sağ atriyum,



atriyoventrikuler septal defekt) tanısı konulan olgular yayınlanmaktadır. Genel olarak birleştiren ortak nokta, 13-14. gebelik haftasında ortalama %90 oranında DKH'nın belirlenebilmesidir (24,25).

Riskli gebeliklerde, fetal ekokardiografinin 13-14. gebelik haftalarında transvajinal yolla yapılması planlanabilir. Riskli gebelerde 14-16. haftada transvajinal fetal ekokardiyografi, yapılan bir çalışmada %70 duyarlılıkta ve %98 özgüllükte tanı konulabildiğini göstermektedir. Transabdominal yolla en uygun görüntüleme 18-24. gebelik haftalarında elde edilebilir, ancak DKH saptandığında, genetik kromozomal haritanın net bilinmesi gerektiğinden, altın standart fetal ekokardiyografinin 18-20. gebelik haftasında gerçekleştirilmesi en ideal yaklaşım olarak gözükmektedir (26).

### **Kadın doğum uzmanı fetal kalpte nelere bakmalıdır?**

Çocuk kardioloji derneği fetal kardioloji çalışma gurubunun 2004 ve ISUOG'un 2006 kılavuzları, anomali taramasına yönelik rutin fetal ultrasonografik incelemede kalp taramasında dikkat edilecek noktalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo.2) (27)

**Tablo 2.2** Ultrasonografik incelemede kalp taramasına temel yaklaşım (12)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mide ve kalp fetusun sol tarafındadır</li> <li>• Normal dört boşluk görüntüsü</li> <li>– Boyutlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalp toraksın 1/3'ünü oluşturur</li> </ul> </li> <li>– Pozisyon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Septum orta hatta ortalama %45 derecelik açıdadır</li> </ul> </li> <li>– Yapı <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 atriyumun boşlukları eşit dengeli boyutlardadır</li> <li>• 2 ventrikülün boşlukları ve duvar kalınlıkları normal eşit dengeli boyutlardadır</li> <li>• Atriyoventriküler kapaklar iki adet ve fonksiyoneldir</li> <li>• <i>Crux cordis</i> kabin çatısının sağlam yerinde görülmelidir</li> <li>• İnterventriküler septum apekten <i>crux cordis</i> kadar sağlam, defektsiz izlenmelidir</li> <li>• Foramen ovale atriyal septumun orta bölümünde ve çapı en az septum uzunluğuna 1/3 oranında olmalıdır</li> </ul> </li> <li>– Fonksiyon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventriküller dengeli ve düzenli ritimde kasılması izlenmelidir</li> </ul> </li> </ul>
---

Genel olarak, normal kalp eksenini situs ve pozisyonu belirlenir, kalp toraksın 1/3'unu kaplar büyük kısmı sağ göğüs boşluğundadır. Normal bir kalpte her zaman dört boşluk vardır, hipertrofi ve perikardiyal effüzyon yoktur. Atriyumlar dengeli eşit boyutlarda foramen ovale kapakçığı sol atriyumda izlenir ve atriyumları ayıran septumun primum bölümü her zaman vardır. Ventriküller dengeli eşit boyutlarda ve duvarda hipertrofi yoktur. Sağ ventrikülde apekse doğru moderator bant izlenir. Ventrikülleri ayıran duvarda apeksten *crux cordise* herhangi bir defekt yoktur. Atriyo-ventriküler kapaklar serbest olarak açılır. Trikuspid kapak mitral kapağa göre apekse doğru daha aşağı düzeyde ventriküle yapışıklık gösterir (24).

Fetal kalbin ekokardiyografi ile değerlendirilmesine temel yaklaşım: Dört boşluk görüntüleme, fetal kalp hastalıklarının tanınmasında anahtar rol oynar. Ultrasonografik taramada önemli olan, kalpte dört boşluk olup olmadığı ve boşluklar arası boyutların dengeli olup olmadığının bilinmesidir. Dört boşluk görüntüleme, anatomik yapıların en uygun şekilde değerlendirmesini sağlar, %50-70 oranında DKH tanısında yardımcıdır. Dört boşluk görüntü ile %0,2 oranında görülen ventriküller arası dengenin bozulması %60 doğrulukla, ayrıca %0,3 oranında rastlanan büyük damar patolojileri ise, %90 doğrulukla belirlenebilir (7,28) Normal kalp, göğüs boşluğunda önde solda yerleşmiştir, apeks orta hatta, ortalama 30-60 derecelik açı yaparak sola bakar. Kalbin yüzey alanı aynı kesitte toraks yüzey alanına oranı yaklaşık 1/3 orandadır. Dört boşluk görüntüsünde, dengeli iki ventrikülün boyutları birbirine 20-24. gebelik haftalarında hemen hemen eşit, 30-32. haftalarda sağ ventrikülden biraz daha büyük olarak (sağ ventrikül / sol ventrikül oranı <1,4 ) izlenir. Eğer bu oran 1.8'i aşarsa mutlaka DKH'larından şüphe edilmelidir. Ventrikül duvar kalınlığı yaklaşık 2 mm'dir ve perikardiyal sıvı kalınlığından her zaman fazladır (24). Sağ ventrikülde yer alan apikal moderatör bant, sağ ventrikül ile sol ventrikül morfolojisinin birbirinden ayırt edilmesinde yol göstericidir. Ventrikülleri ayıran septum, normal kalpte apeksten *crux cordise* kadar herhangi bir defekt içermez. *Crux cordis* atriyumları ayıran septumun, primum bölümü ile süreklilik gösterir, kalbin çatısını oluşturuyor olmaması, atriyoventriküler kanal defektinin habercisi olabilir.

Atriyumlar boyut ve çap olarak birbirlerine eşittir. İnteratriyal septum üzerinde foramen ovale kapakçığı her zaman sol atriyumda izlenir. Foramen ovale septumun ortasında yer alır, apekse doğru, alt kısımda defekt varsa, *crux cordis* görüntülenemiyorsa ostium primum defekt, eğer üst bölümde posterior rim yoksa, sinus venosus tipi bir defektten şüphe edilir. Foramen ovale açıklığı, kalpte sol ventrikülün dengeli gelişmesini sağladığından restriktif olmaması, interatriyal septum uzunluğunun en az 1/3 uzunluğu kadar olması ve atriyal kapakçığın sol atriyuma doğru hareketli olması gereklidir. Sistemik ve pulmoner venöz

dönüşlerin doğru anatomik açımları ayrıca incelenmelidir. Vena kava inferior her zaman sağ atriyumda açılır, ayrıca vena kava superior ve koroner sinus sağ atriyumda pulmoner venler sol atriyumdadır. Ventriküller ile atriyumları, solda mitral sağda trikuspit kapak ayırır. Trikuspit ve mitral kapak aynı eşit düzlemde değildir. Trikuspit kapak sağ ventrikül apeksine doğru daha aşağıda yapışmıştır. Trikuspit kapak papiller adaleleri sağ ventrikül apeksine, mitral kapak adaleleri sol ventrikül posterior duvarına yapışırlar.

Dört boşluk görüntüleme; ventrikül-arter ilişkisini, ventrikül çıkım yolları, büyük arter kapakları, büyük damar patolojileri, arkus aorta sürekliliği, duktus arteriyozus, bazı interventriküler septum defektlerini, sistemik ve pulmoner venöz dönüş anomalilerini göstermekte yetersizdir. Büyük arterlerden aorta, sol ventrikülden anterior duvarı interventriküler septumda olacak şekilde çıkar. Aorta pulmoner arter ile çaprazlaşır ve arkus aortayı oluşturur, buradan brakiyosefalik arter ve subklavyen arterler çıkar. Mitral kapakla süreklilik ilişkisi içindedir. Ekokardiyografide aortik ve pulmoner anulus çaplarının eşit ve dengede olup olmadığına, çıkım yollarında darlık olup olmadığına ve damarlar arası çapraz ilişki olup olmadığına bakılmalıdır. Pulmoner arter, aortadan biraz büyük sağ ve sol pulmoner arter ile duktus arteriyozusu verir. Duktal arkus, pulmoner arter ile inen aorta ilişkisinin birlikte görüntülenmesi ile belirlenebilir. Duktus arteriyozus ve arkus aorta aynı çaplardadır. Büyük damar çıkışları fetus kalbini hangi açıdan gösteriyorsa değerlendirmek yeterlidir, şematik kalp görüntü eksenlerini elde etmek her zaman kolay olmayabilir. Genelde teknik olarak dört boşluk görüntü elde edildikten sonra probun anterior ve posterior hareketleri çıkım yollarını gösterir. Rutin dört boşluk görüntüleme ile %93 oranında yeterli inceleme olanağı verir. Sol ventrikül çıkım yolu % 4.2, sağ ventrikül çıkım yolu % 1,6, iki çıkım yolunun da birlikte %1.3 oranlarında görülme ihtimali vardır (24).

Fetal ekokardiyografi, yüksek riskli hastalarda doğumsal kalp lezyonlarının saptanma oranını artırır. Fetal ekokardiyografinin rezolüsyonu ve doğruluğu mükemmel değildir ve aileler normal bir fetal ekokardiyogramın DKH yokluğunu garantilemediğine dair bilgilendirilmelidir.

## **2.4 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARININ GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER**

Geçtiğimiz yıllarda, özellikle kalıtılan tipte doğumsal kalp hastalıklarının genetik geçişi ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (4). Buna rağmen kalıtsal olmayan doğumsal kalp

hastalıklarına neden olan risk faktörleri ve bunların fetal kalp üzerine etkileri hakkında daha az araştırma vardır. Bir kısım araştırmalarda, annenin antenatal dönemde kullandığı folik asit ve multivitaminler, antenatal dönemde geçirilen infeksiyonlar, annenin kullandığı çeşitli ilaçlar ve paternal faktörler incelenmiş, çelişkili sonuçlar açıklanmıştır. Bugüne kadar en dikkat çeken faktörler olarak, maternal fenilketonüri, pregestasyonel diyabet, talidomid, indometazin tokolizi, vitamin A ve retinoidlerin kullanımınıdır.

Doğumsal kalp hastalıkları, doğumsal defektlerin en sık rastlanılanı ve perinatal mortaliteye en çok katkıda bulunan hastalığıdır (1). Doğumsal kalp hastalıklarına neden olan daha fazla çevresel değişkenin saptanması durumunda, hastalıkların daha önceden önlenmesi mümkün olabilecektir. Bir çalışmada değiştirilebilen risk faktörlerine sahip defektlerin toplam DKH'ların %30'una yakın kısmını oluşturduğu görülmüştür, diğer anlamda alınacak önlemlerle toplam DKH'ların %30'unun ortadan kaldırılabileceği sonucuna varılmıştır (5). Toplum bazlı çalışmalarda bu risk faktörlerinin ortaya çıkartılması, bunları önleyecek stratejilerin belirlenmesi, genç çiftlere sunulacak yaşam tarzı ile doğumsal kalp hastalıklı çocuk sahibi olma riskleri azaltılabilecektir. Tanımlanan risk faktörlerinin gebeliğin en çok 2.ve 7. haftaları arasında doğumsal kalp hastalığına sebep olduğu gösterilmiştir (6).

#### 2.4.1 MULTİVİTAMİN VE FOLİK ASİT KULLANIMI

Perikonsepsiyonel dönemde doğumsal kalp hastalıklarını önleyen, aynen folik asit alımının nöral tüp defektlerini azaltması gibi tanımlanan tek önemli faktör, folik asiti de içeren multivitamin desteği olmuştur. Bu sonuç ilk olarak Macaristan'da gerçekleşen doğumsal anomalilerin verilerinin analizi ile ortaya konulmuştur (29). Bulgular daha sonra yapılan vaka kontrol çalışmalarında desteklenmiş ancak kesinleşmemiştir (30). İki çalışmada spesifik kalp hastalıklarından çok genel olarak tüm kalp hastalıklarını içermiştir (30,31).

Macaristan çalışmasında folik asidi içeren multivitamin kullanımının DKH gelişimi riskini %60'ın üzerinde bir oranda azalttığı gösterilmiş (relatif risk, 0.42; 95% güvenlik aralığı, 0.19-0.98), Atlanta'da yapılan toplum bazlı vaka kontrollü çalışmada riski %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (relatif risk 0.76; 95% güvenlik aralığı, 0.60-0.97) (31).

Multivitamin kullanımının spesifik kalp hastalıkları riskini azalttığı bu iki çalışmada da gösterilmiştir (sırasıyla %54 ve %30). Üçüncü çalışmada multivitamin kullanımının riski azalttığı görülmüş, ancak kullanmayan gebelerde tüm konotrunkal defektler için risk artışı

görülmemiştir (32). Dördüncü çalışma hastane bazlı vaka kontrollü çalışma, azalttığına dair bir etki görülmemiştir (33). Ventrikül septal defekt için Atlanta ve Macaristan'daki çalışmada riskin sırasıyla, %40 ve %85 oranında azaltıldığı görülmüştür. Bu çalışmalar direk olarak multivitamin kullanımının DKH riski arasındaki bağlantıyı incelerken, diğer iki çalışmada aynı zamanda bu risk faktörü ile bağlantılı şekilde yüksek riskli gebeleri de incelemiş, mesela folik asit antagonisti kullanmış olan gebelerde multivitamin desteğinin riski azalttığı gösterilmiştir (34,35).

Bu çalışmalar folik asit içeren multivitaminlerin muhtemel bir önleyici etkisi görülmesi cesaret verici gözükse de, sonuçları kesin olmayan birçok çalışmada bulunmaktadır. İleride daha geniş sayıda çalışılan farklı fenotipik özelliklerine göre ayrılmış vakalarda, belkide risk faktörü taşıyan maternal diyabet ve ileri yaş gebeliklerdeki etkilerine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.4.2 YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), dünyada giderek artan sıklıkta erkek ve kadın infertilitesine, gelişmekte olan teknolojileriyle çözüm yaratmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu, in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm injeksiyonu dünyada en çok kullanılan yöntemdir. Sadece Fransa'da 2006 yılında doğan bebeklerin %2.6'sı YÜT ürünüdür (36). Yardımcı üreme tekniği yardımıyla dünyaya gelen bebeklerde çoklu gebelik, erken doğum ve düşük doğum tartısı riskleri arttığı gösterilmiştir (8). Bazı doğumsal defektlere ilişkin riskin arttığı, spesifik olarak DKH riskinin arttığı çalışmalarda gösterilmektedir (37, 38, 39). Az sayıda vakanın ele alındığı bazı yayınlarda YÜT ile DKH arasındaki bağlantının sonuçları tam olarak kesinleştirilememiştir. Ayrıca DKH spesifik gruplarının YÜT alt gruplarıyla bağlantısı açıklanmamıştır (37,40). *Tararbit* ve arkadaşlarının yaptığı en son toplum bazlı çalışmada YÜT alt gruplarından ICSI ve IVF tekniklerinin kromozomal olmayan bazı spesifik DKH'ların riskini arttırdığı gösterilirken, ovulasyon indüksiyon yönteminin herhangi bir DKH riskini arttırmadığı ifade edilmiştir. İn vitro fertilizasyon ve ICSI teknikleri ile konotrunkal anomalilerin riski arttığı gözlemlendi (OR 1.7, %95 güvenlik aralığı, 1.2–2.4), yine aynı yöntemlerle kardiyak nöral krest defektler ve DORV riskinin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (OR 1.7, %95 güvenlik aralığı, 1.1–2.7) (41).

## 2.4.3 MATERNAL HASTALIKLAR

### 2.4.3.1 FENİLKETONÜRİ

Tedavi edilmemiş maternal fenilketonüri DKH riskini 6 kat arttırmaktadır (42). En sık rastlanılan anomaliler; fallot tetralojisi, VSD, PDA ve tek ventriküldür. Neyse ki, konsepsiyon öncesi ve gebelikte uygulanan sıkı diyet ile bu risk azaltılabilmektedir (43,44).

### 2.4.3.2 MATERNAL DİYABET

DKH pregestasyonel diyabet ile daha az oranda da gestasyonel diyabet ile bağlantılıdır (45). Gestasyonel diabet ile ilişkisi gebelik öncesi fark edilmeyen maternal diyabet şeklinde açıklanmaktadır (46). Maternal diyabetin situs anomalileriyle bağlantısı gösterilmiştir. Diğer bağlantılı olan defektler; BAT, non-kromozomal AVSD'ler, VSD'ler, hipoplastik sol kalp sendromu, konotrunkal anomaliler, çıkış yolu anomalileri, kardiyomyopatiler ve PDA'dır. Diyabetin malformasyonlara etkisi 7. gestasyon haftasından önce oluşuyor gibi gözükmektedir (47) Çalışmalar glisemik kontrolün organogenez üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir (48). Konsepsiyon öncesi ve gebelikte sağlanacak sıkı glisemik kontrole rağmen diyabetik annelerin DKH'lı bebek sahibi olma riskinin genel topluma göre riskin arttığı görülmektedir. Gerçekte de diyabetik annelerin planlı olmayan gebelikleri nedeniyle bu kesimdeki hastaların bebeklerinin potansiyel olarak etkilenmiş oldukları varsayılabilir (49).

Doğumsal anomalilerin maternal diyabetle bağlantılı olduğu kesin gibi gözüksede, altta yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (50). Bir teori, yüksek kan şekeri nedeniyle embriyoda bir takım regülatuar genlerin ekspresyonunu etkilemesi, bağlantılı olarak embriyotoksik apoptotik hücrel değişikliklerin görülmesidir (51). Diyabetik farelerde antioksidan kullanımı ile embriyopatiyi engellemeye çalışılan bir diğer çalışmada gözükken bir mekanizma da, metabolizma esnasında ortaya çıkan serbest radikallerdir (52). Günümüzde gebelik yaşının artmasıyla özellikle bu risk faktörünün iyi kontrolünün toplumsal açıdan önemli sonuçları olabilecektir

### 2.4.3.3 RUBELLA, İNFLUENZA VE ATEŞLİ HASTALIKLAR

Annenin infeksiyon hastalıkları ile fetal anomaliler arasındaki bağlantı ilk olarak rubella infeksiyonu ile ilk ve en güçlü şekilde gösterilmiştir, gebeliğin erken evresinde geçirilen rubella infeksiyonu ile oluşan tablo konjenital rubella sendromu olarak

tanımlanmıştır (53). Bugün çok iyi bilinmektedir ki, gebeliğin erken evrelerindeki rubella enfeksiyonunun bebekte PDA, pulmoner valvuler anomaliler, periferal pulmoner stenoz, VSD'ler arasında kesin bir bağlantı vardır ve bu riskin azaltılması için kız çocukların bebek doğurma çağına gelmeden aşılması etkili olmaktadır (54). Son yıllarda yapılan birçok çalışma, annelerin geçirmiş olduğu ateşli hastalıkların bebekte gelişecek doğumsal anomaliler ile bağlantılı olduğu yönündedir (55,56,57).

Bir çalışmada annelerin ilk trimesterde bildirmiş olduğu ateşli hastalıkların bazı DKH'ların gelişme riskini 2 kat arttırdığı görülmüştür (57,58) Annedeki ateşli hastalıklarla ilgili olan bazı spesifik DKH'dan bir tanesi pulmoner stenozdur (32). Kaliforniya'da yapılan vaka kontrollü çalışmada febril hastalık geçiren ve multivitamin kullanmayan gebelerde bebeklerdeki konotrunkal anomalilerin arasında bağlantı bulunmuştur (59). Benzeri çalışmalarda enfeksiyonun grip benzeri enfeksiyon olduğundan bahsedilmekte, bu grip benzeri enfeksiyonun spesifik kalp hastalıklarına ilişkin riskleri arttırdığı gösterilmiştir (56). Ateşli hastalıklar esnasında gelişen bu malformasyonların mekanizması tam olarak açık değildir. Bir hipotez değişen apoptozistir. Apoptozisin kardiyak morfogenezle ilişkili olduğu bilinir, örneğin kalp çıkış yolları gelişimi esnasında ateş ve enfeksiyonun, gelişimi farklılaştırdığı gösterilmiştir (60). Bir diğer alternatif, aynı maternal rubellada olduğu gibi altta yatan infektif ajanın direk etkisidir (61).

#### 2.4.3.4 MATERNAL OBEZİTE

Birkaç çalışmada maternal obezite ve DKH arasında bağlantı gösterilmiş ancak çalışmaların sonuçları kesinleştirilemiştir. *Waller* ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksi  $26 \text{ kg/m}^2$  'nin üzerindeki gebeliklerde büyük damar anomaliler arasında bağlantı gösterilmiştir (62). İki farklı çalışmada ise herhangi bir kalp hastalığı açısından artan risk gösterilememiştir (63,64).

Yakın zamandaki bir çalışmada obez siyah annelerde riskin 6.5 kat arttığı gösterilmiştir (65). *Watkins* ve arkadaşları riskin 2 kat arttığını bildirmişlerdir (63). Obezite içerisinde birçok farklı durumu kapsayan ve sadece vücut kitle indeksi ile sınıflanamayacak kadar karmaşık patolojiler içermektedir. Bu başlık altında beslenme faktörleri, mikro besleyiciler ve eşlik eden diyabet gibi durumlar detaylandırılarak araştırmalar derinleştirilmelidir.

#### 2.4.3.5 HIV İNFEKSİYONU

Maternal HIV enfeksiyonu vertikal şekilde bulaşan enfeksiyonlardan biridir. Etkilenen bebeklerde dilate kardiyomyopati ve sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. Sol ventrikül kısalma yeteneğinin azaldığı görülmüştür, enfeksiyonun yapısal doğumsal kalp hastalığı ile bağlantısı gösterilememiştir (66).

#### 2.4.3.6 KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

Lupuslu anne çocuklarının doğumsal tam bloklarının geliştiği çalışmalar sonucunda kesinleşmiştir, kalıcı olan bu defektin diğer doku hastalıklarında da geliştiği gösterilmiştir (67,68).

#### 2.4.3.7 EPİLEPSİ

Sonuçlar epilepsili kadınların DKH'lı bebek dünyaya getirme riskinin arttığını göstermektedir (69). Tabii ki risk artışında kullanılan terapotik ilaçların etkileri mevcuttur, bazı ilaçların direk teratojenik etki ile bazı ilaçlar ise folat antagonisti olarak DKH gelişme riskini arttırdığı görülmektedir. Tek başına geçirilen maternal nöbetin kalp defektleri üzerinde etkisini araştırmak ve açıklamak zordur (70).

#### 2.4.3.8 HEMOFİLİ

Kardiyak anomali gelişiminde bir hipotezde vasküler olaylardır, kardiyogenezis esnasında oluşan hemorajilerin anomaliye sebep olduğu ileri sürülmüştür. Bunu desteklemek için kanama diatezi olanlarda ve ailelerinde DKH araştırılmış, normal popülasyonla karşılaştırılmış. *Jedele* ve arkadaşlarının 120 hemofili A ve 14 hemofili B hasta ile yaptığı araştırmalarda bir vaka tespit edilebilmiş ve 0.75 olarak bulunan oran da, topluma göre riskin artmadığı gösterilmiştir (71).

### 2.4.4 MATERNAL İLAÇ MARUZİYETİ (TERAPÖTİK AMAÇLI)

Amerikan Yiyecek ve İlaç Birliği (FDA) ilaçları teratojenite riskine karşı yaptığı bir sınıflandırma ile sınıflandırmış ve bunu yayınlamıştır. Bu risk kategorileri Tablo.3'de gösterilmiştir;



**Tablo 2.3.** FDA’ın ilaç sınıflandırması.

A	Kontrollü insan çalışmalarında fetal riskin olmadığı gösterilmiş ilaçlar
B	Hayvan çalışmalarında risk yok veya insan çalışmalarında doğrulanmamış ilaçlar
C	Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş, insan çalışmaları yetersiz veya yok
D	İnsan çalışmalarında fetal risk kesin olarak gösterilmiş, ancak yararları potansiyel risklerden fazlaysa kullanılır
X	İnsan ve hayvan çalışmalarında fetal anomaliler nedeniyle kullanımı kontrendike ilaçlar

#### 2.4.4.1 TALİDOMİD

Talidomid kardiyak teratojen olarak bilinir, gebelerde ve gebelik düşünen kadınlar için kontrendikedir. Talidomidin fetal kalpte en çok ASD, VSD ve konotrunkal anomalileri içeren geniş bir listede sıralanan anomalilerden sorumlu olduğu bilinmektedir (72). Talidomidin embriyopatik etkisi için herhangi bir doz bulunmamakla birlikte, 50 mg tek doz kullanan bir gebede teratojen etkisi gösterilmiştir. FDA’nın gebelik kategorisi X’dir.

#### 2.4.4.2 VİTAMİN A TÜREVLERİ

İsotretinoin kullanan gebelerin bebeklerinde diğer malfomasyonlarla birlikte DKH’da gösterilmiştir. İsotretinoinin karakteristik embriyopatisi, santral sinir sistemi anomalileri, mikrognati, yarık damak, timus ve göz anomalileri, kalp ve büyük damar defektlerini kapsar. İlaç alımının durdurulmasıyla diğer gebeliklerde anomalilerin tekrarlamadığı gösterilmiştir (73). Gebelerde ve gebelik düşünen kadınlar için kontrendikedir. Gebelik kategorisi X’dir.

Etretinat ise vücutta depolanması ve uzun süre vücuttan atılamaması nedeniyle, teratojenik etkisinin ne kadar süreceği bilinmez. Doğumsal kalp anomalileri ile bağlantısı en çok tedavi sonrası 45 ay sonrasında bile gösterilmiştir (74). Asitretinin etkisini gösteren büyük bir çalışma yoktur, ancak vücutta bir miktar etretinata dönüştüğü için muhtemelen kendi yarılanma ömründen (50-60 saat) daha uzun süre teratojenik etkiye sahiptir. İsotretinoin

ile topikal tedavinin dozun ayarlanması mümkün olmadığı için teratojenite açısından gerçek risk bilinmemektedir, ancak yetersiz bilgiler riskin olmadığı yönündedir.

#### 2.4.4.3 ANTİBİYOTİKLER

*Rothman* ve arkadaşları doğumsal kalp hastalığı olan 390 hasta ile yaptığı vaka kontrollü çalışmada, doğumsal kalp hastalıklarıyla özellikle büyük arter transpozisyonun, maternal ampisilin tedavisiyle bağlantısını göstermiştir (75). Peşinden yapılan birçok benzer çalışmada bu bulgular doğrulanmamıştır (76). Son olarak büyük bir toplum bazlı yapılan bir çalışmada Macaristan'da ikinci ve üçüncü trimesterde ampisilin kullanan 4468 vakada DKH ile bağlantısı gösterilememiştir (77). Birçok büyük çalışma maternal ampisilin kullanımıyla ilgili olarak yapılmış ve genel olarak doğumsal anomaliler ile birlikteliği gösterilememiştir. FDA'da kategori B olarak belirtilmiştir (78). Danimarkalı bir araştırmacı birinci trimesterde ampisilin kullanan ve risk faktörü taşıyan gebelerde, riskin beklenenden daha fazla artmadığını göstermiştir (79).

Erken gebelik haftasında maternal vajinal metronidazol kullanımına ilişkin yayınlanan iki meta-analizin sonucunda, risk artışı gözlenmemiştir (80,81). *Baltimore- Washington Infancy Study* (BWIS) metronidazol kullanımının, çıkış yolu anomalileri (OR, 6.0; %95 güvenlik aralığı, 1.8-20.7) ve membranöz VSD (OR, 12.2; % 95 güvenlik aralığı, 3.0-50.2) için risk artışı yarattığı gösterilmiştir (32). Gebelik kategorisi B'dir.

Maternal trimetoprim-sulfametaksazol (kategori C) kullanımı ile bağlantısını araştıran vaka kontrollü çalışmada, ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebeler çalışmaya alınmış ve 3870 DKH'lı çocuk incelenmiş, Macaristan'da yapılan çalışmayla benzer sonuçlanmış, beraberinde folik asit kullanan gebelerde riskin azaldığı görülmüştür. (OR, 2.1; %95 güvenlik aralığı, 1.4 - 3.3). (34,35)

#### 2.4.4.5 ANTİVİRAL, ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

Annenin kullandığı Zidovudin (kategori C) DKH'yı da kapsayan doğumsal anomalilerle bağlantısı gösterilmiştir (82). Antiviral ilaçların mekanizmasının aksine tutarsız bir şekilde riskin ilk ya da ikinci trimesterde değil, üçüncü trimesterde arttığı gösterilmiştir. Antiretroviral Gebelik Birimi tedavinin, ikinci ve üçüncü trimesterlerde verilmesiyle DKH arasında bağlantı görülmediğine dair görüşünü bildirmiştir.

#### 2.4.4.6 ANTİFUNGAL TEDAVİLER

İngiltere'deki kohort çalışmada ve Danimarka'daki çalışmada, gebeliğin ilk trimesterde kullanılan tek doz oral flukonazol tedavisinin DKH riskini arttırmadığı gösterilmiştir (gebelik kategorisi C). (83)

Benzer şekilde prospektif bir çalışmada, doğumsal anomali sıklığının flukonazol kullanan gebelerde artmadığı gösterilmiştir (median doz 200 mg). Çalışmada 4 çocuğun benzer ve nadir doğumsal anomalileri (DKH da dahil) olduğunu not edilmiştir, sonuçlarda bu gebeliklerin çoğunun ilk ve değişik trimesterlerde *coccidoidomycosis menenjit*i nedeniyle yüksek doz (400-800 mg/gün) flukonazol tedavisi almış olduğunu bildirmiştir (84,85).

#### 2.4.4.7 ANTİKONVÜLZANLAR

Bugüne kadar birçok çalışma epileptik gebelerde gelişen doğumsal malformasyonları yayınlamış, ancak bu çalışmalar teratojenitenin epilepsiden mi, yoksa antiepileptik tedaviden mi kaynaklandığını açıklayabilecek bilgiyi içermemektedir. Bununla birlikte epileptik hastalarda nöbet kontrolünün zor olması ve multipl ilaç kullanılması nedeniyle yapılan bu çalışmalarda hangi ilacın hangi malformasyonla bağlantısı olduğunu anlamak gerçekten zordur (86,87). Bazı antikonvülzanların karakteristik anomalilerden sorumlu olduğu bilinmektedir (fetal hidantoin sendromu), bunlardan bazıları doğumsal kalp hastalıklarını da içermektedir (fenitoin gebelik kategorisi D, valporik asidin gebelik kategorisi D'dir).

#### 2.4.4.8 LİTYUM

Bir bağlantıda gebelikte lityum kullanımının gelişecek Ebstein anomalisi arasında gösterilmiştir. İlk trimesterde lityum kullanan gebelerin incelendiği çalışmada 225 çocuğun %8'inde ciddi doğumsal kalp hastalıkları görülmüştür. Bunların üçte biri Ebstein anomalisidir (88). Bu bilgilerin aksine, 698 doğumsal anomalili çocuğun değerlendirildiği vaka kontrollü çalışmada herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir, ancak bu çalışmada hasta ve kontrol grubu sayısı düşüktür (89). Birçok retrospektif, prospektif ve meta-analiz çalışmadan çıkarılan sonuç lityumun kardiyak teratojen gibi görünmediğidir (90,91). Gebelik kategorisi D'dir.

#### 2.4.4.9 BENZODİAZEPİNLER, SEDATİF/HİPNOTİKLER, TRANKLİZANLAR

Gebelikte diazepam kullanımının doğumsal anomalilerle bağlantısı olduğunu gösteren ve 400 vakayı kapsayan iki çalışma yayınlamıştır (75,92) *Bracken* daha sonra bu çalışmalarını

yeniden analiz edip, çıkan sonuçların gebelikte diazepam kullanımının doğumsal anomalilerle bağlantısı olmadığını göstermiştir (76). *Zieler* ve *Rothman* daha sonraki çalışmada bir bağlantı gösterememişlerdir (92). Gebelikte diazepam kullanımı ile ilgili 150 VSD'li çocukta yapılan araştırmada, bir bağlantı gösterilememiştir (93). Gebelik kategorisi D'dir.

Gebelikte hipnotik amaçlı olarak kullanılan amobarbitalin, doğumsal anomali sıklığını belirgin şekilde arttırmadığı gösterilmiştir. Gebelik kategorisi D'dir. Buna rağmen kardiyak malformasyon oranı artmıştır. (RR, 2.6; % 95 güvenlik aralığı, 1.0-5.2) (94). Uzun süreli ya da yüksek doz kullanımının gebelikteki etkisi bilinmemektedir.

#### 2.4.4.10 SEMPATOMİMETİKLER

*Rothman* ve arkadaşlarının yapmış olduğu vaka kontrollü çalışmada, erken gebelikte fenilefrin kullanmış olan gebelerde kontrol grubuna göre DKH geliştirme riskinin hafifçe arttığı söylenmiş. Daha sonra aynı araştırmacı tarafında yayınlanan yeni yayınlarda bu bilgi doğrulanmamıştır (75,92). İlk trimesterde fenilefrin kullanımının doğumsal kalp hastalıklarıyla bağlantısı olmadığı büyük bir kohort çalışmada gösterilmiştir (94).

#### 2.4.4.11 KORTİKOSTEROİDLER

Maternal kortikosteroid kullanımı ile DKH gelişimi arasında muhtemel bir bağlantı BWIS'te açıklanmıştır (OR, 1.71; % 95 güvenlik aralığı, 1.01 - 2.88) (32). Konotrunkal kalp anomalisi olan 207 çocuğun incelendiği toplum bazlı vaka kontrollü çalışmada maternal kortikosteroid kullanımının doğumsal kalp hastalıklarını arttırdığı gösterilememiştir (95).

#### 2.4.4.12 FOLAT ANTAGONİSTLERİ

Sülfosalazin ve diğer dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinin ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebelikte kullanımı (kategori B) ve doğumsal kalp hastalıklarının gelişimi arasındaki bağlantı 3870 doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda incelenip gösterilmiş (OR, 3.4; %95 güvenlik aralığı, 1.1-6.1). Bu bağlantı folik asit alan annelerde görülmemiştir (34). Söylenildiği gibi, trimetoprim sülfometaksazolün gebelikte kullanımı doğumsal kalp hastalığı riskini artırır, folik asit kullanımı ile risk azaltılabilmektedir (34,35)

#### 2.4.4.13 NON-STEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

*Ericson* ve *Kallen* erken gebelik evrelerinde, nonsteroid anti-inflamatuar kullanan gebelerde geniş vaka grubunda (n:2557) yaptığı çalışmada, doğumsal malformasyonlar için

oranın 1.08, (95% güvenlik aralığı, 0.84 - 1.29), kardiyak malformasyonlar için oran 1.86 bulundu (95% güvenlik aralığı, 1.32 - 2.62). Buradan çıkan sonuç, ilacın kardiyak defektler için spesifik olmadığıdır (96).

İbuprofenin gebelikte kullanımının (kategori B), fetusta gelişen D- BAT (OR, 2.5; %95 güvenlik aralığı, 1.2-4.9), membranöz VSD (OR, 1.9; %95 güvenlik aralığı, 1.0-3.5), Down sendromu ile ilişkili AVSD (OR, 2.4; %95 güvenlik aralığı, 1.1-4.2) ve biküspid aorta (OR, 4.1; %95 güvenlik aralığı, 1.8-9.3) ile bağlantısı görülmüş. Down sendromuyla ilişkili olmayan AVSD ile ilişki gösterilememiştir (5). *Souter ve Hammerman* iki ayrı çalışmada, ibuprofen tokolizi ile persistan PDA arasında ilişki bulmuşlardır (97,98). Bu etki özellikle doğumu içeren 48 saatte uygulama yapılıyorsa, daha belirgin olmaktadır. Ek olarak, maternal naproksen, diklofenak, ketoprofen, indometazin ve sulindak kullanımı sonrası duktusun erken kapanması ve persistan pulmoner hipertansiyon olguları birçok defa bildirilmiştir (99,100,101)

#### 2.4.4.14 FEMALE HORMONLAR

Oral kontraseptiflerin gebelikte kullanımının potansiyel kardiyak teratojen etkisi, iki vaka kontrollü çalışmada gösterilmiştir (102,103). *Wisemann ve Dodds* oral kontraseptiflerin DKH gelişmesi riskiyle bağlantısını bulamamışlardır (104). *Ferencz* ve arkadaşları 110 doğumsal kalp hastalığı olan anne ile yaptığı çalışmada, belirgin bir bağlantı kurulamamıştır (105). Genel olarak bilgiler, hormonal desteğin bu açıdan güvenli olduğudur.

Maternal klomifen kullanımı ile aort koarktasyonu arasındaki bağlantı, 126 koarktasyonlu çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada gösterilmiştir (OR, 4.5; %99 güvenlik aralığı, 1.0-19.9) (32). Vaka kontrollü 83 konotrunkal defektli çocuğun incelendiği bir çalışmada, maternal klomifen kullanımının kontotrunkal defektle bağlantısı görülememiştir (106). BWIS'te maternal klomifen kullanımının FT ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (OR, 3.2; %95 güvenlik aralığı, 1.6-6.3) (32).

#### 2.4.4.15 NARKOTİKLER

Doğumsal kalp hastalığı olan 300 ve 400 çocukta yapılan vaka kontrollü iki çalışmada maternal kodein kullanımı ile (kategori C) bağlantı görülmüştür, ancak metodolojideki sınırlamalar nedeniyle sonuçların doğruluğu açısından şüphe duyulmuştur (75,92). Daha sonra yayınlanan çalışmada bağlantı gösterilememiştir (107).

#### 2.4.4.16 KEMOTERAPİ

Gebelik esnasında kemoterapötik ajanların kullanılması ile ilgili bugüne kadar yayınlanmış bir bilgi bulunmamaktadır. Literatürler gebelik öncesinde kematerapötik ajanların kullanılması ile sınırlıdır. Büyük sayıda doğumsal anomalili çocukların değerlendirildiği vaka kontrollü çalışmada, annelerinin çocukluk ya da adolesan dönemde kanser tedavisi almış olan çocukların DKH oranı %10 olarak belirtilmiştir, daktinomisin almış olanlarda bu oran %0.6 olarak görülmüştür. Doksorubisin ile ilgili insan ve hayvan deneyimlerde riskin artmadığı görülmüştür (108). Anti-neoplastiklerin gebelik kategorisi D'dir.

#### 2.4.4.17 ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

*Tennessee Medicaid* sistemindeki 29507 çocuğun incelendiği kohort çalışmada, maternal anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanıp ilk bir yılda doğumsal malformasyon tespit edilen vakalar ele alınmış. Çalışma ilacın ilk trimesterde kullanımının yaygınlığını %0.7 olarak bulmuş, doğumsal kalp hastalıklarını da içeren doğumsal malformasyon sıklığının belirgin şekilde arttığını gözlemlemişlerdir (OR, 3.72; %95 güvenlik aralığı, 1.89-7.30). Referans gruptaki major malformasyonların oranı (%2.6) ise genel popülasyondaki orandan (%3.0-3.5) daha düşük bulunmuştur (109).

### 2.4.5 MATERNAL NON-TERAPÖTİK İLAÇ MARUZİYETİ

#### 2.4.5.1 KAFEİN

Kafeinin plasentayı geçtiği bilinmekte, bu nedenle doğumsal malformasyonlara hazırlayıcı bir etken olabileceği düşünüldüğü için FDA, gebelerin günlük kafein alımını kısıtlamalarını önerir. Çalışmaların açıkça gösterdiği; kafein ile doğumsal kalp hastalıkları arasında bir bağlantı olmadığıdır. Vaka kontrollü bir çalışmada, 227'si kardiyak defekte sahip 2030 malfomasyonlu bebekle annelerin kafein alımı incelenmiş. Kafein alımı, çay, kahve ve kola olarak birimlendirilmiş, 200 mg/gün ve 400 mg/gün üzerinde kafeine maruz kalan gruplar arasında fark gözetilmemiştir, buda günlük 4 bardak kahveye denk gelmektedir. Ancak 1000 mg/gün üzerinde kafein alan bazı annelerin çocuklarında malformasyonların sık görüldüğü not edilmiş (110). Toplum bazlı bir çalışmada 850 tane günde 8 bardak üzerinde kahve içen anne üzerinde araştırmaya dahil edilmiş, sonuçta tüm doğumsal malformasyonlar için (buna DKH'larda dahil) riskin beklendiği kadar artmadığı görülmüştür (111). Bir diğer

kontrollü kohort çalışmada 595 tane günde 4 bardak üzerinde kahve alımı olan anne üzerinde yaptığı çalışmada, doğumsal malformasyonların görülme sıklığının beklenenden daha fazla artmadığı şeklinde sonuçlanmıştır (112). Başka bir çalışmada, gebeliğin ilk 4 ayda kafeine maruz kalmış 12696 anne üzerinde değerlendirme yapılmış ve doğumsal malformasyonların beklenenden fazla görülmediği şeklinde sonuçlanmıştır (94).

Kafein için bir tek BWIS'te potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Burada da kafein maruziyeti ya da dozunun kardiyak defektler ile ilgili artan riskten söz edilmemiştir (32). Bundan sonra yapılan çalışmaların hemen hepsinde ortak görüş, kafeinin doğumsal kalp hastalıkları sıklığını arttırmadığı yönündedir (113).

#### 2.4.5.2 ALKOL KULLANIMI

İlk defa 1973 yılında fetal alkol sendromu *Smith* ve *Jones* tarafından tanımlandığından beri, alkolün gebelik üzerinde çok farklı şekillerde malformatif etkisinin olduğunu gösterilmiştir, bunlar arasında doğumsal kalp hastalıkları da vardır (114). Mekanizma, etanolün fetal dokuda ödem yaratarak primitif kalp dokusunu gelişimini etkilediği yönündedir. Prospektif çalışmalar toplandığında çıkarılan sonuç; ilk trimesterde günde 1-2 adet içkinin tüketilmesiyle oluşan riskin, içki içmeyen gebelerden daha fazla olmadığıdır (115).

Finlandiya'da yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, 90 konotrunkal anomalili bebeğin anneleri, 150 VSD'li bebeğin anneleri ve kontrol grubu olan 756 alkol alan anne ile bulguları karşılaştırılmış, trunkal anomali ile alkol alımı arasında istatistiksel bir bağlantı gösterilememiştir. İlk trimesterde alkol alan annelerde VSD'li bebek sahibi olma riski dikkati çekmiştir (%47), kontrol grubu için oran %38'dir ( $p < 0.05$ ) (93). Atlanta'daki çalışmada maternal alkol maruziyetinin konotrunkal defektlerle bağlantısı gösterilememiştir (OR, 0.72; %95 güvenlik aralığı, 0.49-1.06). Hatta sık maruziyetinde bağlantısı gösterilememiştir (OR, 0.44; %95 güvenlik aralığı, 0.13-1.46) (106). Daha yakın zamanda İspanya'da yapılan çalışmada, günlük çok yüksek miktarda alkol alan annelerin (örneğin 92 g/gün) olduğu grupta alkolün fetal kardiyak malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (116).

*Baltimore Washington Infant Study*'de son menstrual periyod ve ilk trimesteri içeren süre içerisinde maternal alkol alımının (5 bardak bir seferde), tek küçük musküler VSD ile bağlantısını göstermiştir. Artan miktarda kullanımın anomali insidansını arttırmadığıda

görülmüştür (32). Benzer bir çalışmada Finlandiya’da ilk trimesterde annelerin alkol kullanımı üzerine yapılmış ve tespit edilen tek bağlantı ASD için riskin 2 kat arttığı şeklinde olmuştur, burada da artan miktarda alımın, malformasyonların sayısında ve ağırlığında artışa sebep olmadığı gösterilmiştir (OR 1.9; %95 güvenlik aralığı, 1.0-3.4) (117).

#### 2.4.5.3 KOKAİN VE MARIHUANA KULLANIMI

Bir vaka bildirimini *Shepard* tarafından yapılmış, maternal kokain kullanımının, gelişen kalpte tek ventrikül ve koroner arter oklüzyonuna sebep olduğunu bildirmiştir (118). *Martin* ve *Khoury*, Atlanta’da yapılan bir vaka kontrollü çalışmada, maternal kokain kullanımının kalpte tek ventrikül malformasyonu ile bağlantılı olabileceğini göstermiştir (119). Neonatal toksikoloji çalışmasında, 214 çocukta yapılan değerlendirmede tek vakada DKH görülmüş, bununda periferik pulmoner stenoz olduğu belirtilmiştir (120). Daha önce yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, maternal kokain kullanımının kardiyak defektlere ilişkin riski arttırmadığı sonucunu gösterilmiştir (32). Daha sonraki bir vaka kontrollü çalışmada, kokain kullanımı bazı kardiyak defektlerle bağlantısı bulunmuş (OR, 11.6; %95 güvenlik aralığı, 0.89-151.5), heterotaksi (OR, 3.7; % 95 güvenlik aralığı, 1.3-10.7) ve membranöz VSD için riskin arttığı bulunmuştur (OR, 2.4; %95 güvenlik aralığı, 1.3-4.4) (121, 122). Yayınların sonuçlarının çelişkili olmasının sebebi, vaka sayılarının az olmasına, kokain kullanımının çoğu kez doğru şekilde bildirilmemesine ve kullanım miktarlarının farklılık göstermesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

*Atlanta Birth Defect Case*’in yayınladığı sonuçlara göre, maternal marihuana kullanımının tek isole VSD riskini iki kat arttırdığı öne sürülmüştür. Riskin haftada üç defa düzenli maternal kullanımı ile arttığı saptanmıştır (123). BWIS’te maternal marihuana kullanımının, bebeklerde Ebstein anomalisi riskini hafifçe arttırdığı açıklanmaktadır (32). Gebelik kategorisi C’dir.

#### 2.4.5.4 SİGARA İÇİCİLİĞİ

Bugüne kadar maternal sigara kullanımı ve DKH arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bir meta-analiz 1971 ile 1999 arasında yapılan çalışmaları derlemiş (12 çalışmada tüm kalp defektleriyle ilgili bağlantı araştırılmış, 7 tanesinde spesifik kalp defekti gruplarıyla ilişki araştırılmış) ve tüm kalp defektleriyle ilgili bir ilişki bulunamamıştır. (OR, 1.07; %95 güvenlik aralığı, 0.98-1.17) (124). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda,



sigara ile doğumsal kalp hastalıkları arasında bağlantı gösterilmiş (*Torf ve Christianson* çalışmasında sonuç OR, 2.1; %95 güvenlik aralığı, 1.2 -3.5, *Woods ve Raju* çalışmasında; OR, 1.56; %95 güvenlik aralığı, 1.12-1.82). *Baltimore Washington Infant Study*'de ve İsviçre çalışmasında ilk başta bir ilişki gösterilememiş (125,126). *Baltimore Washington Infant Study* verileri kullanılarak küçük bir hasta sayısını içeren çalışmada, maternal sigara kullanımı ile tek ventrikül ve BAT arasında bir bağlantı gösterilmiştir (127). Spesifik defektlerle ilgili daha çok sayıda hastayı içeren toplum bazlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.4.5.6 A VİTAMİNİ

Birkaç çalışma, diyetle yada suplemantasyonla alınan A vitamini fazlalığının, nöral tüp defektleri ve kalp çıkış yolu anomalileri ile bağlantısını göstermiştir. Bunun ardından bu bağlantıyı destekleyen ve desteklemeyen çalışmalarda yayınlanmıştır (128,129,130). Çalışmaların sonuçları arasındaki bu tutarsızlık, A vitamini alımı hesaplanırken kullanılan metoddan kaynaklandığı düşünülmektedir. Her iki türden çalışmaların sonuçlarından çıkarılacak ortak sonuç; 10.000 IU retinolün üzerinde alınan suplemantasyonun DKH ile bağlantılı olduğudur. Hayvan çalışmalarında da yüksek suplemantasyonun hem DKH hem de nöral tüp defektlerine neden olduğu görülmüştür (129,131) Gebelik kategorisi X'dir (günlük dozu 18000-25000 IU arasında olanlar)

#### 2.4.6 MATERNAL ÇEVRESEL MARUZİYET

##### 2.4.6.1 ORGANİK SOLVENTLER

Bu başlık altında yapılan çalışmaları doğru şekilde değerlendirmek doğal olarak zordur, çünkü bu maddeler çeşitli kimyasallar ile farklı miktarlarda karışmış halde kullanılırlar ve dolayısıyla bu maddelere temas değişik yollarla olur. Çoğunlukla boyaların içinde çözücü olarak kullanılan bu maddelerle ilgili az miktarda çalışma yayınlanmış, çözücü ve diğer organik solventlerin hipoplastik sol kalp sendromu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz, intakt septum ile birlikte BAT, FT, TPVDA, non-kromozomal AVSD ve Ebstein anomalisi ile bağlantısı gösterilmiştir (32). Annelerin mesleki maruziyeti üzerine yapılan araştırmada organik solventlerin VSD'ler ile bağlantısı gösterilmiş, boya ve verniğin konotrunkal anomaliler ile ilişkili olduğu, mineral yağ ürünlerinin aort koarktasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (113,132,133).

#### 2.4.6.2 HERBİSİD, PESTİSİD, RODENTİSİDLER

Zirai sektörde çalışılan kadınların dahil edildiği bir çalışmada, çocuklarında DKH sıklığının arttığı gösterilmiş, buda kullanılan zirai ilaçlarla açıklanmıştır (106). *Baltimore Washington Infant Study*'de herbisid ve rodentisidlere maruziyetin BAT ile bağlantısı bulunmuş, pestisidlerinde TPVDA ve membranöz VSD gelişiminde potansiyel risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (32). Son zamanlarda yapılan bir vaka kontrollü çalışmaya göre, maternal insektisid maruziyetinin bebekte konotrunkal anomaliler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (132).

#### 2.4.6.3 HAVA KALİTESİ

Son zamanlarda yapılan bir yayında hava kirleticilerin doğumsal kalp hastalıklarıyla bağlantısı olduğu sonucuna varılmıştır. Güney Kaliforniya'da yapılan çalışmada, havada solunan karbonmonoksit düzeyinin, VSD başta olmak üzere diğer doğumsal kalp hastalıklarıyla bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca havada solunan ozon miktarı ile aort damarı anomalileri ve diğer kapak anomalileri arasındaki bağlantı vurgulanmıştır. Kirleticilerin bu etkisinin özellikle ilk 3 ay belirginleştiği görülmüştür (134). Teksas'ta yapılan bir çalışmada, gebeliğin 3 ve 8. haftasında solunan karbonmonoksitin FT riskini arttırdığı, havada dolaşan küçük toz partiküllerinin (<10 mikrometre) solunmasıyla izole ASD riskinin arttığı görülmüştür. Dioksin miktarı ile izole ASD riskinin arttığı, karbonmonoksitin izole ASD'ler için, ozonun da izole VSD'ler için potansiyel risk faktörü olabileceği sonucuna ulaşmıştır (135).

#### 2.4.6.4 SU KİRLİLİĞİ

Bir çalışmada, trikloretilen ile temas eden suyu kullanan ebeveynlerin DKH'lı çocuk sahibi olma riski, temas etmeyen suyu kullanan çiftlere göre daha yüksek olduğu yayınlanmıştır (136). Bir başka yayında, ilk trimesterde evde mutfak suyu içen annelerin çocuklarında DKH riskin arttığı sonucuna varılmıştır (137).

#### 2.4.6.5 SU KLORİNASYON YAN ÜRÜNLERİ

Bazı çalışmalarda musluk suyunun klorlanmasıyla, su içindeki organik maddeleriyle girdiği etkileşimden oluşan yan ürünlerin riski araştırılmış, oluşan trihalometanlar gibi yan ürünlerin DKH ile bağlantısı görülmemiştir (132,139).

#### 2.4.6.6 DİĞER ÇEVRESEL ETKENLER

İyonize radyasyonun son zamanlarda doğumsal kalp defektleri ile bağlantısı üzerinde durulmuş, BWIS'te annelerin tıbbi ve dental amaçlı maruz kaldığı iyonize radyasyon miktarı ile DKH arasında bir bağlantı bulunamamıştır (32). Riskin özellikle çöplerin biriktirildiği, çevresel kirleticilerin yoğunlaştığı bölgelere yakın yerleşim yerlerinde yaşayan veya bu bölgelere yakın kaynaklardan su içen topluluklarda artmış olabileceği üzerinde durulmuştur. Büyük toplum bazlı çalışmaların sonuçları bir araya toplanıp yapılan çalışmalar mevcut. Bir çalışmada riskin tüm kalp defektlerinde arttığı ifade edilmiş, ancak varılan bu sonuç kesinleştirilememiştir, çünkü etkilenen kişi sayısı küçüktür (n:3) (140). İki ayrı çalışmada bir bağlantı gösterilememiştir (141,142)

Doğumsal anomalilerin analiz edildiği bir toplum bazlı çalışmada, Avrupa'nın 16 bölgesinde (daha çok Batı Avrupa'da) Çernobil kazasının etkisi araştırılmış, araştırmanın yapıldığı Batı Avrupa ülkelerinde doğumsal anomaliler üzerinde Çernobil kazasının etkisi gösterilememiştir (143).

#### 2.4.7 MATERNAL SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

##### 2.4.7.1 YAŞ

*Baltimore Washington Infant Study*'de maternal yaşın, non-kromozomal DKH ile bağlantısı gösterilememiştir (32). Spesifik defektler yönünden analiz edildiğinde, 30 yaş üzeri annelerde BAT için ve Ebstein anomalisi için yüksek risk bulunmuş (sırasıyla OR, 1.7; %95 güvenlik aralığı, 1.1-2.7, OR, 2.6; %95 güvenlik aralığı, 1.4-4.8), daha ileri yaş anneler (>34 yaş) biküspid aort kapağı ve ASD'ler açısından yüksek riskli bulunmuştur (sırasıyla OR, 2.5; %95 güvenlik aralığı, 1.3-4.8, OR, 1.6; %95 güvenlik aralığı, 1.0-2.5). Küçük yaştaki annelerse (<20 yaş) triküspid atrezisi açısından yüksek riskli bulunmuştur (OR, 2.8; %95 güvenlik aralığı, 1.3-6.4) (32). Non-kromozomal doğumsal anomaliler üzerinde yapılan bir analiz olan *Metropolitan Atlanta Congenital Defects* çalışmasında, 1968 ile 2000 yılları arasında ileri anne yaşıyla (>35 yaş) tüm DKH arasında ilişki görülmüştür (OR, 1.12; %95 güvenlik aralığı, 1.03-1.22) (144).

##### 2.4.7.2 IRK VE ETNİSİTE

İrk ve etnik grupların doğumsal anomalilerle bağlantısını irdeleyen birçok çalışma yayınlanmıştır. Beyaz bebeklerde, siyah bebeklerle karşılaştırıldığında artan oranlarda Ebstein anomalisi, aort stenozu, AVSD, ASD'ler, aort koarktasyonu, trunkus arteriozus, FT, PDA, pulmoner stenoz, hipoplastik sol kalp sendromu görüldüğü, azalan oranlarda pulmoner stenoz görüldüğü yayınlanmıştır (106,145,146,147). Toplum bazlı bir çalışmada Kaliforniya'da hispanik ve siyahi kadınların gebeliklerinin, beyaz kadınların gebeliklerine göre doğumsal anomaliler yönünden farklı olmadığı saptanmıştır (149).

#### 2.4.7.3 ÜREME PROBLEMLERİ

Üreme sorunları yaşamış olan gebelerin bazı spesifik doğumsal kalp hastalıklarıyla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Düşük doğum öyküsü FT (OR, 1.5; %95 güvenlik aralığı, 1.0-2.2) ve Ebstein anomalisi (OR, 3.2; %95 güvenlik aralığı, 1.7-5.9) riskini arttırdığı saptanmıştır (32). Ölü doğum öyküsü olanların non-kromozomal AVSD ile (OR, 5.61; %95 güvenlik aralığı, 1.94-16.21), önceki preterm doğumların ASD'lerle (OR, 2.1; %95 güvenlik aralığı, 1.24-3.4) ilişkili riskinin arttığını göstermektedir (32). Gebelik problemi yaşayanların diğer teratojenik faktörleri (mesela diabet gibi) taşıyor olmaları ya da kalıtılan bilinmeyen genleri aktarıyor olabilmeleri muhtemeldir.

#### 2.4.7.4 MATERNAL STRES

Atlanta'daki vaka kontrollü çalışmada maternal stres olarak ölçülen işten atılma, boşanma, ayrı kalma, yakınlarının ya da bir arkadaşının ölümü ile konotrunkal kalp defektleri arasında bağlantı saptanmıştır (OR, 2.4; %95 güvenlik aralığı, 1.42-4.2) (114). Benzer bir çalışma Kaliforniya'da yapılmış benzer sonuçlar bulunmuş ve artan riskin özellikle üniversite mezunu annelerde daha belirginleştiği görülmüştür (OR, 2.4; %95 güvenlik aralığı, 1.3-4.8) (149).

#### 2.4.8 PATERNAL FAKTÖRLER

Giderek artan yoğunlukta babayı etkileyen faktörlerin genelinin, doğumsal anomaliler ve bir kısmında DKH'larla ilgili olabileceği fikri kabul görmektedir. Yaşlı babalarda sık rastlanan yeni bir baskın mutasyon ve ileri baba yaşının akondroplazi, Alport sendromu ve Marfan sendromu ile bağlantısı görülmüştür. Marfan sendromu, içerisinde kardiyak defektleri de barındıran bir sendrom olarak bilinir. Marfan sendromu için sporadik ve yeni mutasyonlar taşıyan çocukların babalarının yaşı, genel popülasyona göre daha büyük olduğu görülmüştür

(150,151). Bazı hastalıkların ortaya çıkışında paternal genetik faktörlerin önemi gözlenmektedir, mesela tip 1 diabetli bir babanın çocuğunun tip 1 diabet geliştirmesi riski, annesinin tip 1 diabetli olan bir çocuktan daha fazladır (152).

#### 2.4.8.1 PATERNAL YAŞ

Çalışmaların sonuçları artık paternal yaşın DKH açısından bir risk faktörü olarak görüldüğü yönündedir. *Olshan* ve arkadaşları 4110 DKH'lı çocuk üzerinde yaptığı araştırmada baba yaşının doğumsal risk faktörleri üzerindeki etkisini incelemiş ve elde ettiği sonuçları *British Columbia* çalışmasındaki verilerle karşılaştırmış. Baba yaşının 8 farklı kardiyak defektle ilişkisinin olduğunu anne yaşı ve diğer risk faktörlerini kontrol ederek bulmuştur. Artan baba yaşının, artan VSD, ASD ve PDA ile ilişkisi olduğu gözlenirken, sonuçlarda baba yaşının <20 yaş olmasının VSD'ler ile ilişkili olduğu (OR, 2.0; %95 güvenlik aralığı, 1.1-3.6) ve muhtemel ASD'lerin de riskini arttığı (OR, 1.9; %95 güvenlik aralığı, 0.9-4.3) sonucuna varılmıştır (153). *Metropolitan Atlanta Congenital Defects* çalışmasında da ASD ve VSD'lere karşı, anne yaşı ve ırka göre düzeltmeleri yapıldıktan sonra riskin artmış olduğu görülmüştür. Tam tersine, Çin'de yapılan araştırmada baba yaşı ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir (154). Gerçekte, bebek doğduğunda baba yaşı < 25 yaş olan bireylerde risk, baba yaşı > 25 yaş olan bireylere göre artmıştır. (OR, 2.27; %95 güvenlik aralığı, 1.85-2.79). Baba yaşı > 25 yaş olan bireylerde ise VSD, PDA ve FT riski artmış bulunmaktadır. *Baltimore Washington Infant Study*'de izole membranöz VSD ile baba yaşı arasında ilişki bulunamamıştır (155).

#### 2.4.8.2 PATERNAL ÇEVRESEL MARUZİYET

Doğumsal kalp hastalıklarının etiyolojisini aydınlatmak için baba faktörüne yönelik az sayıda çalışma mevcuttur, sonuçları da tartışmalıdır. *Baltimore Washington Infant Study*'de babanın kokain kullanımının genel olarak tüm DKH riskinde artışa neden olduğu, kısmi olarakta VSD'ler ve trikuspit atrezisi vakalarında artış gözlendiği açıklanmıştır (32). *Baltimore Washington Infant Study* datalarını yeniden yorumlayan *Ewing* ve arkadaşları paternal marihuana ve ileri yaştaki babalarda kokain kullanımının, izole membranöz VSD riskini arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır (sırasıyla OR, 1.36; %95 güvenlik aralığı, 1.30-11.86, OR, 3.92; %95 güvenlik aralığı, 1.30-11.86) (155,156).

*Savitz* ve arkadaşları 1959-1966 arası *Kaiser Health Plan*'daki verilerden faydalanarak paternal faktörlerin doğumsal kalp hastalıklarına etkisi konusunda yaptıkları analizde, paternal sigara içiciliği, alkol alımı ve ileri yaşın çocuklarda doğumsal kalp hastalığına rastlanma sıklığı ile arasında bir ilişki bulunamamıştır (157).

## 2.5 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARININ GENETİK TEMELİ

İlk olarak genetik biliminin derinliklerine inildiğinde, bazı doğumsal kalp hastalıklarına ilişkin çalışmalar yapılmış ve bunlar ışığında bugünlere gelinmiştir. Çalışmaların temelinde geçiş ve tekrarlama riski, multifaktöryel olduğu görülür. Bugün ulaştığımız bilgi düzeyinde, DKH fenotipinin ortaya çıkışında birkaç sendromik hastalığın (DiGeorge sendromu, Williams-Beuren sendromu, Alagille sendromu, Noonan sendromu, Holt-Oram sendromu gibi) dışında, çevresel etkenlerinde dahil olduğu multifaktöryel bileşenler rol oynadığı görülür. Literatürde klasik Mendelyan geçişin olduğu DKH'ları olan aileler bildirilmiştir. Geçtiğimiz on yılda ailelerin genetik temelleri üzerinde, risk faktörleri bireyselleştirilmiş ve ortaya çıkan tabloda DKH'nın etiyolojisi daha da aydınlatılmıştır. İnsan geneolojisinde kardiyovasküler genetik, ilk yola çıkılan ve erken araştırılmaya başlanmış bir bölümdür, bu nedenle yeni bilgiler çok hızlı bir şekilde gelmektedir (4).

Yeni geliştirilen tanı ve tedavi yöntemleriyle, son yıllarda birçok DKH düşük morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Bu ilerleme erişkin dönemde hayat kalitesini arttırmaktadır. Son yıllarda ne kadar iyi tedavi modaliteleri oluşturulsa da, bilgilerimiz DKH'ların toplumda giderek artan sıklıkta karşımıza çıktığını göstermektedir. Bugün hastalığa neden olan patobiyolojik temelin ayrıntıları aydınlatılırken genetik bir temelinin olup olmadığının klinisyence bilinmesinin bir takım avantajları olacaktır, diğer organ patolojileri önceden tahmin edilebilecek, prognostik bir öngörüsü olabilecek, ailenin bir başka hasta çocuklarının olup olmayacağını bilmesini sağlayacak ve ailenin diğer bireylerinde bu genetik geçişe sahip olup olmadıkları bilinebilecektir (4).

### 2.5.1 GENETİK TESTLERİN DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI TANISINDAKİ GELİŞİMİ

Doğumsal kalp hastalıkları multipl doğumsal anomalilerle birlikte olabilir, yüz anomalileri, ekstremite anomalileri, organ malformasyonları, büyüme ve gelişme kusurları görülebilir. Şu anda birkaç genetik analiz yöntemi klinisyenlerin DKH'lı çocuklar hakkında

bilgi sahibi olmada yardımcı olmaktadır, bunlar; sitogenetik çalışmalar, flöresan in situ hibridizasyon (FISH) ve DNA mutasyon analizleridir. Bu tekniklerden birine karar verdikten sonra, ön görülen hastalıkların vurguladığı ve öne çıkardığı teknikle genetik analiz gerçekleştirilir (4).

#### 2.5.1.1 KROMOZOM ANALİZİ

İleri genetik analiz teknikleri (FISH gibi) kullanılmadan önce standart kromozom analiz teknikleri ile DKH'ların %8-13'lük kısmında pozitif sonuç elde edilmekteydi (158). İlerleyen tekniklerle selektif kardiyak defektleri daha yüksek oranda genetik temeli bulunabilmektedir. Tam tersi, bazı kromozom anomalili çocuklarda DKH %30 sıklıkta görülebilmektedir, veya trizomi 18'de olduğu gibi bu oran %100'e ulaşır (159)

Standart metofaz karyotip analizi (450-550 band gösterir) birçok kromozomal hastalık için tanısaldır, örneğin Trizomi 21 ve Turner sendromu gibi monozomiler. Daha duyarlı bir test olan yüksek çözünürlüklü bantlama tekniği, daha çok sayıda bandı (550-850 band) göstermektedir. Bu teknik yapısal kromozomal anomalilerin; dublikasyonlar, kromozomlar arası translokasyonlar, interstisyel ya da terminal delesyonları gösterebilecek kabiliyettedir (160). Birçok merkez standart karyotip analizi sonucunu 7-14 gün içinde verir, yüksek çözünürlü bantlama tekniği ise ancak 3 haftada sonuçlanır. Daha gelişmiş sitogenetik teknikler, FISH gibi, çok daha tanınması zor yapısal kromozom anomalileri (mikrodelesyon, ince dublikasyonları ve translokasyonları) gösterebilir. FISH problemleri Trizomi 13, 18, 21 gibi sık gözlenen major anomalileri daha hızlı analiz ederek 1-2 gün içerisinde sonuç verir. Genetik analizler periferik kandaki lenfositler, kord kanı, cilt fibroblastları, amniyotik sıvı, koryonik villus ve kemik iliği kullanılarak yapılabilir. Daha çok periferik kan örnekleri kullanılır, transfüzyon durumlarında, transfüze edilen kan vücuttaki kan volumünün küçük bir kısmını oluşturduğu için sıklıkla kromozom analizi sonuçlarını etkilemezler. Verilen kan ürünlerinin lökosit filtresinden geçirilmesi ve ışınlanması ile ise test sonuçları etkilenmeden analiz edilir (161).

Prenatal genetik analizde amniyotik sıvı sıkça kullanılır, genellikle 15-16. gestasyon haftasında elde edilir. Amniyotik sıvının olgunlaştırılıp, genetik analiz yapılacak ürünün elde edilmesi de 1-2 hafta sürer. Koriyon villus biyopsisi, 10-12. gestasyon haftalarında koriyon bölgesinden transabdominal ya da transservikal yolla yapılan doku analizidir. Burada sonuçlar 10-14 günde sonuçlanır. İn vitro fertilizasyonun geliştiği bu çağda, preimplantasyon dönemde

genetik analizi kromozomlarda anöploid ve bazı tek gen hastalıkları gibi patolojilerin tanınmasını sağlar (162). Preimplantasyon; genetik analizler ile bilinen bir spesifik gen hastalığı olan ve bu konuda genetik yardım almak için yardımcı üreme teknikleri kullanmayı talep eden bireyler için kullanılır. Bu teknik bazı avantajlı ve dezavantajlı genleri birlikte kalıtabilir (163).

#### 2.5.1.2 FISH TEKNİĞİ

FISH metodu DNA problemlerini hibridizasyon yoluyla kullanarak şu 3 sonucu vermesi temeline dayanır; normal, delesyon ve dublikasyon. Spesifik DNA problemleri flöresan lamba altında değerlendirilir ve iyi bilinen ( mesela 5p delesyonu-cri du chat sendromu) genetik hastalıkların teşhisini koyar. Diğer DNA problemleri, mikrodelesyonları tanımlamak için kullanılır, ancak bunlar gözle görülemezler. Williams, Allagile, 22q11 delesyon sendromları FISH metodu ile tanınabilecek mikrodelesyon hastalıklarıdır (4).

Subtelomer FISH yöntemiyle telomer analizi: Kromozomların uç kısımlarında bulunan ince delesyonlar, dublikasyonlar ve tanınması zor translokasyonlar, yüksek çözünürlüklü karyotip teknikleri gerektirir. Yeni geliştirilen flöresan DNA problemleri ile telomer-subtelomer bölgelerdeki anomaliler tanınabilmektedir. Kromozomların distal kısımları, tekrarlayan sekanslarla, gen yoğunluğu açısından yüklü bölgelerdir, fenotipin oluşmasına katkıda bulunurlar. Bu yöntem eğer hastanız sendromik özellikler gösteriyorsa (yüz görünümü, organ anomalileri, büyüme ve gelişme kusurlarını birlikte içeriyorsa) ve ancak standart kromozom analizlerinde sorun saptanamamışsa kullanılacak bir tekniktir. Çocuklarda subtelomerik FISH yöntemiyle, mental retardasyona ek olarak aortik ark anomalileri, VSD, ASD, mitral yetmezlik ve intakt septumlu pulmoner stenoza olan hastalarda pozitif sonuç alındığı rapor edilmiştir (164,165).

Yayınlanan çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde, mikrosefali, hidrosefali, trakeözofageal fistül, iskelet anomalileri, multiple doğumsal anomaliler, polikistik böbrek, duodenal atrezi, sindaktili, epilepsi, mental retardasyon, gelişim geriliği ve/veya dismorfik yüz görünümü vakalarının %4-9 luk kısmı subtelomerik FISH yöntemiyle tanı alabildiği açıklanmıştır (166,167). Subtelomerik FISH yönteminin kullanımı, özellikle multipl doğumsal anomali ile birlikte mental retardasyon ve/veya DKH birlikteliğinde, özellikle karyotip analizinin normal bulunduğu hastalarda iyi sonuçlar vermektedir (168). Bulunan ince delesyonlar, dublikasyonlar ve dengesiz translokasyonlar, ailelerin bilinmeyen genetik



risklerinin keşfedilmesini sağlar. Ailelerin %50'sinde diğer bireylerde de genetik kusurlar tespit edilmektedir (169). Tespit edilen bu bilgilerin tıbbi genetik uzmanı ile analiz edilip değerlendirilmesi gerekir.

### 2.5.1.3 DNA MUTASYON ANALİZİ

Sitogenetik analiz yöntemleri kromozom sayısı ve yapısal değişiklikleri ile olan büyük sayıda gen lokusunu ilgilendiren anomalileri saptamaya yarar. Oysa bazı hastalıkların, daha küçük sayıda gen bozukluklarıyla ortaya çıktığı bilinir ve bunların teşhisi bazı alternatif yöntemleri gerektirir. Genler aslında sadece protein kodlayan bölümleri değil, gen aktivitesini belirleyen bölgeleride içeren karmaşık yapılardır.

Mutasyon analizleri, genlerin aktivitesini içeren bölgelerdeki küçük delesyonları, insersiyonları ve substitüsyonları içerir. Birçok metod polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirilir. İndirek tarama metodu olarak da, denatüre yüksek performans lipid kromatografi veya "*single-strand conformation polymorphism*" kullanılır, bunlar pahalı yöntemlerdir (170). Daha pahalı olan teşhis yöntemi, "*exon-by-exon*" ile genomik DNA'nın sekanslanmasıdır. Ek olarak daha yeni bir "*cost-effective*" direk sekans analizi kullanılmaya başlanmıştır (171). DNA testleri için sıklıkla periferik kan kullanılır, ancak diğer dokular, cilt, karaciğer, tükürük, kas, yanak hücreleri kullanılabilir. DNA testlerininde kullanılmayacağı alanlar vardır, büyük delesyonlar, ileri tipte mutasyonlar ve bazı yapısal kromozom anomalilerini teşhis etmede kullanılmazlar (4).

## 2.5.2 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ GEN DEFEKTLERİ

### 2.5.2.1 Dİ GEORGE SENDROMU

Di George Sendromu brankial ark/faringeal poş sisteminin gelişimsel bir anomalisidir. Sendrom, timus aplazi yada hipoplazisi, paratiroid bezi aplazisi yada hipoplazisi, spesifik kardiyak defektler ve karakteristik yüz görünümünü içerir. Hasta çocuklar hipokalsemi, DKH, immün yetmezlik, atipik yüz görünümü ile başvurabilir (172). Hastaların %10-20 kadarında 22 kromozomun proksimal uzun kolundaki bir kopyasını kaybetmiş olduğu görülür. Hastaların yaklaşık %90 kadarı 22.kromozomda mikrodelsyonlar taşır (173). Toplumda sıklığı 1/5950 canlı doğum olarak bilinir (174). Di George sendromu velokardiyofasiyal sendrom olarak bilinir ve genetik orijinine atfen 22q11 delesyon sendromu olarak da

adlandırılır. Hastaların hepsi 22q11 de delesyon taşıyabilirler, benzer klinik görünümü, mesela 10. Kromozomun kısa kolundaki mikrolelesyonda da görebiliriz veya benzer kliniği maternal diyabet ve maternal alkol kullanımı da oluşturmaktadır (175). 22. kromozom delesyonu olanlarda bugüne kadar çok farklı biçimde anomalilere rastlanmıştır. Sorunlar genel olarak; kardiyovasküler anomaliler, damak anomalileri, beslenme zorlukları, konuşma ve öğrenme zorlukları, renal anomaliler ve davranış sorunları olarak gruplandırılabilir (176) Diğer anomaliler; hipokalsemi, immün yetmezlik, iskelet anomalileri ve büyüme hormonu eksikliğini kapsar. Atipik yüz görünümü, tubüler burun yapısı, hipoplastik aloe nasi, bulböz tip burun, düşük ve/veya displastik kulak, mikrognati ve myopatik yüz görünümünü kapsar. 22q11 delesyon vakalarının %6-28'lik kısmında otozomal dominant kalıtım özelliği gösterir (177). Bu bilgi aile için önemlidir, çünkü bu durumda %50 sendromlu çocuk edinme riski vardır. En sık rastlanılan kardiyovasküler anomaliler FT, interrupted aortik ark tip B, trunkus arteriozus, konoventriküler VSD'ler, ve aortik ark anomalileridir (178). Pulmoner stenoz, ASD, heterotaksi sendromları ve hipoplastik sol kalp sendromu da rapor edilmiştir. Toplumda sık görülmeyen aortik ark anomalisi tipleri 22q11 delesyonuyla birliktelik gösterebilir; sağ aortik ark, servikal lokasyon, anormal dallanma şekilleri gibi. Fallot tetralojisi ile birlikte pulmoner kapak yokluğu, aortapulmoner kollateraller gözlenebilir (175,179) DORV ve BAT anomalileri 22q11 delesyonunda nadiren görülür (180).

FISH yöntemiyle tanı alan 22q11 delesyonu vakalarında kardiyak olmayan defektlerde gözden geçirilmeli, ailenin genetik konsültasyonu yapılmalıdır. Bu hastaların operasyonlarının oldukça yüksek mortalite riski taşıdığı bildirilmiştir. Hipokalsemi ve immün yetmezlik durumları da göz önüne alındığında klinisyen ve cerrahların postoperatif dönem için ciddi önlemler alması gerektiğini söylemek doğru olur (181). Merkezler arasındaki tartışma hangi kardiyak anomalilerde 22q11 delesyonu aranması gerektiği ve hangi haftada yapılacağı ile ilgilidir. Interrupted aortik ark tip B anomalisi veya trunkus arteriozus anomalisi taşıyanlarda, 22q11 delesyonunun yüksek oranda saptandığı bilinmektedir. Benzer şekilde, eğer hastada Fallot tetralojisine ek olarak pulmoner kapak yokluğu, aortik ark anomalileri (sağ ark da dahil), pulmoner arter anomalileri ve aortapulmoner kollateraller mevcutsa 22q11 delesyon analizi yapılması yerinde bir karar olur (179). Bazı yayınlarda, aortik ark anomalilerine perimembranöz VSD'nin eşlik etmesi durumunda, bazı yayınlarda ise, izole olan aortik ark anomalilerinde de FISH analizi yöntemiyle 22q11 delesyonu incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (179,182).

Birçok veri merkezi, FT ile normal ark ve dallanma gösteren aort yapısına sahip populasyonda %6 civarında olan 22q11 delesyonu bildirmiştir (183). Doğmuş olan çocuklar ise, hipokalsemi, timus boyutları, atipik yüz görünümü, damak anomalileri açısından taranmalıdır. Daha büyük çocuklarda delesyon, öğrenme ve konuşma güçlüğü, davranış problemleri, bağışıklık sistemi problemleri ve endokrin sorunlarıyla belirti vermektedir. Bugün kliniklerde Fallot tetralojisi olan hastalarda delesyonun erken tespit edilmesi için stratejiler geliştirilmektedir. Bunun hastalar için bazı avantajları olacaktır, mesela cerrahi esnasında verilecek kan ürününü, lökositlerden arındırılmış ve CMV negatif olanlardan kullanılması, hastaları CMV infeksiyonundan korumada önemlidir. Ayrıca acilen yapılacak genetik konsültasyon, ailenin yeni bir bebek sahibi olmadan önce önlem alınmasını sağlayacak ve ailenin diğer bireylerinin incelenmesiyle de delesyonu taşıyıp taşımadıkları öğrenebilecektir (4).

Sonuç olarak, prenatal 22q11 delesyon testinin aorik ark anomalilerinde, trunkus arteriyozusta, Fallot tetralojilerinde ve bazı VSD tiplerinde ( perimembranöz, konoseptal ve malaligment tiplerde) yapılması gerekmektedir.

#### 2.5.2.2 WILLIAMS-BEUREN SENDROMU

Williams – Beuren sendromu kardiyovasküler defektler, infantil hiperkalsemi, iskelet ve renal anomaliler, kognitif sorunlar, "sosyal kişilik," ve “elfin face” anomalilerini içeren, otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Birçok vaka, de novo mutasyonlar nedeniyle oluşan delesyonlardır (diğer delesyon sendromlarında olduğu gibi). Williams sendromu farklı klinik şekillerde başvurabilir. Tipik kardiyovasküler anomaliler; supralvalvular aortik stenoz, birliktelik gösteren supralvüler pulmoner stenoz ve periferik pulmoner stenozdur. Buradaki arteriyel anomaliler elastin genindeki mikrodelesyonlar ile elastin vaskülopati şeklinde oluşmaktadır. Aortik ve pulmoner arterlerde bu değişiklikler çeşitli derecelerde oluşabilir (184). Zamanla supralvüler aortik stenoz ilerleme gösterirken, supralvüler pulmoner stenoz ve periferik pulmoner stenoz zamanla düzelir (185). Williams sendromu kliniği gösteren hastaların %90’ında FISH yöntemiyle 7q11.23 mikrodelesyonu saptanır (184). Moleküler analizler sonrası hastaların fenotip ve genotipleri karşılaştırıldığında, delesyonu kapsayan gen bölgesi ile bir ilişki görülür, “bitişik gen delesyon sendromu” denen bu durumda, örneğin elastin geninin bir kopyasında olan delesyonda kardiyovasküler anomaliler görülürken, diğer kısımlarda da delesyonun görülmesiyle sendromun diğer klinik bulguları

gözükmeye başlar. Gendeki delesyon bölgesinin büyüklüğü ile klinik bulguların çeşitliliği uyum gösterir. Büyük delesyonlarda Williams sendromunda tipik olmayan konvulziyonlara varan klinik gelişim görülebilmektedir.

Genetik defektin çeşitliliğinin çok olması nedeniyle, periferik pulmoner stenoz vakalarında diğer anomaliler gözlenmese de Williams sendromunu ilişkilendiren gen bölgesine ait FISH analizinin yapılması gerekir. Sendromun erken tanısı önemlidir, hiperkalsiüri ilk bir yılda ortaya çıkar ve hayat boyu devam eder, buda kalıcı renal hasara kadar ilerleyebilecek bir kusurdur. Tiroid ve renal fonksiyonlar sinsi ilerleyebileceği için fonksiyonları aralıklı olarak taranmalıdır (186). Rutin arteryel tansiyon takibi mutlaka yapılmalıdır, erişkin Williams sendromlu vakaların en az yarısında mevcuttur ve çocukluk döneminden beri hipertansif olarak izlenmiştir (187). Saptanan delesyonlar genetik konsültasyonu önermeyi zorunlu kılar.

### 2.5.2.3 TEK GEN HASTALIKLARI

Geçtiğimiz 15 yılda, spesifik doğumsal kalp hastalıklarının genetik patogenezi üzerinde araştırmalar yapılmış ve bu konuda bir çok tek gen kusuru tespit edilmiştir. Bazı kardiyak defektin ise birden fazla gendeki mutasyonlarla oluştuğu görülmüştür. Gelecekte birçok gen kusuru keşfedilip bu listeye eklenecektir (188). Bazen tek gen kusurları doğumsal kalp hastalıklarının yanında diğer kusurları da ortaya çıkarabilir. Sendrom olarak adlandırılan bu tek gen hastalıklarından bazıları; Alagille sendromu, Holt-Oram sendromu, Noonan sendromudur.

#### 2.5.2.3.1 ALAGİLLE SENDROMU

Alagille sendromu safra yolları azlığı ile tanınmış, beraberinde kardiyovasküler, iskelet, okuler anomaliler ve tipik yüz görünümünün olduğu, otozomal dominant kalıtılan bir tek gen kusurudur. Alagille sendromunda %90'ın üzerinde kardiyovasküler anomaliler görülür (189). Eşlik eden kardiyovasküler anomaliler; periferik pulmoner hipoplazi, FT ve pulmoner valv stenozu sık görülürken, sol kalp lezyonları ve septal defektler de görülmektedir. Etkilenen ailelerde karaciğer ve safra yolları bulguları çok değişkendir. Duktus azlığı, hafif karaciğer enzim yüksekliği, hiperkolesterolemi ve karaciğer yetmezliği ile karakterize olan karaciğer bulguları vardır. Bir kısım Alagille sendromu (%3-7), FISH yöntemiyle teşhis edilebilen kromozomun 20p12 kısmında delesyon taşır. JAG1 geni sinyal proteini kodlayan ve 20p12

bölgesinde delesyona maruz kalan bölgede bulunur. Alagille sendromu tanısını alan ve geniş spektrumda fentotipik özellikler gösteren hastalarda, JAG1 mutasyonu tanımlanmıştır. Bu gruba kardiyak fenotip de dahildir (190).

Klasik Alagille sendromu kliniği gösteren olguların %90'ından fazlasında eğer çok duyarlı ve güçlü mutasyon analizi yöntemleri kullanılırsa JAG1 mutasyonunun gösterileceği bildirilmiştir. JAG1 mutasyon analizi FISH ve karyotipleri normal olan hasta grubunda yapılmalıdır (191). Çalışmalar giderek artan sıklıkta, ailede yüklü hikayesi bulunan periferik pulmoner stenoz, pulmoner valvuler stenoz, FT gibi sağ kalp defekti bulunan hastalarda, JAG1 spesifik gen bölgesinin araştırılması gerektiğini destekleyen sonuçlar ortaya çıkarmıştır (192,193). Periferik pulmoner stenoz, pulmoner arter dallanma patolojilerini tek başına veya FT ile kombine edilmiş şekilde taşıyan çocuklarda, klinik açıdan Alagille sendromunun bulguları araştırılmalı, kardiyak, hepatik, oküler (ön pencere anomalileri, retinal pigmentasyon anomalileri, posterior embriyotokson açısından), ortopedik (kelebek vertebra), hematolojik (kanama eğilimi) ve renal yapıların (kist, tubulopati) gözden geçirilmesi gerekir (194).

Alagille sendromu olarak kabul edilen vakalarda 20p12 delesyon analizi mutlaka istenmelidir. Birçok karyotip ve FISH analizi yapan merkez, analizi gerçekleştirebilir. Genetik analiz tanının kesinleşmesini sağlar ve çocuğun ilerde gelişebilecek hepatik ve vasküler tutulumu öngörülebilir (195). Ek olarak sitogenetik analiz sonuçları, ailelere ileride preimplantasyon dönemde tanı imkanı sağlayabilecektir. Erişilen sonuçlarla ailelere genetik konsültasyonu yapılarak tekrarlama riskleri açıklanabilir.

#### 2.5.2.3.2 NOONAN SENDROMU

Noonan sendromu multipl malformasyonlara neden olan genetik bir hastalıktır, bunlar arasında; karakteristik yüz görünümü, yele boyun, göğüs deformiteleri ve kardiyovasküler anomaliler vardır. %80-90 düzeyinde kardiyak tutulum gözlenir, sıklıkla pulmoner valvüler stenoz ve buna bağlı gelişen kardiyomyopati gözlenir (196,197). Eşlik eden diğer kardiyak anomaliler; sekundum ASD, AVSD, mitral kapak anormallikleri, aort koarktasyonu ve FT. Kardiyak olmayan diğer bulgular; kriptorşidizm, kanama diatezi ve öğrenme güçlüğüdür. Toplumda yaygınlığı 1/1000-1/2500 arasında bildirilmiştir. Kalıtım otozomal dominanttır, buna rağmen az miktarda sporadik eğilim görülmüştür.

Noonan sendromu genetik açıdan heterojen bir hastalıktır, bugüne kadar 3 gen gösterilmiştir; *PTPN11*, *SOS* ve *KRAS* (198). Genetik kusurun fenotipe yansımaları 12. kromozomda görülür; *PTPN11* geni tirozin fosfatase proteini olan *SHP-2*'yi kodlar. *SHP-2* birçok farklı biyolojik aşamada rol oynayan bir sinyal görevini yapar. Bu fonksiyonların arasında semilunar kapaklarda vardır. *PTPN11* mutasyonu Noonan sendromlarında %40-50 gözlenirken, ailesel geçişi fazla olan ve pulmoner valvüler stenozu olan vakalarda daha siktir (199). Diğer taraftan *PTPN11* mutasyonu taşımanın diğer Noonan sendromu özelliklerini (mental retardasyon gibi) göstermekle bir korelasyonu yoktur. *PTPN11*, *SOS1* ve *KRAS* genlerinin analizi merkezler tarafından yapılabilmektedir, ancak heterojen bir genetik hastalık olduğu için müsbet sonuç alınamayabilir. Arada kalınan vakalarda, yüz görünümü benzer özellikler gösteriyorsa bu analiz istenebilir. Ailelerde yapılacak analiz preimplantasyon döneminde teşhisi koydurabilir. *PTPN11* gen mutasyonu LEOPARD sendromunda da görülebilir, bu sendromun özellikleri ile Noonan sendromuna benzese de çok farklı klinik şekillerde başvurabilirler. LEOPARD sendromunda ana defektler şunlardır; lentiginöz lezyonlar, elektrokardiyografik anormallikler, oküler hipertelorizm, pulmoner stenoz, anormal genital, büyüme geriliği ve sensorinöral sağırılık. Beraberinde daha çok maksillada ekspansif lezyona neden olan dev hücreli kemik lezyonları vardır, kardiyak bulguları Noonan sendromuna çok benzer, Noonan sendromuna ek olarak kemik lezyonları görülürse LEOPARD düşünülmelidir (200).

#### 2.5.2.3.3 HOLT-ORAM SENDROMU

Holt-Oram sendromu, otozomal dominant kalıtılan bir kalp-el anomalisidir, DKH'larının beraberinde üst ekstremitelerde anomalisi gözlenir. Toplumdaki sıklığı 1/100.000 canlı doğum olarak bilinir. Mendelian geçişle kalıtıldığı bilirse de sporadik vakalar vardır (201). Tüm hastalarda üst ekstremitelerde, preaksiyal kemik malformasyonu vardır; trifalengeal, hipoplastik, baş parmak yokluğu ve/veya radial aplazi. Hastaların  $\frac{3}{4}$ 'ünde atriyal ve/veya ventriküler septal defektler veya atrioventriküler bağlantı anomalileri mevcuttur (202). Hastaların çoğunda *TBX5* transkripsiyon faktör genine ait mutasyon bulunur (kromozom 12q24.1) (203). *TBX5* faktör geni, *NKX2.5* ve *GATA-4* genlerinin fonksiyonlarında anahtar rol oynar, bahsedilen genler kalp ve üst ekstremitelerde gelişimi ile ilgilidir (204). Holt-Oram sendromu olarak adlandırılan kalp-el sendromu da genetik açıdan heterojenite içerir. Saptanamayan mutasyonların, bu bölgelerin aktivitesini düzenleyen regülatör genlere ait mutasyonlar olduğu düşünülmektedir (203). Genetik mutasyonu saptanamayan olgularda, kalp

ve ekstremitte anomalisinin bir arada olduğu diğer sendromların bileşenleri de detaylı olarak incelenmelidir (Rothmund-Thomson sendromu, Okihiro sendromu, trombositopeni-radius aplazisi sendromu ve VACTERL).

Holt-Oram sendromu tanısında, kalp defektinin yanında radial kısmı ilgilendiren simetrik veya asimetrik (daha çok tek taraflı) el anomalileri olmasıdır. Karpal kemikleri ilgilendiren hafif bir deformite (mesela sadece radyografik gösterilebilen) varsa ve radial kemikle ilgili bir anomali görülüyorsa, muhtemelen bu Holt Oram sendromu değildir (205). Diğer ekstremitte anomalileri (sindaktili, polidaktili gibi), kraniyofasyal anomaliler, kalp dışı diğer organ anomalileri (heterotaksi dahil), Holt Oram sendromunda pek görülmezler (206). Birçok Holt Oram sendromu vakası, sekundum atriyal defekt veya membranöz VSD taşır. Kompleks kardiyak anomaliler nadirdir. Holt Oram sendromunda fenotipin yerleşebilmesi için, *TBX5* genine ait “*nonsense*” veya “*frameshift*” mutasyonu taşırken gen aktivitesinin %50’inden fazlasını etkilemesi gerekir, buna “*haployetmezlik*” denir. İlginç olarak 12. kromozomun dublikasyonunda da (*TBX5* bölgesini içermesine rağmen) Holt Oram kliniğinin geliştiği görülmüştür (207). Gen dozajını büyük oranda etkilemiş mutasyonların kliniğe yansması ile bazı küçük “*missense*” mutasyonların fenotipe etkisi birbirine yakın olmaktadır. Bu durum bize mutasyonun dozunun, hastanın kliniğini bir yerden sonra çok fazla değiştirmedeği için klinisyene bir faydası olmadığını göstermektedir (208).

#### 2.5.2.3.4 SENDROMİK OLMAYAN TEK GEN HASTALIKLARI

Son çalışmalarda tek gen defektleri ile ortaya çıkan, sendromik olmayan DKH’lar gösterilmiştir. Schott ve arkadaşlar *NKX2.5* genindeki mutasyonu atriyal septal defekti ve atriyoventriküler bağlantı anomalileri olan ve diğer sendromik özelliği olmayan 4 farklı akraba grubunda göstermiştir (209). Bu mutasyon, sadece hasta grubunda bulunmuş, kontrol grubunda görülmemiştir ve mutasyonun protein sentez ve fonksiyonunu değiştirdiği de gösterilmiştir. Bu mutasyon, daha sonraki çalışmalarda diğer doğumsal kalp hastalığı taşıyan akrabalar ve sporadik vakalar üzerinde çalışılmıştır (210,211). Sporadik vakalarda bu mutasyon gösterilememiştir. Sonuçta DKH genetiğinin patofizyolojisi, etkilenen genler, onları regüle eden genler, sentezlenen proteinlerin etkisi karmaşıktır. Araştırmacılar bireylerde septal defekt bulunan iki akraba grubunda, *GATA4* genindeki mutasyonu gözlemlenmişler, kontrol grubunda olmadığını göstermiş ve tanımlanan genin protein sentezinden sorumlu olduğunu ispatlamışlardır (212). Daha sonra yapılan çalışmalarda septal

defekti olan başka akraba gruplarında da bu mutasyon gösterilmiştir (213,214). Bu çalışmalar, *NKX2.5*, *GATA4* ve *TBX5* genlerinin kardiyovasküler sistemin gelişim yollarında birbirleriyle etkileşimi bulunan karmaşık bir düzeneğin parçası olduğunu göstermiştir.

Birçok DKH vakasında tek gen defekti bulunmadığı düşünülmektedir. Birçoğunun patofizyolojisinde multipl genetik faktörler ve çevresel değişkenlerin bulunduğu, hatta birçok genin ekspresivite ve penetrasyon özelliklerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Mesela, trizomi 21 vakalarının %40-50'sinde DKH mevcuttur. Bu ekspresivite ve penetrasyon farkı diğer genetik faktörlerin ve çevresel etmenlerin etkisini açıklayabilmektedir.

### 2.5.3 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ MAJOR KROMOZOM ANOMALİLERİ

#### 2.5.3.1 TRİZOMİ 21 (DOWN SENDROMU)

İlk kez 1846'da tanımlanan Down sendromu, 21. kromozomun ayrılma defekti sonucunda meydana gelir. Tüm vakalar içinde, genetik incelemelerin % 90-95'inde regüler tip trizomi (47XX veya XY+21), % 4-6'sında translokasyon (46,XX) ve % 3-4'ünde mozaik tip trizomi (47,+21) mevcuttur (215). Annenin yaşına bağlı olarak sıklığı değişmekle birlikte, Down sendromlu çocuk doğurma riski 600-700 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Bu risk 35 yaşından sonra hızla artarak, 40 yaş ve üzerinde 2/70'lere çıkar (216). Down sendromunun fenotipi, anormal fiziksel ve nörolojik bulgulara eşlik eden entelektüel bozukluk, kısa boy, doğumsal kalp hastalıkları, sindirim bozuklukları ve ortopedik anomalilerden oluşur. En sık görülen malformasyon olan DKH sıklığı, araştırmanın metodu ile ilişkili olarak, % 7 ile % 55,9 oranında değişmektedir (217,218). Doğumsal kalp hastalığı saptanan olgularda kromozom anomalisi sıklığı normalden 100 kat fazla olarak bildirilmekte ve DKH olan çocuklarında % 4-10'unu Down sendromlu çocukların oluşturduğu bilinmektedir (219). Down sendromlu fetusların otopsilerinde ise DKH oranı daha yüksek olup bu oran *Paladini* ve arkadaşlarının çalışmasında % 56 olarak tespit edilmiştir (220). Down sendromlu hastalarda 21. kromozomun uzun kolu üzerindeki 22.2- 22.3 bantları arasındaki bölge DKH'ndan sorumlu tutulmaktadır (221). Down sendromlu hastalarda en sık saptanan doğumsal kalp hastalıkları, daha çok atriyoventriküler septal defektler ve konotrunkal defektlerdir. Diğer taraftan tüm AVSD vakalarının da % 59-72'si Down sendromu olgulardır. Down sendromlu hastalarda FT ve DORV gibi konotrunkal anomaliler



sıklıkla saptanır; ancak diğer trizomilerde sıklıkla gözlenen hipoplastik sol kalp, trunkus arteriozus ve dekstrokaldi anomalilerinin prevalansları Down sendromunda belirgin olarak artmamıştır. Down sendromlu olgularda, hayatın ilk iki yılında mortalitenin başlıca nedeni kardiyak malformasyonlardır (222).

Down sendromlu hastaların on yıllık izlemine ilişkin çalışmalarda, mortalite nedeni içinde % 47'lik kısmı kardiyak anomali olduğu bildirilmektedirler (222). Nitekim *Mc Elhinney* kardiyovasküler anomali tespitinde fizik muayene bulgularının sensitivitesini % 80, spesifitesini % 56 olarak belirtmiştir (223). Hiç şüphesiz tanıda ekokardiyografinin üstünlüğü tartışılmazdır. Yaşamın ilk 1 ayında Down sendromlu bebeklerde mutlaka ekokardiyografi yapılması tavsiye edilmektedir. İsveç, Fransa ve İtalya'nın katıldığı ortak bir çalışmada (224), 5581 Down sendrom'lu hastada doğumsal malformasyon prevalansı değerlendirilmiş; DKH oranı İsveç'te % 32, Fransa'da % 23, İtalya'da ise %21 olarak bulunmuştur. Literatürde % 33 ile % 76 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (223,225,226). Bu çalışmalarda, Down sendromlu olgularda siyanotik DKH'ları arasında AVSD (% 53,4) ve FT (% 1-11), asiyanotik DKH arasında ASD (% 38) ve VSD'nin (% 31) daha sık olduğu rapor edilmiştir (223,225,226).

### 2.5.3.2 TRİZOMİ 13 VE TRİZOMİ 18

Otozomal trizomiler en sık rastlanılan yapısal kromozom anomalileridir. Otozomal trizomiler içerisinde Trizomi 21 den sonra en sık rastlanılan anomaliler; Trizomi 18 (Edward's sendromu) ve Trizomi 13'tür (Patau sendromu). Bunlar aynı zamanda yüksek mortalite içeren kromozom anomalileridir. Daha uzun sağ kalım örnekleri rapor edilmiştir (241). Risk faktörleri arasında, diğer otozomal trizomiler için tanımlanan faktörler bu trizomiler içinde geçerlidir, bunlar; anne yaşı, iyonize radyasyon, bazı ağır metaller, çöp depolama alanlarına yakın yerleşimdir. Çalışmalarda Trizomi 13 için, sağ kalımla ilgili 2.5 günden başlayıp 1-4 ay arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir. Trizomi 18 için, sağ kalımla ilgili 2.5 günden başlayıp 70 güne kadar uzayabildiği ifade edilmiştir (228,229). Sağ kalımı inceleyen bir çalışmada Trizomi 13'lü hastaların %38'inin, Trizomi 18'li hastaların %42'sinin 1 yaşına kadar yaşadıklarını göstermiştir. Ayrıca Trizomi 13 ve Trizomi 18'li kız çocuklarının erkek çocuklara göre daha uzun yaşadığı ileri sürülmüştür (230). Cinsiyet dışındaki diğer faktörler daha ayrıntılı biçimde henüz incelenmemiştir. Bazı uzmanlar yaşam süresindeki en önemli belirleyicinin DKH olduğu görüşündedir, ancak son yapılan çalışmalarda, DKH'nın

Trizomi 13 ve Trizomi 18 üzerinde, eğer kardiyovasküler operasyon geçirmişlerse sağ kalım üzerinde etkisi olabileceğini göstermektedir (231,232).

Çalışmalar son yıllarda ileri tıbbi bakım ve müdahalelerin, hasta çocuklara daha agresif yaklaşımların yapılmasına neden olduğu bunların toplamda sağ kalıma istatistiksel anlamda etkisi olmadığını gösteriyor (233).

Trizomi 13 (Patau sendromu): Toplumdaki sıklığı 1/4000-1/10000 canlı doğum olarak gösterilmektedir. Birçok aile hastalığın antenatal tespit edilmesinin ardından, öneriyle gebeliğin sonlandırmaktadır. Bu yüzden sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Trizomi 13'lü bebekler düşük doğum tartısı ile dünyaya gelir. Beraberindeki en sık anomaliler; mikrosefali, dismorfik yüz görünümü, düşük kulak, göz anomalileridir. Eşlik eden diğer anomaliler; başın arka kısmında aplazia kutis, hemangiomlar, tek palmar çizgi, "rocker bottom feet" anomalisi, polidaktili, parmaklarda fleksiyon deformitesidir. Major anomaliler; DKH(%80) Holoprosensefali (65% ) Myelomeningosel (%50), yarık damak dudak (hemen hemen tüm vakalarda), skolyoz, eksomfalos (%10) ve genitouriner anomalilerdir. Kardiyak defektlerden en çok VSD, ASD, PDA gözlenir. Vakaların %45'i yenidoğan döneminde kaybedilir. İlk yıl için mortalite ise %75'dir. Yaşayan çocuklarda gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, görme ve işitme zayıflığı, apne, beslenme zorlukları ve gastroözofageal reflü görülür (233).

Trizomi 18 (Edward's sendromu): Toplumdaki sıklığı 2/1000 olarak bildirilir ve Patau sendromundaki gibi antenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması nedeniyle daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Hastalar düşük doğum tartılıdır, güçsüz bir ağlama sesi çıkartırlar ve hareketleri azalmış görülür. Polihidramniyos, tek umbilikal arter ve küçük plasenta obstetrisyenleri uyaran ultrasonografi bulgularıdır. Hastalarda tipik olarak mikrosefali, küçük ağız ve çene, düşük kulak ve göz anomalileriyle birlikte dismorfik yüz görünümü izlenir. Ellerde fleksiyon, parmak ve tırnaklarda sayısal anomaliler sık görülür. Sıkılan ellerde 3. parmak 4.parmağın üzerine binebilir. Major viseral patolojiler Patau sendromunda ki kadar fazla değildir. En sık DKH (%90), myelomeningosel (%6), radial aplazi (%5-10), yarık damak dudak, skolyoz, böbrek anomalilerine bağlı hipertansiyon görülür. Kardiyak defektlerden en çok, VSD, ASD, PDA görülür. %20-30 bebek ilk bir ay içerisinde ölür.%33 kadarı bir yaşına kadar yaşayabilir. Yaşayan çocuklarda öğrenme güçlüğü ve gelişme geriliği siktir (233)

### 2.5.3.3 TURNER SENDROMU

Turner sendromu, kız çocuklarında X kromozomlarından birinin eksikliği sonucunda ortaya çıkan monozomi sendromlarından biridir. Turner sendromu vakalarının yaklaşık %50'sinde seks kromozom anöploidisi (45,X), %20-35'inde mozaik karyotip, diğerlerinde ise X kromozomunun kısa kolunun delesyonu, X;Y translokasyonu gibi yapısal anomaliler saptanır. Rutin karyotip analizlerinde vakaların yaklaşık %5'inde Y kromozomu bulunur, FISH ile arandığında ise bu oran iki katına çıkar (234). Bu olgularda Y kromozomu yüksek malignansi riskini beraberinde getirir. Tüm olgularda boy kısalığı ve over fonksiyonlarında azlık söz konusudur, ancak diğer anomaliler vakalar arasında farklılıklar gösterir.

Kardiyak anomaliler sıklıkla hemen her zaman sol kalbi ilgilendirir, aort koarktasyonu ve biküspid aort kapağı en sık rastlanan DKH'dır. Kalp yetmezliği ve hidrops, kistik higroma denilen boyundaki geniş lenfatik yapının olmasıyla daha sık görülür. İleriki haftalarda kistik higroma gerileyip resorbe olsada, rezidüel olarak biküspid aorta ve aort koarktasyonu görülmeye devam eder. Bazı çalışmalar, kistik higroma ile sol çıkış yolu obstrüksiyonu arasında bağlantı kuran hipotezler üretmişlerdir (235), ancak daha sonra bu hipotez doğrulanmamıştır. Kistik higroma anomalisinin görüldüğü Noonan sendromu gibi diğer durumlarda sol çıkış yolu obstrüksiyonu görülmemektedir (236). Son çalışmalarda aort koarktasyonu Turner sendromlu hastaların yaklaşık %11'inde, biküspid aorta ise yaklaşık %16'sında vardır (237,238). En az çocukluk döneminde tespit edilen koarktasyon vakaları kadar erişkin dönemde tespit vakalarda mevcuttur. Bu yüzden gözden kaçabilecek vakalar için MR incelemesi faydalı olabilir (239). MR çalışmalarından sonra, hastalarda arkın duktus insersiyonuna kadar dolaşarak uzanım gösterdiği görülmüştür, bu duruma “*elongated*” aortik ark denilir ve Turner sendromluların %50'sinde vardır (240).

Biküspid aort anomalisi, diğer toplumdaki izole biküspid aort anomalilerine benzer. Çıkan aortada dilatasyon, anevrizma ve disseksiyona gidebilir. İlginç olan, toplumdaki sıklığı %1 olan biküspid aort anomalisinin kadın/erkek oranınının 1/3 olmasıdır. Buda X kromozomunun biküspid aort için predispozan bir faktör olduğunu düşündürmektedir (241).

Diğer sık görülen anomali, persistan sol superior vena cava ve parsiyel venöz dönüş anomalisidir. Erişkin Turner sendromluların yaklaşık %13'ünde MR ile gösterilebilir (240). Biküspid aort ve parsiyel venöz dönüş anomalisi genel populasyona göre en yüksek relatif riske sahiptir (sırasıyla 3603, 1293) (237). Çocukluk çağından itibaren başlayan hipertansiyon birçok Turner olgusunda görülür. Hipertansiyon aort koarktasyonu veya böbrek kaynaklı olabilir, idiopatik olanlarda mevcuttur. Aort dilatasyonu MR görüntüleme ile tespit edilebilir,

Marfan sendromundaki sorun, konnektif dokunun kompliyansının azalmasından kaynaklanır, ancak Marfan sendromundaki diğer konnektif doku bulgularını Turner sendromunda yoktur (242).

#### 2.5.4 DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDA GENETİK ÇALIŞMALARIN GELİŞİMİ

Karyotip analizi ve FISH analiz yöntemi klinisyenlerin şu anda elindeki cihazlardan kullanımda olanlarıdır. Klinisyenin bir kromozom anomalisi bulması durumunda, ailenin daha çok bilgilendirilmesini, çocuğun fenotipi ile ilgili önceden bilgi sahibi olmasını, aileye sonraki gebeliklerde tekrarlama riskini öğrenme şansını sağlar (4). Bir DKH teşhis edildiği zaman, tüm sistemlere ait rutin taramaları yaptıktan sonra, sendromik özellikleri aramak gerekir. Ailede benzer vakaların olup olmadığı öğrenilmeli ve yaklaşım ona göre yapılmalı, gerekli ise geniş bir pedigrî düzenlenmelidir. Mesela biküspid aorta; son çalışmalarda ailesel biküspid aorta vakalarının otozomal dominant kalıtım ile yüksek penetrasyonda geçiş gösterdiği görüldü. Ailesinde sol kalp çıkış yolu obstrüksiyonu bulunan vakaların, birinci derece akrabalarının %24'ünde biküspid aorta tespit edilmiştir (243)

Fizik muayenede çocuğun dismorfik yüz görünümüne odaklanılmalı, göz ve kulak incelenmeli, ekstremiteler, parmak anomalileri gözden geçirilmeli, gastrointestinal ve ürolojik hastalıklar ve nörolojik duruma bakılmalıdır. Bu değerlendirmeler yenidoğan bebekte veya entübe ve sedatize olan çocuklarda nispeten daha zordur. Diğer konsültasyonlarda (nöroloji, oftalmoloji, otolaringeoloji, ortopedi gibi) sonuçlandırılmalıdır, bu bilgiler genetik konsültan için çok önemlidir. İlk tetkik olarak göğüs grafisi DKH'lı her yenidoğan için çekilmeli, burada iskelet anomalilerine, aortik ark ve akciğer kontürlerine dikkat edilmeli, mide, karaciğer situsuna bakılmalıdır (4).

Sitogenetik analiz yapılması gereken durumlar;

1. Çocuk herhangi bir sendromun fenotipik özelliğini gösteriyorsa (örneğin trizomi 18, trizomi 21 gibi)
2. Doğumsal kalp hastalığı olan ve kromozomal anomalilerle açıklanamayan durumlarda
  - a) Dismorfik yüz görünümü varsa
  - b) Doğumsal kalp hastalığı ile açıklanamayan büyüme geriliği varsa
  - c) Gelişimde duraklama ve öğrenme güçlüğü varsa
  - d) Multipl doğumsal anomaliler mevcutsa

3. Çocuğun ailesinde çok sayıda düşük doğum ve/veya anomalili doğum öyküsü varsa
4. Eğer major kardiyak ve/veya diğer organ malformasyonlarına ait antenatal ultrasonografi bulgusu varsa sitogenetik analiz yapılmalıdır.

Kromozom analizi normal olmasına rağmen eğer mental retardasyon, multipl doğumsal anomaliler, fasiyal dismorfi varsa genetik konsültasyonu önerilmelidir (4).

### 2.5.5 GENETİK DANIŞMANLIK

Doğumsal kalp hastalığı olan bir çocuğa sahip olan ebeveynler, sonraki çocuklarda kardiyak malformasyon olasılığı ile ilgili genetik danışmanlık hizmeti verilmesini gerektirir. Tek bir genin mutasyonuna bağlı olduğu bilinen sendromlar dışında, çoğu DKH hala düşük bir rekürrens riskine neden olması beklenen bir multifaktöryel kalıtım paternine bağlıdır. Normal popülasyonda DKH insidansı yaklaşık %0.8'dir ve bu insidans ikinci bir çocukta ya da gebe etkilenmişse %2-3'e çıkar (243) Bu rekürrens riski büyük ölçüde birinci çocuktaki lezyonun tipine bağlıdır. Şiddet derecesi, ilişkili defektlerin varlığına göre değişken olabilir. Bilgili bir genetik danışman ile konsültasyon, aileye o zamana kadar rekürrens riskine ilişkin bilgi sağlamanın en güvenilir yoludur.

Fetal ekokardiyografi yüksek riskli hastalarda doğumsal kalp lezyonlarının saptanma oranını artırır. Fetal ekokardiyografinin rezolüsyonu ve doğruluğu mükemmel değildir ve aileler normal bir fetal ekokardiyogramın DKH yokluğunu garantilemediğine dair bilgilendirilmelidir.

**Tablo 2.4.** Bir kardeşte kardiyovasküler anomali olan bebekte rekürren riski (244)

Anomali	Tahmini risk %
VSD	3.0
PDA	3.0
ASD	2.5
FT	2.5
Pulmoner stenoz	2.0
Aort koarktasyonu	2.0
Aort stenozu	2.0
BAT	1.5
AVSD	2.0
Endokardiyal fibroelastozis	4.0
Triküspit atrezisi	1.0
Ebstein anomalisi	1.0
Trunkus arteriyozus	1.0
Pulmoner atrezi	1.0
Hipoplastik sol kalp sendromu	2.0

**Tablo 2.5.** Doğumsal kalp hastalığı olan bir ebeveynin çocuğuna etkisi (244)

Anomali	Annenin etkisi %	Babanın etkisi %
Aort stenozu	13.0-18.0	3.0
ASD	4.0-4.5	1.5
AVSD	14.0	1.0
Aort koarktasyonu	4.0	2.0
PDA	3.5-4.0	2.5
Pulmoner stenoz	4.0-6.5	2.0
FT	6.0-10.0	2.5
VSD	6.0	2.0

**Tablo 2.6.** Doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiş genler (4)

Tanı	Gen/genler	Kromozom yerleşimi
Ailesel Doğumsal Kalp Hastalığı (ASD, atrioventriküler blok)	<i>NKX2.5(CSX)</i>	5q34-q35
D-BAT, DORV	<i>CFC1</i>	2q21
D-BAT	<i>PROSIT240</i>	12q24
FT	<i>ZFPM2/FOG2</i>	8q23
	<i>NKX2.5</i>	5q34-q35
	<i>JAG1</i>	20p12
AVSD	<i>CRELD1</i>	3p21
ASD/VSD	<i>GATA4</i>	8p23
Heterotaksi	<i>ZIC3</i>	Xq26
	<i>CFC1</i>	2q21
	<i>ACVR2B</i>	3p21.3-p22
	<i>LEFTYA</i>	1q42.1
Supravalvüler aort stenozu	<i>ELN</i>	7q11
<b>Sendromlar</b>		
Holt-Oram sendromu	<i>TBX5</i>	12q24
Alagille sendromu (PPS)	<i>JAG1</i>	20p12
Char sendromu (PDA)	<i>TFAP2B</i>	6p12
Noonan sendromu	<i>PTPN11</i>	12q24
	<i>KRAS</i>	12p1.21
	<i>SOS1</i>	2p21
CHARGE sekansı	<i>CHD7</i>	8q12
Ellis-van Creveld	<i>EVC, EVC2</i>	4p16
Marfan sendromu	<i>FBN1</i>	15q21.1
Marfan-like sendrom	<i>TGFBR2</i>	3p22
Kardiofasyokutanöz sendrom	<i>KRAS</i>	12p12.1
	<i>BRAF</i>	7q34
	<i>MEK1</i>	15q21
	<i>MEK2</i>	7q32
Costello sendromu	<i>HRAS</i>	11p15.5

**Tablo 2.7.** Doğumsal kalp hastalıklarının eşlik ettiği kromozomal sendromlar (4)

Kromozomal hastalık	Eşlik eden bulgular	DKH Sıklığı %	Kalp anomalisi
Delesyon 4p (Wolf-Hirschhorn sendromu)	Belirgin mikrosefali, hipertelorizm, geniş nazal köprü ( <i>Greek-helmet</i> görünümü), aşağı dönük ağız, mikrognati, preaurikular cilt kalıntısı, uzun gövde ve parmaklar, ciddi mental retardasyon ve konvülziyonlar, 1/3 vaka çocukluk çağında ölür	50–65	ASD, VSD, PDA, sol persitan vena cava süperior, aort atrezisi, dekstroardi, FT, triküspid atrezisi
Delesyon 5p (Cri-du-chat sendromu)	Kedi sesi benzeri ağlama, prenatal ve postnatal büyüme geriliği, yuvarlak yüz, hipertelorizm, epikantal kıvrım, Simian çizgisi, ciddi mental retardasyon, uzun yaşam süresi	30–60	VSD, ASD, PDA
Delesyon 7q11.23 (Williams-Beuren sendromu)	İnfantil hiperkalsemi, iskelet ve renal anomaliler, öğrenme güçlüğü, sosyal kişilik, <i>elfin</i> yüz görünümü	53–85	Supravalvuler AS ve PS, PPS
Trizomi 8 mozaisizm	İskelet/vertebra anomalileri, geniş yerleşimli gözler, geniş nazal köprü, küçük çene, yüksek damak, kriptorşidizm, renal anomaliler (%50), uzun yaşam süresi	25	VSD, PDA, AK, PS, TPVDA, trunkus arteriyozus
Delesyon 8p sendromu	Mikrosefali, büyüme geriliği, mental retardasyon, derin yerleşimli gözler, malforme kulaklar, küçük çene, erkekte genital anomaliler, uzun yaşam süresi	50–75	AVSD, PS, VSD, FT
Trizomi 9	Ciddi prenatal and postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, derin yerleşimli gözler, düşük kulak, ciddi mental retardasyon; 2/3 vaka çocuklukta ölür	65–80	PDA, sol persistan vena cava superior, VSD, FT/PA, DORV
Delesyon 10p	Frontal belirginleşme, kısa eğimli palpebral fissürler, küçük düşük yerleşimli kulaklar, mikrognati, yarık damak, kısa boyun, üriner/genital anomali, üst ekstremitte anomalileri	50	BAV, ASD, VSD, PDA, PS, AK, trunkus arteriyozus
Delesyon 11q (Jacobsen sendromu)	gelişme geriliği, mental retardasyon, trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, hipertelorizm, strabismus, geniş nazal köprü, ince üst dudak, belirgin alın	56	Hipoplastik sol kalp, valvüler AS, VSD, AK, <i>Shone's</i> kompleksi



Trizomi 13 (Patau sendromu)	Polidaktili, yarık dudak damak, skalp defekti, hipotelorizm, mikroftalmi veya anophthalmia, iris kolobomu, holoprosensefali, mikrosefali, sağırılık, çok derin mental retardasyon, kosta anomalileri, omfalosel, renal anomaliler, hipospadias, kriptorşidizm, uterine anomaliler; kısa sağ kalım	80	ASD, VSD, PDA, Hipoplastik sol kalp, atrial izomerizm, situs anomalileri
Trizomi 18 (Edwards sendromu)	İntrauterin gelişme geriliği, polihidramniyos, mikrognati, kısa sternum, hipertoni, <i>rocker-bottom feet</i> , üst üste binmiş parmaklar, trakeoözofageal fistül, omfalosel, renal anomaliler, bilier atrezi, çok derin mental retardation; kısa sağ kalım	90–100	ASD, VSD, PDA, FT, DORV, D-BAT, AK, Biküspid aort, biküspid pulmoner kapak
Delesyon 20p12 (Alagille sendromu)	Safra yolu azlığı, kolestaz, iskelet anomalileri, oküler anomaliler, belirgin alın, geniş yerleşimli gözler, tubüler burun, az gelişmiş mandibula	85–94	Periferik pulmoner arter hipoplazisi, FT, PS, (sol kalp anomalileri ve septal defektler nadirdir)
Trizomi 21 (Down sendromu)	Hipotoni, hiperekstensibilite, epikantus, Simian çizgisi, 5. parmağın klinodaktili, brakidaktili, değişken mental retardation, erken yaşlanma	40–50	AVSD, VSD, ASD, (FT, D-BAT daha az sıklıkta)
Delesyon 22q11 (DiGeorge, velokardiofasyal, konotrunkal anomali yüz sendromu)	Hipertelorizm, mikrognati, düşük arka yerleşimli dönmüş kulaklar, balık ağzı görünümü, timik ve paratiroid hipoplazi, hipokalsemi, beslenme/konuşma/öğrenme/davranış sorunları, immün yetmezlik, damak/iskelet/renal anomaliler	75	İnterrupted aortik ark tip B, trunkus arteriyozus, izole aortik ark anomalileri, FT, konoventriküler VSD
Monosomi X (Turner sendromu 45,X)	El ve ayaklarda lenfödem, ayrık meme uçları, yele boyun, primer amenore, kısa boy, normal zeka	25–35	AK, biküspid aorta, valvüler AS, hipoplastik sol kalp, aort diseksiyonu
Klinefelter sendromu (47,XXY)	Genellikle normal görünüm, uzun boy, puberte gecikmesi, duygusal ve davranışsal problemler sık görülür, mental retardasyon değişkendir	50	MVP, venöz tromboembolik hastalık, PDA, ASD

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı Merkezi'ne, Mart 2007 – Kasım 2010 tarihleri arasında Antenatal İzlem Polikliniği'nden veya dış merkezlerin kadın doğum polikliniklerinden, doğumsal kalp hastalığı riski görülerek yönlendirilmiş gebeler çalışma grubunu oluşturdu. Antenatal ekokardiyografi “*General Electric Voluson 730 Expert*” cihazı ile deneyimli obstetrisyen tarafından, 3,5-5 MHz konveks/sektör abdominal probalarla çocuk kardiyoloğu ve genetik uzmanı eşliğinde yapılan konseyde değerlendirildi. Gebelerin demografik özellikleri, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, tanıya yönelik yapılmış girişimsel işlemleri (koryon villüs biopsisi, amniyosentez, kordosentez) ve sonuçları, girişimsel olmayan işlemleri (fetal ekokardiyografi) ve sonuçları retrospektif olarak incelendi. Veriler Prenatal Tanı Merkezi'ne ait “*astralia antenatal screening program*” veri alt yapısından faydalanılarak elde edildi. Hastanemizde doğmuş olan bebeklere ait bilgiler, doğum ve doğum sonrası bilgileri, hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı poliklinik dosyalarından elde edildi. Hastanemizde doğum yapmamış olan gebelerin ve bebeklerinin bilgileri ise telefonla ulaşılarak elde edildi. Prenatal Tanı Merkezi kayıtlarından alınan bilgilere göre fetal ekokardiyografi konseyine, belirtilen süre içerisinde 803 gebenin incelendiği saptandı. Hastanemiz kayıtlarında “disritmi” nedeniyle yönlendirilen gebelerin fetal ekokardiyografi konseyi sonuçları çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 743 bebeğin dosyalarından maternal bilgiler (yaş, parite, kalp hastalığı, diyabetes mellitus, akraba evliliği, ilaç kullanımı, yardımcı üreme tekniği kullanımı, çoğul gebelik), fetusa ait bilgiler (gestasyon yaşı, eşlik eden anomaliler, fetal ekokardiyografi sonuçları, kromozom analizi sonuçları, terminasyon önerileri ve sonuçları, intrauterin ölümler), ulaşılabilmemiş olan bebeklere ait bilgiler (doğum gestasyon haftası, doğum tartısı, obstetrik komplikasyonlar, erken dönem müdahale gereksinimi, postnatal ekokardiyografi sonuçları) oluşturulmuş formlara aktarıldı (Bkz. EK-1). Fetal ekokardiyografi ve postnatal ekokardiyografi sonuçları değerlendirilirken, başvuru gestasyon haftasına göre gebeler 15-21. gestasyon haftaları aralığında, 22-27. gestasyon haftaları aralığında başvuranlar, 28-33. gestasyon haftaları aralığında ve >33. gestasyon haftasında başvuranlar olarak 4 gruba ayrıldı. Terminasyon önerilmesi ve kabul edilme oranları bu 4 gruba ayrı olarak çalışılıp, hesaplandı.

Prenatal ve postnatal veriler şu şekilde tanımlanmış ve gruplandırılmıştır:

**Gestasyon haftası:** Annenin son adet tarihine ve/veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen haftadır, fetal ekokardiyografi için gebelerin birimize başvuru haftaları 15-21, 22-27, 28-33, 34 ve üzeri olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

**SGA/AGA/LGA:** Lubchenco eğrisi kullanılarak gestasyon haftasına göre doğum ağırlıkları 10.persantilin altında kalan bebekler SGA, 10-90. persantiller arasında olan bebekler AGA ve 90.persantilin altında kalanlar LGA olarak kabul edildi (185).

**Gebelik edinme şekli:** Mevcut gebeliği spontan yada yardımcı üreme tekniklerinden ( in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve ovulasyon indüksiyon yöntemleri) hangileriyle oluştuğunu anlamak için tanımlandı.

**Maternal ilaç kullanımı:** Gebelikte rutin yapılan vitamin ve demir desteği dışındaki tüm ilaçlar dahil edilmiştir.

**Kromozom analizi:** Antenatal dönemde yapılan girişimler (koriyon villüs biopsisi, amniyosentez, kordosentez) neticesinde elde edilen fetusa ait hücrelerde, standart kromozom analizi, FISH tekniği ve DNA mutasyon analizi teknikleri ile yapılan genetik çalışmalar anlatıldı. ,

**Patolojik fetal ekokardiyografi:** Çocuk kardiyoloğu, obstetrisyen ve genetik uzmanı tarafından gerçekleştirilen konseyde, ultrasound cihazı aracılığıyla, fetusa ait kalp ve kalple ilişkili damarlarda, normal antenatal gelişim evrelerine göre anormal görünüm olarak nitelendirilmiş sonuçları kapsamaktadır.

**Normal fetal ekokardiyografi:** Çocuk kardiyoloğu, obstetrisyen ve genetik uzmanı tarafından gerçekleştirilen konseyde, ultrasound cihazı aracılığıyla, fetusa ait kalp ve kalple ilişkili damarlarda, normal antenatal gelişim evrelerine göre herhangi bir anormal ultrasound görüntüsünün görülmediği sonuçları kapsamaktadır.

**Kromozomal kalp anomalileri:** Fetusun/bebeğin mevcut olan genetik teşhis yöntemleriyle tespit edilebilmiş bir kromozom anomalisinin parçası olarak görülen doğumsal kalp anomalileri sınıfıdır.

**Non-kromozomal kalp anomalileri:** Genetik teşhis yöntemleriyle kromozomal anomalilerin saptanamadığı, bilinen bir sendromun parçası olmayan doğumsal kalp anomalileri sınıfıdır.

**Doğumsal kalp hastalığı için risk faktörleri:** Fetusta oluşabilecek muhtemel doğumsal kalp hastalıkları için, bugüne kadar etkili oldukları birçok uluslar arası yayınlarda gösterilmiş olan faktörler belirtildi. Çalışmamızda annenin yaşı, annede diyabet, annede doğumsal kalp hastalığı, babada doğumsal kalp hastalığı, kardeşte doğumsal kalp hastalığı, maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı, anne-baba arasındaki akraba evliliği, birinci düzey takiplerde fetusun ultrasonografik görüntülemesinde kalp ya da diğer organlara ait patolojik görüntünün saptanması, yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebelik, risk faktörleri arasında sınıflandırıldı.

**Küçük anne yaşı:** Küçük anne yaşı için 20 yaş altı anneler kabul edildi.

**İleri anne yaşı:** İleri anne yaşı olarak 35 yaş ve üzerindeki anneler kabul edildi.

Hastalar antenatal ve postnatal ekokardiyografi sonuçlarına göre, normal ve patolojik olanlar olarak sınıflandırıldı. Ayrıca eşlik eden risk faktörleri her gebe için ayrı ayrı tanımlandı. Bu grup prenatal ve postnatal veriler açısından karşılaştırıldı.

### **3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirme için bilgisayar NCSS paket programı (*NCSS 8.0.14 PASS, 2008*) kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Fetal ekokardiyografilerin duyarlılık ve özgüllük analizi yapıldı. Sonuç sayısı (n) ve yüzde (%),  $\pm$  SD ve ortanca (minimum-maksimum) ortalama değerleri olarak rapor edildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık sınırı  $\leq 0.05$  olarak alındı.

### **3.2 ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 01.04.2011 tarihinde 06 sayılı toplantısında onaylandı (*Dosya No: 2011/651-513*).

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Prenatal Tanı Merkezi bünyesinde fetal ekokardiyografi konseyine giren gebe sayısı 803 olarak bulundu. Hastanemiz kayıtlarında disritmi nedeniyle yönlendirilen 60 gebe çalışma dışı bırakıldı. Toplam 743 antenatal ekokardiyografi sonucu değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 743 fetal ekokardiyografinin yapıldığı gestasyon yaşı 14 – 40 hafta ( $26.45 \pm 5.2$ ) aralığındaydı. 14-22. haftalar arasında 202 fetus (%27.1), 23-27. haftalar arasında 350 fetus (%47.1), 28-33. haftalar arasında 132 fetus (%17.7), >33 haftalarda 59 fetus (%7.9) fetal ekokardiyografi uygulandı.

**Tablo 4.1.1 Çalışma grubundaki bebeklerin doğum tartısının gestasyon haftasına göre durumu**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>SGA</b>	<b>43</b>	<b>10.2</b>
<b>AGA</b>	<b>358</b>	<b>85.0</b>
<b>LGA</b>	<b>20</b>	<b>4.8</b>
<b>Toplam</b>	<b>421</b>	<b>100</b>

Bebeklerin doğum tartıları 480-5350 g arasında değişmekte, ortalama  $3006 \pm 720.4$  g olarak görüldü. Bebeklerin 358'i (%85.0) gestasyon haftasına göre uygun ağırlıklı (AGA), 43'ü (%10.2) gestasyon haftasına göre düşük ağırlıklı (SGA) ve 20'si (%4.8) gestasyon haftasına göre yüksek ağırlıklı (LGA) doğmuştu. Doğumun gerçekleştiği gestasyon haftaları 24-42. haftalar arasında ortalama  $38.1 \pm 2.9$  haftaydı. Doğum tartıları öğrenilen 421 bebek doğum ağırlığına göre incelendiğinde SGA doğumun %10.2 oranında olduğu, LGA doğumun %4.8 oranında olduğu görülmektedir, bir çoğunu hidropik bebekler ve diyabetik anne çocukları oluşturmaktaydı. Annelerin ortalama yaşı  $26.7 \pm 5.7$  (15-49 arasında) idi. Gravida  $2.0 \pm 1.2$  (1-9 arasında) bulundu.

**Tablo 4.1.2 Fetal ekokardiyografilere postnatal ulaşılma durumları**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Toplam fetal ekokardiyografilere</b>	<b>743</b>	<b>100</b>
<b>Terminasyon bilgilerine ve/veya doğum sonrası bilgilerine ulaşılan fetuslar</b>	<b>594</b>	<b>79.9</b>
<b>Ulaşılamayan fetuslar</b>	<b>149</b>	<b>20.1</b>

Prenatal dönemde değerlendirilen 743 fetal ekokardiyografi olgusunun, hastanemiz kayıtlarından ve telefonla aranarak ulaşılan hasta sayısı 594 idi. %20.1'lik kısmına ulaşamadık.

**Tablo 4.1.3 Postnatal bilgilerine ulaşılan fetuslarda fetal ekokardiyografi sonuçları**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ulaşılan fetuslar</b>	<b>594</b>	<b>100</b>
<b>Antenatal patolojik ekoya sahip fetuslar</b>	<b>471</b>	<b>79.2</b>
<b>Antenatal normal ekoya sahip fetuslar</b>	<b>123</b>	<b>20.8</b>

Postnatal bilgilerine ulaştığımız toplam 594 bebeğin, antenatal tanısında %79.2'lik kısmına patolojik fetal ekokardiyografi tanısı konulmuştu. %20.8'lik kısmına normal fetal ekokardiyografi tanısı konmuştu.

**Tablo 4.1.4 Postnatal bilgilerine ulaşılan fetuslarda postnatal kardiyak anatomi bulguları**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Toplam ulaşılan hasta grubu</b>	<b>594</b>	<b>100</b>
<b>Postnatal ekokardiyografi yapılmış olan vakalar</b>	<b>286</b>	<b>48.2</b>
<b>Postnatal ekokardiyografisi bilinmeyen vakalar</b>	<b>300</b>	<b>50.5</b>
<b>Terminasyon sonrası otopsi raporu ile defekti tanınmış</b>	<b>8</b>	<b>1.3</b>

Postnatal bilgilerine ulaşılmış olan bu vakaların 294'ündeki kalp anomalileri, postnatal dönemde ekokardiyografi ve otopsi ile teşhis edilmişti. Hastanemizde gerçekleştirilmiş 138 terminasyonun sadece 8'i (%5.8) otopsi önerisini kabul etmiş bulunmaktadır. 300 vaka içinde ise terminasyon yapılmış olan ve otopsi yapılmamış olanlarla, sağlıklı görüldüğü için postnatal ekokardiyografi yaptırılmamış bebekler dahildir.

**Tablo 4.1.5 Postnatal bilgilerine ulaşamayan fetusların fetal ekokardiyografi sonuçları**

	N	%
<b>Ulaşamayan fetuslar</b>	<b>149</b>	<b>100</b>
<b>Antenatal patolojik ekoya sahip fetuslar</b>	<b>112</b>	<b>75.1</b>
<b>Antenatal normal ekoya sahip fetuslar</b>	<b>37</b>	<b>24.9</b>

Ulaşamadığımız fetal ekokardiyografi kayıtlarının %75.1 lik kısmı patolojik fetal ekokardiyografisi olan fetuslardı. %24.9'luk kısmı normal fetal ekokardiyografisi olduğu için takiplerine devam etmediği görüldü.

**Tablo 4.1.6 Başvuran gebelerin gebelik edinme şekilleri**

	N	%
<b>Spontan</b>	<b>690</b>	<b>92.9</b>
<b>IVF</b>	<b>38</b>	<b>5.1</b>
<b>ICSI</b>	<b>10</b>	<b>1.3</b>
<b>Ovulasyon indüksiyon</b>	<b>5</b>	<b>0.7</b>

Vakalarımızın %92.9'unu spontan yolla edinilmiş gebelik ürünleri olduğu görüldü. IVF, ICSI, ovulasyon indüksiyon yöntemini kullanan %7.1'lik vaka grubumuzu oluşturdu.

**Tablo 4.1.7 Fetus sayıları**

	N
<b>Tekiz</b>	<b>687</b>
<b>İkiz</b>	<b>50</b>
<b>Üçüz</b>	<b>2</b>

687 vaka tekiz gebelik olduğu görüldü, 50 ikiz gebelik, 2 üçüz gebelik mevcuttu. Üçüz gebeliklerin ikiside spontan yolla oluşmuş gebeliklerdi, 23 ikiz gebelik yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulmuştu, 27 ikiz gebelik spontan yolla oluşmuştu.

**Tablo 4.1.8 Doğumların gerçekleştiği hastane**

	N	%
<b>İstanbul Tıp Fakültesi</b>	<b>258</b>	<b>43.4</b>
<b>Dış merkezler</b>	<b>336</b>	<b>56.6</b>
<b>Toplam</b>	<b>594</b>	<b>100</b>

Ulaşılan toplam 594 fetus ile ilgili bilgilerden, %43.4'lük oranın hastanemizde dünyaya geldiği görüldü.

## 4.2. KROMOZOM ANALİZİ SONUÇLARI

Prenatal tanı merkezinde amniyosentez, kordosentez, koriyon villüs biopsisi ile kromozom analizi, FISH analizi, DNA mutasyon analizi yöntemlerinden birinin yapılmış olduğu 305 gebelik vardı.

**Tablo 4.2.1 Antenatal dönemde kromozom analizi durumu**

	n	%
<b>Yapılmış olan vakalar</b>	<b>305</b>	<b>%41</b>
<b>Yapılmamış olan vakalar</b>	<b>438</b>	<b>%59</b>

**Tablo 4.2.2 Tanımlanan kromozom anomalileri ve sendromlar**

	n	%
<b>Trizomi 21</b>	<b>28</b>	<b>43.07</b>
<b>Trizomi 18</b>	<b>16</b>	<b>24.6</b>
<b>Trizomi 13</b>	<b>3</b>	<b>4.61</b>
<b>45, XO</b>	<b>2</b>	<b>3,07</b>
<b>Ellis van Creveld</b>	<b>2</b>	<b>3,07</b>
<b>Dengesiz translokasyon</b>	<b>2</b>	<b>3.07</b>
<b>Miks gonadal disgenezi</b>	<b>2</b>	<b>3.07</b>
<b>18 p del</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>5 p delesyonu</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>2 p delesyonu</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>Catch 22</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>Kistik fibroza ait 2 heterozigot mutasyon</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>Trizomi 11-13 parsiyel</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>46 XX, XY</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>46, -9qh</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>
<b>46, 9-11 resiprokal transpozisyon</b>	<b>1</b>	<b>1.53</b>
<b>Triploidi (69,XXX)</b>	<b>1</b>	<b>1,53</b>



Kromozom analizi gerçekleştirilen 305 fetustan 65'inde patolojik sonuç elde edildi (%21.3), en sık rastlanan kromozom anomalisi Trizomi 21 oldu (%9.1). Bundan sonra en sık anomali Trizomi 18, 3 vakada da Trizomi 13 görüldü. Bir vakada Catch 22 ( Di George sendromu) anomalisi tespit edildi, antenatal incelemesinde aort stenozu, VSD, pulmoner arter dilatasyonu görüldü.

Miks gonadal disgenezi tespit edilen fetusta hipoplastik sol kalp sendromu görüldü. Öneriyle termine edildi. Diğer miks gonadal disgenezinin fetal ekokardiyografisi normaldi.

Kromozom analizinde 46, 9qh(+) (9. kromozomun uzun kolunda tespit edilen heterokromatin artışı, bir polimorfizm) sonucu çıkmış olan bir bebek dünyaya geldikten sonra ekokardiyografisinde DORV, AVSD, pulmoner stenoz, Taussing-bing anomalisi, sağ atriyal izomerizm tespit edilmişti. CHARGE sekansı saptanan bebek 6 aylıkken kaybedildi.

Antenatal dönemde kromozom tetkikinde dengesiz translokasyonu tespit edilen 2 fetustan birinde antenatal dönemde Fallot tetralojisi görülüp, postnatal ekokardiyografisinde de doğrulanmıştı. Başka bir ek doğumsal anomali tespit edilememişti. Diğer dengesiz translokasyona sahip fetus aort koarktasyonu ve VSD anomalisi saptanarak termine edilmişti.

Amniyosentez sonucu iki adet kistik fibroza neden olan gende heterozigot mutasyon saptanan bebeğin postnatal dönemde mekonyum ileusu nedeniyle operasyonu gerçekleştirilmiş, postnatal ekokardiyografisi de normal bulgulara rastlandı.

Bir vakada antenatal kromozom analizinde Trizomi 11-13 parsiyel olduğu görüldü, postnatal ekokardiyografisinde geniş ASD ve VSD gözlemlendi.

Antenatal dönemdeki ekokardiyografisinde AVSD görülen iki fetusun (aynı anneden farklı yıllarda) Ellis van Creveld sendromu olduğu yapılan gen analizinde tespit edildi, termine edilen vakalardan sonra kardeşi normal ekokardiyografi ve kromozom tetkikine sahipti.

Tetkikleri sonucunda 69,XXX anomalisi görülen triploidi vakasının antenatal ekokardiyografisinde DORV görülmüştü, gebelik termine edildi.

Kromozom analizinde 18 p delesyonu saptanmış olan fetusta hipoplastik sol kalp sendromu görüldü, 5p delesyonu görülen fetusun ekokardiyografisinde izole VSD sendromu

saptandı, 2p delesyonu taşıyan ve tek umblikal arteri görülen vakanın kardiyak anatomisinde anomaliye rastlanmadı.

Bir vakada 9 ve 11. kromozomlar arasında resiprokal transpozisyon görüldü, fetal ekokardiyografide BAT görüldü.

Kromozom analizi sonucunda 46 XX,XY anomalisine rastlanan bebekte antenatal olarak tespit edilen hipospadiası bulunmaktaydı, postnatal dönemde kardiyomyopatisi tespit edildi. Gerçek hermafroditlik açısından tetkikleri devam ederken, amniyosentezde bu sonucun çıkması, annenin hücreleriyle kontaminasyonunu da düşündürmektedir.

**Tablo 4.2.3 Trizomi 21 ve Trizomi 18’de kardiyak defektler**

<b>Trizomi 21</b>	<b>n</b>	<b>Trizomi 18</b>	<b>n</b>
<b>AVSD</b>	<b>20</b>	<b>İzole VSD</b>	<b>8</b>
<b>Fallot tetralojisi</b>	<b>3</b>	<b>AVSD</b>	<b>3</b>
<b>AVSD + Fallot tetralojisi</b>	<b>1</b>	<b>DORV</b>	<b>1</b>
<b>İzole VSD</b>	<b>1</b>	<b>DORV, VSD</b>	<b>1</b>
<b>Triküspit yetmezliği</b>	<b>1</b>	<b>DORV, ARSA</b>	<b>1</b>
<b>ARSA</b>	<b>1</b>	<b>BAT</b>	<b>1</b>
<b>Normal</b>	<b>1</b>	<b>Aort stenozu, VSD</b>	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>Toplam</b>	<b>16</b>

Trizomi 21 vakalarının fetal ekokardiyografilerinin %75’inde AVSD anomalisine rastlandı. İncelenen 3 vakada (%10.7) Fallot tetralojisi, 1 vakada izole VSD, 1 vakada triküspit yetmezliği ve 1 vakadada ARSA görüldü. Çalışmamızda ikinci en sık anomali olan Trizomi 18’de en sık VSD anomalisine rastlandı (%62.5). AVSD ve DORV üçer vakada görüldü (%18.7), 1 vakada BAT, 1 vakada da AS saptandı.

**Tablo 4.2.4 Trizomi 13 ve Turner sendromunda kardiyak defektler**

<b>Trizomi 13</b>	<b>n</b>	<b>Turner sendromu (45, XO)</b>	<b>n</b>
<b>DORV, VSD</b>	<b>2</b>	<b>Hipoplastik sol kalp sendromu</b>	<b>1</b>
<b>VSD</b>	<b>1</b>	<b>AVSD</b>	<b>1</b>
<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>Toplam</b>	<b>2</b>

Üç Trizomi 13 kromozom anomalisi saptamış olan fetusun ikisinde DORV, VSD birlikte görülürken, bir vakada izole VSD anomalisine rastlandı. Daha çok sol kalbi ilgilendiren anomalilerin görüldüğü Turner sendromunda, çalışmamızdaki 2 vakadan birinde hipoplastik sol kalp sendromuna, diğesinde AVSD anomalisine rastlandı.

Postnatal otopsi incelemelerinde 1 vakada Klippel feil sendromu tespit edildi, kardiyak anatomisinde DORV ve VSD tespit edildi. Kromozom tetkiklerinde normal gözlenen bir vakanın otopsisinde Di George sendromu tanısı konmuş, kardiyak anatomisinde aort koarktasyonu ve VSD tespit edilmişti.

**Tablo 4.2.5 Kromozom anomalisi tespit edilen vakaların sonuçları**

	<b>Termine edilenler (n)</b>	<b>Doğumu gerçekleştirenler (n)</b>	<b>İUMF (n)</b>	<b>Ulaşılamayanlar (n)</b>	<b>Toplam (n)</b>
<b>Trizomi 21</b>	<b>18</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>28</b>
<b>Trizomi 18</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
<b>Trizomi 13</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>3</b>
<b>45, XO</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Di George sendromu</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Ellis van Creveld</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Dengesiz translokasyonlar</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>Miks gonadal disgenezi</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
<b>18 p delesyonu</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>5p delesyonu</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>2p delesyonu</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Triploidi</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>46 XX, XY</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
<b>Trizomi 11-13 parsiyel</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>

<b>46,9qh (+)</b>	-	<b>1</b>	-	-	<b>1</b>
<b>46, 9-11 resiprokal translokasyon</b>	-	<b>1</b>		-	<b>1</b>

Trizomi 21 vakalarının 18'i (%69.2'si) termine edilirken, 6 gebe terminasyonu kabul etmemiştir. Doğumu gerçekleştiren 6 vakadan 5'i, 14gün ve 6 ay arasında değişen zamanlarda kaybedildi, bir vakanın operasyonundan sonra, intrakardiyak pacemaker ile haya devam etmekte olduğu öğrenildi. İki vaka terminasyon önerisini kabul etmemiş, gebeliğin ileri evrelerinde İUMF gerçekleşmişti.

Trizomi 18 vakalarının 8'i (%50) terminasyon önerisini kabul etmişti. Kabul etmeyerek gebeliği devam ettiren 2 fetusta İUMF, 2 fetusta doğumu gerçekleştirdi. Doğumu gerçekleştiren 2 trizomi 18'li vaka, postnatal 1. ve 6. günde kaybedilmiştir. 4 vakanın sonuçlarına ulaşamadı

Trizomi 13 vakalarının 2'si termine edildi, 1 vaka doğumda kaybedildi.

Turner sendromlu vakalardan biri intrauterin dönemde hipoplastik sol kalp sendromu nedeniyle kaybedildi. Turner sendromlu vakalardan AVSD olan fetus doğarken kaybedildi.

Miks gonadal disgenezili fetusta hipoplastik sol kalp sendromu nedeniyle termine edildi. Diğer vakanın ekokardiyografisi normal görülmüş, endokrin takibine devam etmekte olduğu öğrenildi. Trizomi 11-13 parsiyel anomalisi bulunan ASD ve VSD anomalisi olan fetus termine edildi.

Dengesiz translokasyona sahip Fallot tetralojili bebek postnatal 3 aylıkken opere edilmiş ve postoperatif dönemde kaybedildi.

Tetkiklerinde 9. ve 11. kromozom arasında resiprokal transpozisyon görülen BAT anomalisi saptanan vaka postnatal 1. gün kaybedildi.

Antenatal dönemde kardiyak anomali tespit edilmiş olan kromozom anomalili vakaların sağ kalımının düşük olduğu görüldü. 65 kromozom anomalili doğumsal kalp hastalıklı vakanın 38'i terminasyon önerisini kabul etti (%60.3). Kabul etmeyen 27 gebeden, ulaşamayan 7 vaka haricinde, 20 vakadan hayatına devam eden; pacemaker'lı Trizomi 21'li vaka, kistik fibrozis gen mutasyonu taşıyan vaka ve miks gonadal disgenezili vaka olmak üzere 3 vaka mevcuttu.

**Tablo 4.2.6 Fetüslerinde kromozom anomalisi tespit edilen gebelerin yaş ortalamaları**

<b>Trizomi 21 n: 28</b>	<b>Trizomi 18 n:16</b>	<b>Trizomi 13 n: 3</b>	<b>Diğer anomaliler n:18</b>
<b>31.82 ± 5.8</b>	<b>32.75 ± 6.2</b>	<b>31.66 ± 9.0</b>	<b>26.7 ± 6.3</b>

Kromozomal hastalık tespit edilen fetusların annelerinin yaşlarının tanılarına göre ortalama yaşları Tablo 4.2.6'da gösterilmiştir. Trizomi 21'li bebeklerin annelerinin yaş ortalaması  $31.82 \pm 5.8$  olarak hesaplandı. Gebelerin %67.8'i 35 yaşından küçüktü. Trizomi vakalarında ortalama yaş 31'in üzerindeyken, diğer anomaliler için ortalama anne yaşı 27'nin altındaydı.

**Tablo 4.2.7 Tek umbilikal artere rastlanan fetuslarda antenatal ve postnatal bulgular**

	<b>Ekokardiyografi bulgusu</b>	<b>Postnatal bilgiler var</b>	<b>Ek doğumsal bulgular</b>	<b>Kromozom anomalisi</b>
1.	<b>Aort ark hipoplazisi, VSD, ASD, PDA</b>	+	-	-
2.	<b>Aort koarktasyonu, PDA</b>	+	-	-
3.	<b>VSD, ata binen aorta</b>	-	+	-
4.	<b>Aort stenozu, VSD</b>	+	+	-
5.	<b>Trunkus arteriyozus</b>	-	-	-
6.	<b>DORV</b>	-	+	<b>Trizomi 18</b>
7.	<b>DORV, VSD</b>	-	+	<b>Trizomi 18</b>
8.	<b>VSD</b>	-	+	<b>Trizomi 18</b>
9.	<b>VSD</b>	-	+	<b>Trizomi 18</b>
10.	<b>VSD</b>	-	+	-
11.	<b>SPVC, ARSA, ASD</b>	+	-	-
12.	<b>Hipoplastik sol kalp sendromu</b>	+	+	-
13.	<b>AVSD, tek ventrikül, trunkus art.</b>	+	-	-
14.	<b>AVSD, biküspid aorta, sek. ASD</b>	+	+	-
15.	<b>AVSD</b>	-	+	-
16.	<b>AVSD</b>	-	-	-
17.	<b>AVSD, pulmoner stenoz</b>	-	+	<b>Trizomi 18</b>
18.	<b>BAT, AVSD, pulmoner stenoz</b>	-	+	<b>Trizomi 18</b>
19.	<b>Fallot tetralojisi</b>	+	+	-
20.	<b>Fallot tetralojisi</b>	-	+	-

21.	Fallot tetralojisi	-	-	-
22.	Fallot tetralojisi	-	+	-
23.	Normal ekokardiyografi	-	+	-
24.	Normal ekokardiyografi	-	-	2p delesyon
25.	Normal ekokardiyografi	-	-	-
26.	Normal ekokardiyografi	-	-	-

Antenatal incelemede tek umblikal arteri olduğu görülen 26 fetusun yalnızca 4'ünde normal kardiyak anatomiye rastlandı, diğer 22 hastada antenatal olarak kardiyak defekt saptandı, 8'inde postnatal olarak kardiyak defekt doğrulandı. Bu hastalarda kromozomal anomali hasta grubumuza oranla daha yüksek olduğu görüldü, 6 hastada Trizomi 18, 1 hastada 2p delesyonu görüldü. 16 hastada da ek doğumsal kalp dışı anomaliye rastlandı.

Başvuran fetuslardan 22'sinde kalpte hiperekojen odak tespit edildi, 22 fetusun 21'inde kardiyak anatomi normal bulunurken, 1'inde perikardiyal efüzyon görüldü, 1 fetusta Trizomi 21 tespit edildi. Fetusların 4'ünün postnatal incelemesi yapıldı, 1'inde kardiyak anatomi normal görülürken, 1 vakada PDA ve pulmoner stenoz, 2 vakada ASD görüldü.

### 4.3 EK DOĞUMSAL BULGULAR

Fetuslarda antenatal 2. düzey ultrasonografi görüntülemesinde 188'inde (%25.3) kalp dışı ek doğumsal bulguya rastlandı. Merkezimize yönlendirilen kardiyak defekt açısından yüksek riskli topluluğu oluşturan çalışma grubumuzda, ek bulgusu olan 188 vakanın 156'sında (%21) fetal ekokardiyografide de anomaliye rastlandı, fetal kardiyak defektin eşlik etmediği vakalar %3.9'luk kısmını oluşturmaktaydı. 555 vakada (%74.7) kalp dışında ek anomali yoktu.

**Tablo 4.3.1 Ek doğumsal bulguların çalışma grubunda görülme sıklığı**

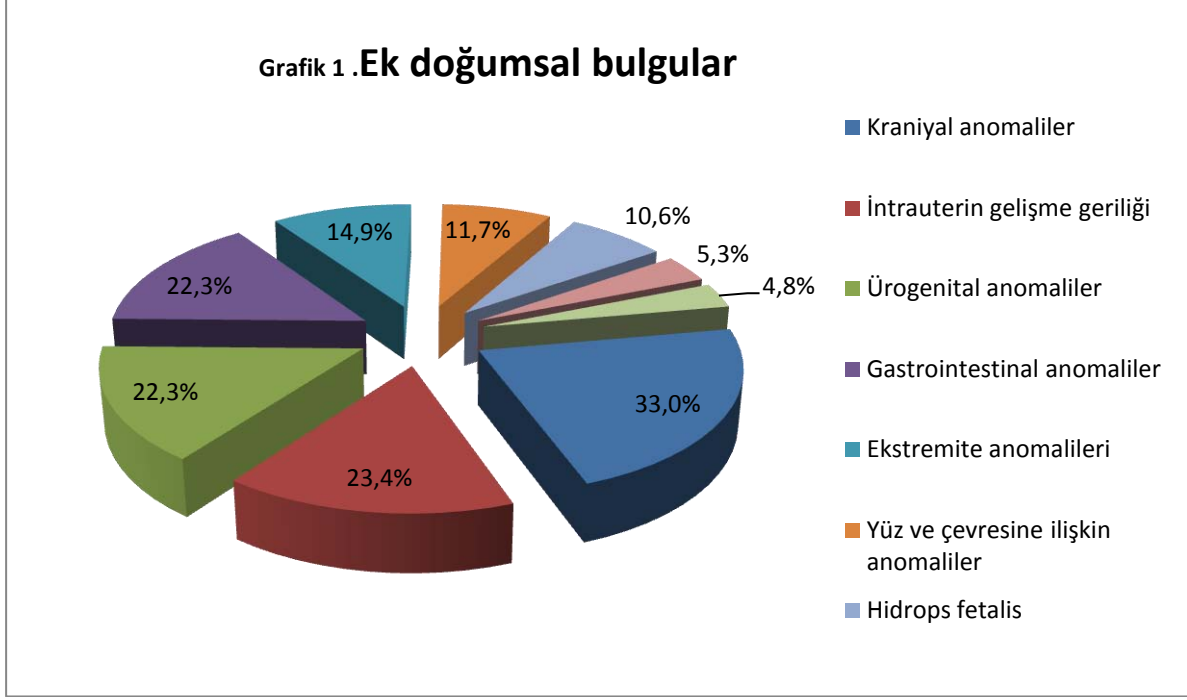
	Normal fetal ekokardiyografi		Patolojik fetal ekokardiyografi		Toplam (n)
	n	%	n	%	
<b>Fetusa ait kalp haricinde ek doğumsal bulgusu olanlar</b>	<b>29</b>	<b>15.4</b>	<b>159</b>	<b>84.6</b>	<b>188</b>
<b>Fetusa ait kalp haricinde ek doğumsal bulgusu olmayanlar</b>	<b>131</b>	<b>23.6</b>	<b>424</b>	<b>76.4</b>	<b>555</b>

**Tablo 4.3.2 Fetusa ait kalp dışı ek doğumsal bulguların çeşitleri ve oranları**

Fetusa ait kalp dışı ek doğumsal anomali bulguları	n	Ek anomaliler içindeki oranı	Tüm fetuslar içindeki oranı
		%	%
<b>Kraniyal anomaliler</b>	<b>62</b>	<b>33.0</b>	<b>8.3</b>
<b>İntrauterin gelişme geriliği</b>	<b>44</b>	<b>23.4</b>	<b>5.9</b>
<b>Ürogenital anomaliler</b>	<b>42</b>	<b>22.3</b>	<b>5.6</b>
<b>Gastrointestinal anomaliler</b>	<b>42</b>	<b>22.3</b>	<b>5.6</b>
<b>Ekstremitte anomalileri</b>	<b>28</b>	<b>14.9</b>	<b>3.8</b>
<b>Yüz ve çevresine ilişkin anomaliler</b>	<b>22</b>	<b>11.7</b>	<b>3.0</b>
<b>Hidrops fetalis</b>	<b>20</b>	<b>10.6</b>	<b>2.7</b>
<b>Diafragma hernisi</b>	<b>10</b>	<b>5.3</b>	<b>1.3</b>
<b>Torakal anomaliler</b>	<b>9</b>	<b>4.8</b>	<b>1.2</b>

Kalp dışı ek doğumsal bulgusu olan 188 fetusun %32.9'unda en sık bulgunun kraniyal anomaliler olduğu görüldü. İntrauterin gelişme geriliği %23.4 oranında görüldü, diğer sık rastlanılan bulgular, ürogenital anomaliler (%22.3) ve gastrointestinal anomaliler (%22.3)

oldu. Daha az sıklıkla ekstremitte anomalileri (%14.9), yüz ve çevresine ilişkin anomaliler (%11.7), hidrops fetalis (%10.6), diafragma hernisi (%5.3) ve torakal anomaliler (%4.8) görüldü.



**Tablo 4.3.3 Kranial anomalilerin çeşitleri ve sayıları**

Kraniyal anomali türü	n
Bilateral ventrikülomegali	10
Mega sisterna magna	9
Koroid pleksus kisti	8
Korpus kallosum agenezisi	6
Spina bifida	5
Tuber	3
Holoprozensefali	3
Şizensefali	2
Ensefalosel	2
Dandy Walker malformasyonu	2
Serebellar hipoplazi	2
Brakisefali	1
Periventriküler ekojenite artışı	1
Dolikosefali	1
Talamik füzyon	1
Strawberry head	1
Hemivertebra, kifoskolyoz	1



Kraniyal bölümü ilgilendiren gelişimsel anomalilerin en fazla görüleni, içinde serebrospinal sıvının olduğu beyin boşluklarıyla ilgili olmuştur. Tuberler ve şizensefali gibi parenkimi ilgilendiren patolojilerde rastlandı.

**Tablo 4.3.4 Ürogenital sistem anomalilerin çeşitleri ve sayıları**

Ürogenital anomali türü	n
<b>Pelviectazi</b>	<b>20</b>
<b>Unilateral multikistik displastik böbrek</b>	<b>4</b>
<b>Unilateral renal agenezi</b>	<b>4</b>
<b>Bilateral renal agenezi</b>	<b>2</b>
<b>Hidronefroz</b>	<b>2</b>
<b>Mikropenis</b>	<b>2</b>
<b>Hiperekojen renal parenkim</b>	<b>2</b>
<b>Polikistik böbrek</b>	<b>1</b>
<b>Hidrosel</b>	<b>1</b>
<b>Vezika ekstrofiya</b>	<b>1</b>
<b>Hipospadyas</b>	<b>1</b>
<b>Bilateral pelvik böbrek</b>	<b>1</b>
<b>Over kistleri</b>	<b>1</b>

**Tablo 4.3.5 Gastrointestinal anomalilerinin çeşitleri ve sayıları**

Gastrointestinal anomali türü	N
<b>Hiperekojen barsak</b>	<b>16</b>
<b>Omfalosele</b>	<b>8</b>
<b>Özofagus atrezisi</b>	<b>3</b>
<b>Barsak dilatasyonu</b>	<b>3</b>
<b>İntestinal obstrüksiyon</b>	<b>3</b>
<b>Kalsifikasyonlar</b>	<b>2</b>
<b>Aspleni</b>	<b>1</b>
<b>Hepatosplenomegali</b>	<b>1</b>
<b>Portokaval şant</b>	<b>1</b>
<b>Mekonyum peritoniti</b>	<b>1</b>
<b>Karaciğerde kitle</b>	<b>1</b>
<b>Yapışık ikiz- ortak batın</b>	<b>1</b>
<b>Hiatus hernisi</b>	<b>1</b>

**Tablo 4.3.6 Torakal anomalilerin çeşitleri ve sayıları**

Torakal anomalilerin türü	N
<b>Kistik adenomatoid malformasyon</b>	<b>4</b>
<b>Plevral efüzyon</b>	<b>2</b>
<b>Dar toraks</b>	<b>1</b>
<b>Sağ hipoplazik akciğer</b>	<b>1</b>
<b>Yapışık ikiz- ortak toraks</b>	<b>1</b>

**Tablo 4.3.7 Yüz bölgesine ait anomalilerin çeşitleri ve sayıları**

Yüze ait anomalilerin türü	N
Yarık dudak	4
Yarık damak	4
Mikrognati	4
Kistik higroma	4
Yarık damak dudak	3
Kulak heliks anomalisi	1
Mikroftalmi	1
Katarakt	1

Gastrointestinal sisteme ait bulguların en sık rastlanılan şekli hiperekojen barsak, ürogenital anomalilerin en sık rastlanılanı pelviyektazi, yüz bölgesine ait en sık anomali yarık damak ve dudak anomalileri olmuştur.

**Tablo 4.3.8 YÜT ve spontan gebelik yöntemiyle oluşturulan fetusların kardiyak ve kardiyak olmayan anomalilerinin sıklığının antenatal ultrasonografi ile tespiti**

	YÜT		Spontan gebelik	
	n	%	n	%
Sadece kardiyak defekti olanlar	29	54.7	365	52.9
Sadece kalp dışı diğer doğumsal bulguları olanlar	2	3.8	27	3.9
Kardiyak defekti ve kalp dışı defekti olmayanlar	9	17	122	17.7
Kardiyak ve kalp dışı doğumsal bulguları birlikte olanlar	13	24.5	176	25.5
<b>Toplam</b>	<b>53</b>	<b>100.0</b>	<b>690</b>	<b>100.0</b>

Merkezimize başvuran hastaların 53'ünde yardımcı üreme teknikleri (IVF, ICSI ve ovulasyon indüksiyon) kullanıldı, 690 hasta spontan yolla oluşan gebelik ürünleriydi. Merkezimize başvuran kardiyak anomali açısından yüksek riskli bu grupta kardiyak anomali sıklığı Tablo 4.3.8'de görülmektedir. Fetal ekokardiyografiye girmiş olan seçilmiş hasta grubunda kalp dışı doğumsal anomali sıklığı spontan gebeliklerde YÜT'e yakın oranlardaydı (%29.4-%28.3).

#### 4.4 YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ VE DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Bize yönlendirilmiş olan gebeliklerde, tüm ikiz gebeliklerde tekiz gebeliklere oranla yakın düzeylerde patolojik ekokardiyografi sonucuna rastlandı (%78 ve %78.7). Yardımcı üreme tekniğinin kullanıldığı tekizlerde, ikizlere oranla daha fazla patolojik ekokardiyografi tespit edildi. Çalışmamızdaki üçüz gebelikler spontan yolla oluşmuştu ve fetal ekokardiyografilerinde patolojiye rastlanmamıştı.

**Tablo 4.4.1 Fetal ekokardiyografi sonuçlarına göre YÜT ve spontan gebelikte tekiz ve çoğul gebeliklerde DKH sıklığı**

Fetal ekokardiyografi sonucu		Tekiz		İkiz		Üçüz		Toplam		
Normal	YÜT	5	0.67%	8	1.07%	0	0.00%	13	1.75%	p=0.0001
	Spontan	142	19.11%	3	0.40%	2	0.27%	147	19.78%	
	Toplam	147	19.78%	11	1.47%	2	0.27%	160	21.53%	
Patolojik	YÜT	25	3.36%	15	2.01%	0	0.00%	40	5.38%	p=0.0001
	Spontan	519	69.85%	24	3.23%	0	0.00%	543	73.08%	
	Toplam	544	73.21%	39	5.24%	0	0.00%	583	78.47%	

**Tablo 4.4.2 Postnatal ekokardiyografi sonucuna göre YÜT ve spontan gebelikte tekiz ve çoğul gebeliklerde DKH sıklığı**

Postnatal ekokardiyografi sonucu		Tekiz		İkiz		Üçüz		Toplam		
Normal	YÜT	6	2.07%	0	0.00%	0	0.00%	6	2.07%	p=0.0001
	Spontan	40	14.00%	1	0.35%	0	0.00%	41	14.33%	
	Toplam	46	16.07%	1	0.35%	0	0.00%	47	16.43%	
Patolojik	YÜT	10	3.5%	7	2.45%	0	0.00%	17	5.94%	p=0.0001
	Spontan	211	73.77%	11	3.84%	0	0.00%	222	77.62%	
	Toplam	221	77.27%	18	6.30%	0	0.00%	239	83.56%	

Postnatal ekokardiyografi verileri ele alındığında da spontan yolla ve YÜT ile oluşturulan fetusların arasında çoğul gebeliklerde sıklığın belirgin şekilde artmadığı görüldü.

**Tablo 4.4.3 YÜT ve spontan gebeliklerde DKH ve türlerinin sıklığı**

Tanı	YÜT (n:53)		Spontan (n:690)	
	N	%	n	%
<b>Normal</b>	<b>11</b>	<b>20.7</b>	<b>149</b>	<b>21.6</b>
<b>VSD</b>	<b>9</b>	<b>17.0</b>	<b>156</b>	<b>22.6</b>
<b>AVSD</b>	<b>7</b>	<b>13.2</b>	<b>80</b>	<b>11.6</b>
<b>Aort stenozu</b>	<b>5</b>	<b>9.4</b>	<b>38</b>	<b>5.5</b>
<b>FT</b>	<b>4</b>	<b>7.5</b>	<b>50</b>	<b>7.2</b>
<b>DORV</b>	<b>3</b>	<b>5.6</b>	<b>49</b>	<b>7.1</b>
<b>Hipoplastik sol kalp</b>	<b>3</b>	<b>5.6</b>	<b>37</b>	<b>5.4</b>
<b>Aort koarktasyonu</b>	<b>2</b>	<b>3.8</b>	<b>27</b>	<b>3.9</b>

Yardımcı üreme tekniği ve spontan yolla oluşmuş gebeliklerde en sık rastlanılan anomali VSD oldu, AVSD ikinci sıklıkla rastlanılan anomali olurken, aort stenozu çalışmamızda değerlendirilmiş olan YÜT'lü gebeliklerde daha sık görüldüğü anlaşıldı. Konotrunkal anomaliler yaklaşık oranlarda saptandı. YÜT'lü gebeliklerin %20.7'sinde (11/53) kromozom analizi yapıldı, analizlerden patolojik sonuçlanan olmadı.

Çalışmamızda YÜT vakalarının %28.3'üne (15/53) terminasyon önerilmişti. 6 vaka terminasyon önerisini kabul etmiş, 6 vaka öneriyi kabul etmeyerek doğumu gerçekleştirmiş, 5 vakada İUMF olmuştu.

#### 4.5 TERMİNASYON BİLGİLERİ

Fetal ekokardiyografi konseyinde %36.4'üne terminasyon önerilmişti, vakaların %18.5'i termine edilmiş, 91 vaka (%12.2) terminasyon önerisini geri çevirek doğumu gerçekleştirmişti. İUMF oranı bu grupta %16.4'tü (tüm vakalarda İUMF oranı %5.8'idi), bu oran genel orana göre yüksek bulundu.

**Tablo 4.5.1 Terminasyon önerilme ve kabul edilme durumu**

	n	%
<b>Terminasyon önerilen vakalar</b>	<b>271</b>	<b>100</b>
<b>Termine edilmiş vakalar</b>	<b>138</b>	<b>51.0</b>
<b>Terminasyonu kabul etmeyen</b>	<b>91</b>	<b>33.5</b>
<b>Terminasyon önerilip ulaşılamayan vakalar</b>	<b>42</b>	<b>15.5</b>

**Tablo 4.5.2 Terminasyon kararı kabul edilmeyen fetusların doğum bilgisi**

<b>Terminasyonu kabul etmeyen vakalar</b>	<b>91</b>
<b>Terminasyonu kabul etmeyip doğum yapanlar</b>	<b>76</b>
<b>Terminasyonu kabul etmeyip İUMF olanlar</b>	<b>15</b>

**Tablo 4.5.3 Terminasyon işleminin uygulandığı merkez**

Terminasyon önerilmiş vakaların doğum yerleri	n	%
<b>İTF</b>	<b>35</b>	<b>46</b>
<b>Dış merkez</b>	<b>41</b>	<b>54</b>
<b>Toplam</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Terminasyonu önerisini kabul etmeyerek doğumu gerçekleştiren vakaların %46'sı İTF'de doğumu gerçekleştirmişti, %54 oranda gebeler dış merkezleri tercih etmişler.

**Tablo 4.5.4 Gestasyon haftalarına göre terminasyon seçeneğinin kabul edilme oranları**

	14-21. hafta arası		22-27. hafta arası		28-33. hafta Arası		34. hafta ve üstü		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Terminasyon önerilmiş</b>	<b>106</b>	<b>100.00</b>	<b>122</b>	<b>100.00</b>	<b>37</b>	<b>100.00</b>	<b>6</b>	<b>100.00</b>	<b>271</b>
<b>Terminasyon kabul edilmiş</b>	<b>61</b>	<b>57.5</b>	<b>59</b>	<b>48.3</b>	<b>16</b>	<b>43.2</b>	<b>2</b>	<b>33.3</b>	<b>138</b>
<b>Terminasyon kabul edilmemiş</b>	<b>25</b>	<b>23.6</b>	<b>44</b>	<b>36.0</b>	<b>18</b>	<b>48.6</b>	<b>4</b>	<b>66.6</b>	<b>91</b>
<b>Terminasyon önerilip ulaşılamamış</b>	<b>20</b>	<b>18.9</b>	<b>19</b>	<b>15.6</b>	<b>3</b>	<b>8.1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42</b>

Tablolarda konseyimizde terminasyon önerdiğimiz gebelerin %39.1'ini 15-21. gebelik haftasında, %45'ininde 21-27. gebelik haftalarında olduğunu görmekteyiz. Erken gebelik haftalarında önerilen terminasyon seçeneğinin kabul edilme oranının daha yüksek olduğunu görüldü. 28. haftadan sonra terminasyon önerdiğimiz gebe sayısı giderek azalırken, gebelerin terminasyonu kabul etmeme yönündeki görüşleri de artış göstermekteydi.

**Tablo 4.5.5 Terminasyon, doğum ve İUMF bilgileri**

	Sonuç	Terminasyon önerilmedi		Terminasyon önerildi		
<b>Terminasyonun kabul edilme durumu</b>	<b>Red</b>	<b>472</b>	<b>100.0%</b>	<b>133</b>	<b>49.2%</b>	$\chi^2:296.90$
	<b>Kabul</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>	<b>138</b>	<b>50.8%</b>	<b>p=0.001</b>
<b>Doğum bilgisi</b>	<b>Doğum gerçekleşmemiş</b>	<b>135</b>	<b>28.8%</b>	<b>188</b>	<b>69.9%</b>	$\chi^2:114.77$
	<b>Doğum gerçekleşmiş</b>	<b>337</b>	<b>71.2%</b>	<b>83</b>	<b>30.1%</b>	<b>p=0.001</b>
<b>İUMF</b>	<b>İUMF yok</b>	<b>444</b>	<b>94.1%</b>	<b>256</b>	<b>95.0%</b>	$\chi^2:0.38$
	<b>İUMF var</b>	<b>28</b>	<b>5.9%</b>	<b>15</b>	<b>5.0%</b>	<b>p=0.848</b>

Tüm İUMF olan fetusların %34.8'inin konseyimizde daha önceden terminasyon kararı verilmiş olan gebelikler olduğu görüldü.

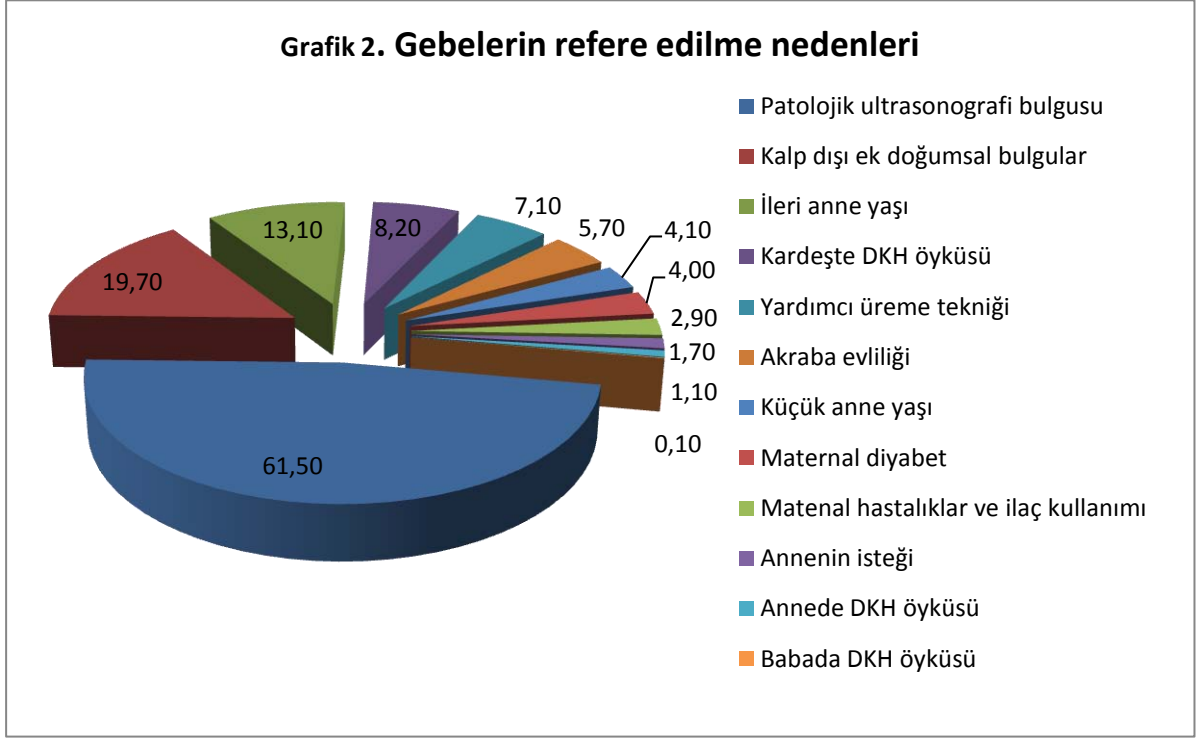
## **4.6 GEBELERİN YÖNLENDİRİLME NEDENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Gebelerin %61.5'lük kısmını patolojik ultrasonografi bulgusu olması nedeniyle merkezimize sevk edilmişti. Birinci düzey merkezlerden yönlendirilirken, patolojik ultrasonografi bulguları arasında; ense kalınlığının artmış olması, birinci düzey dört pencere ekokardiyografi görünümünde patolojiler önde gelen sebepler arasındaydı. Kardiyak olmayan anomalilerde bu orana dahil edilirse, gebelerin %81.2'lik kısmı herhangi bir şekilde birinci düzey ultrasonografi görünümünde patoloji olması gerekçesiyle merkezimize yönlendirilmişti. %19.7'sinde eşlik eden kalp dışı anomaliler, %13.1'i ileri anne yaşı, %8.2'sinde kardeşte DKH öyküsü, %7.1'inde YÜT olması, %5.7'sinde akraba evliliği, %4.1'inde küçük anne yaşı, %4'ünde maternal diyabet, %2.3'ünde maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı, %1.1'inde annede DKH öyküsü, %0.1'inde babada DKH öyküsü olması

gönderilme nedeni ve/veya tarafımızca tespit edilmiş risk faktörleri olmuştu. Gebelerin %2.2'si kendi isteğiyle merkezimize başvurmuştu. Vakaların 554'ü bir risk faktörüne sahipti (%74.5), iki risk faktörüne sahip 171 vaka (%23), üç risk faktörüne sahip 16 vaka (%2.1), dört risk faktörüne sahip 2 vaka bulunmaktaydı.

**Tablo 4.6.1 Gebelerin merkezimize yönlendirme nedenleri ve eşlik eden risk faktörleri**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Patolojik ultrasonografi görüntüsü</b>	<b>457</b>	<b>61.5</b>
<b>Kalp dışı ek doğumsal bulgular</b>	<b>146</b>	<b>19.7</b>
<b>İleri anne yaşı</b>	<b>97</b>	<b>13.1</b>
<b>Kardeşte DKH öyküsü</b>	<b>61</b>	<b>8.2</b>
<b>Yardımcı üreme tekniği</b>	<b>53</b>	<b>7.1</b>
<b>Akraba evliliği</b>	<b>42</b>	<b>5.7</b>
<b>Küçük anne yaşı</b>	<b>31</b>	<b>4.1</b>
<b>Maternal diyabet</b>	<b>30</b>	<b>4.0</b>
<b>Matenal hastalıklar ve ilaç kullanımı</b>	<b>22</b>	<b>2.9</b>
<b>Annenin isteği</b>	<b>13</b>	<b>1.7</b>
<b>Annede DKH öyküsü</b>	<b>8</b>	<b>1.1</b>
<b>Babada DKH öyküsü</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>



**Tablo 4.6.2 Risk faktörlerinin patolojik sonuçlanma oranları**

	Fetal ekokardiyografi sayısı	Patolojik fetal ekokardiyografi sayısı/oranı	Postnatal ekokardiyografi sayısı	Patolojik postnatal ekokardiyografi sayısı/oranı
Patolojik ultrasonografi görüntüsü	457	357 / %78.1	187	157 / %83.9
Kalp dışı ek doğumsal bulgular	146	125 / %85.6	32	25 / % 78.1
İleri anne yaşı	97	67 / %69.0	44	34 / %77.2
Kardeşte DKH öyküsü	61	37 / %60.6	20	15 / %75.0
Yardımcı üreme tekniği	53	40 / %75.4	23	17 / %73.9
Akraba evliliği	42	36 / %85.7	22	19 / %86.3
Küçük anne yaşı	31	26 / %83.8	13	13 / %100
Maternal diyabet	30	20 / %66.6	15	12 / %80
Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı	22	13 / %59.1	6	2 / %33.3
Annenin isteği	13	8 / %61.5	5	3 / %60
Annede DKH öyküsü	8	5 / %62.5	4	3 / %75
Babada DKH öyküsü	1	0	0	0



**Tablo 4.6.3 Patolojik ultrasonografi bulgusu eşlik eden risk faktörleri**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (30 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (157 hasta)	
	N	%	n	%
<b>Akraba evliliği</b>	<b>1</b>	<b>0.05</b>	<b>15</b>	<b>8.02</b>
<b>İleri anne yaşı</b>	<b>2</b>	<b>1.06</b>	<b>15</b>	<b>8.02</b>
<b>YÜT</b>	<b>2</b>	<b>1.06</b>	<b>12</b>	<b>6.41</b>
<b>Kardeşte DKH öyküsü</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>4.81</b>
<b>Küçük anne yaşı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>4.27</b>
<b>Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı öyküsü</b>	<b>1</b>	<b>0.05</b>	<b>2</b>	<b>1.06</b>
<b>Annede diabetes mellitus</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Annenin isteği</b>	<b>1</b>	<b>0.05</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Annede DKH öyküsü</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sadece patolojik ultrasonografi bulgusu</b>	<b>26</b>	<b>13.9</b>	<b>117</b>	<b>62.56</b>

Patolojik ultrasonografi bulgusu, fetusların birinci düzey incelemede dört boşluk kalp görüntüsündeki patolojiler, ense kalınlığındaki artış gibi kardiyak anomali açısından obstetrisyende şüphe uyandıran bulguları kapsar. Postnatal ultrasonografi görüntülemesi olan fetusların 187'si (%25.1'i) bu sebeple merkezimize yönlendirilmişti. İleri anne yaşı, akraba evliliği, küçük anne yaşı, kardeşte DKH öyküsü gibi ek bir risk faktörü eklendiğinde patolojik sonuçlanma olasılığı giderek artmaktadır. Küçük anne yaşının ek risk faktörü olarak eklendiği tüm vakaların patolojik olduğu görüldü. Bunun haricinde patolojik ultrasonografi görünümünün tek başına patolojik sonuçlanma ihtimalinin oldukça yüksek görüldü.

**Tablo 4.6.4 Patolojik ultrasonografi bulgusuna eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

Beraberindeki risk faktörü sayısı	Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)	
	n	%	n	%
1	71	44.4	130	52.6
2	15	9.3	35	14.2
3	3	1.8	5	2.0
4	0	0	0	0

Antenatal dönemde ise patolojik ultrasonografi bulgusu olan fetusların %78.1'inin (357/457) fetal ekokardiyografisinde patolojiye rastlandı. Sadece patolojik ultrasonografi bulgusunun risk faktörü olduğu olguların 71 tanesi normal fetal ekokardiyografik görünüme sahip olduğu görüldü, bu grup hasta tüm normal fetal ekokardiyografilerin %44.4'ünü oluşturmaktaydı. İkinci bir risk faktörünün eşlik etmesiyle vakaların çoğunun patolojik ekokardiyografi kısmına geçtiği postnatal ekokardiyografi ile doğrulandı. Sonuçta en duyarlı olmasa bile, patolojik ultrasonografi görüntüsünün DKH'da en sık refere edilme sebebi olarak görüldü.

**Tablo 4.6.5 Eşlik eden kalp dışı bulgularailişkin risk faktörleri ve sonuçları**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (7 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (25 hasta)	
	n	%	n	%
İleri anne yaşı	2	6.2	4	12.5
Küçük anne yaşı	0	0	2	6.2
Maternal diyabet	1	3.1	1	3.1
YÜT	1	3.1	1	3.1
Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı	2	6.3	0	0
Annede DKH öyküsü	0	0	0	0
Kardeşte DKH öyküsü	0	0	0	0

<b>Annenin isteği</b>	<b>1</b>	<b>3.1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Patolojik ultrasonografi görüntüsü</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Akraba evliliği</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sadece eşlik eden kalp dışı anomaliler</b>	<b>3</b>	<b>9.4</b>	<b>19</b>	<b>59.4</b>

Tüm postnatal ekokardiyografisi olan hastaların 32'sinde (%11.2'sinde) eşlik eden kalp dışı bulgular olduğu görüldü. Tek başına risk faktörü olarak ele alındığında kardiyak defektlerle birlikteliğin arttığı görüldü. İleri anne yaşımda kromozomal hastalıklar nedeniyle artış göstermektedir. Çalışma grubunda kolşisin ve klomifenin kardiyak defektle birliktelik göstermediği görüldü. Fetal ekokardiyografi konseyimize başvuran YÜT hastalarında kardiyak defektin yanında eşlik eden ek doğumsal bulgular olan bir vaka görüldü.

**Tablo 4.6.6 Eşlik eden kalp dışı bulgulara ilişkin risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

<b>Beraberindeki risk faktörü sayısı</b>	<b>Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)</b>		<b>Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<b>16</b>	<b>10.0</b>	<b>19</b>	<b>7.7</b>
<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2.5</b>	<b>5</b>	<b>2.0</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0.6</b>	<b>1</b>	<b>0.4</b>
<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Eşlik eden kalp dışı anomalilerin %85.6'inde (125/146) fetal ekokardiyografisi patolojik sonuçlandı. Çalışma grubumuzu oluşturan yüksek riskli hasta grubunda, eşlik eden kalp dışında anomali risk faktörü olarak tek başına DKH görülme sıklığını arttırmıştır. Tüm DKH vakalarına %17.5 oranında ek doğumsal kalp dışı anomali eşlik etmekteydi.

**Tablo 4.6.7 İleri anne yaşına eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (10 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (34 hasta)	
	n	%	n	%
<b>Patolojik ultrasonografi bulgusu</b>	<b>2</b>	<b>4.5</b>	<b>15</b>	<b>34.1</b>
<b>Maternal diyabet</b>	<b>2</b>	<b>4.5</b>	<b>5</b>	<b>11.4</b>
<b>YÜT</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>	<b>5</b>	<b>11.4</b>
<b>Kardeşte DKH öyküsü</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>	<b>4</b>	<b>9.1</b>
<b>Eşlik eden kalp dışı bulgular</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>	<b>4</b>	<b>9.1</b>
<b>Akraba evliliği</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>
<b>Annenin isteği</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>
<b>Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Annede DKH öyküsü</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sadece ileri anne yaşı</b>	<b>1</b>	<b>2.3</b>	<b>6</b>	<b>13.6</b>

Postnatal ekokardiyografisi olan fetusların 44'ünde (%15'inde) ileri anne yaşı bulunmaktaydı. Bu hasta grubunun %77.7'sinde DKH'nın mevcut olduğu postnatal ekokardiyografiyle de doğrulandı. 22 bebekte (%50'sinde) kromozomal kardiyak defektlere rastlandı. Patolojik ultrasonografi bulgusu ileri anne yaşına eşlik ettiğinde DKH oranı artmakta olduğu görüldü. Maternal diyabet, YÜT, kardeşte DKH görüldüğünde yine DKH oranı artmaktaydı.

**Tablo 4.6.8 İleri anne yaşına eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

Beraberindeki risk faktörü sayısı	Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)	
	n	%	n	%
1	14	8.7	7	2.8
2	14	8.7	18	7.3
3	3	1.9	9	3.6
4	0	0	0	0

Antenatal dönemde 97 başvurudan 67'sinde fetusta antenatal ekokardiyografide patolojiye rastlandı (%69). İleri anne yaşına eşlik eden 2. ve 3. risk faktörlerinde DKH sonucu artmaktaydı.

**Tablo 4.6.9 İleri anne yaşında kromozom analizi sayıları ve sonuçları**

	Antenatal normal ekokardiyografi (n)	Antenatal patolojik ekokardiyografi (n)
<b>Kromozom analizi yapılmış</b>	5	53
<b>Kromozom analizi patolojik</b>	0	22
<b>Kromozom analizi normal</b>	5	31
<b>Toplam</b>	31	84

İleri anne yaşı olan gebelerin antenatal ekokardiyografisi normal görüldüğünde kromozom testini kabul etme oranlarının azaldığı görüldü. Kromozom testinin bu hasta grubunda %37.9 oranda patolojik sonuçlandığını görüldü. Normal fetal ekokardiyografi görüldüğünde yapılan ve 5 kromozom analizinin 5'inde normal sonuçlandı. 22 patolojik test sonucunun 19'unu (%86.3'ünü) trizomiler oluşturmaktaydı. Bununla birlikte çalışmamızda bulunan 2 mikis gonadal disjeksiyonu sonucunda ileri anne yaşının tek risk faktörü olarak olduğu gebelerde gerçekleştiği görüldü. Diğer patolojik sonuç 46 XX,XY olan maternal diyabetik ileri anne yaşında görüldü. Tetkik edilen 115 fetusun 51'ine terminasyon önerilmişti, 27 vaka

(%52.9'i) terminasyonu kabul etmiş, 16 vaka terminasyonu kabul etmemiş, bunlardan 8'i İUMF olurken, terminasyon önerilen 8 vakanın sonucuna ulaşamadı.

**Tablo 4.6.10 Kardeşte DKH öyküsüne eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (5 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (15 hasta)	
	n	%	n	%
<b>Patolojik ultrasonografi bulgusu</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>45.0</b>
<b>İleri anne yaşı</b>	<b>1</b>	<b>5.0</b>	<b>5</b>	<b>25.0</b>
<b>Akraba evliliği</b>	<b>1</b>	<b>5.0</b>	<b>2</b>	<b>10.0</b>
<b>Eşlik eden kalp dışı bulgular</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Maternal diyabet</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Annede DKH öyküsü</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>YÜT</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Annenin isteği</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Küçük anne yaşı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sadece kardeşte DKH öyküsü</b>	<b>3</b>	<b>15.0</b>	<b>9</b>	<b>45.0</b>

Postnatal ekokardiyografisi olan bebeklerin 20'sinde (%6.8'inde) risk faktörü olarak kardeşlerinde DKH vardı. Çalışma grubunda tek başına risk faktörü olarak hastaların %45'ini oluşturduğu için duyarlı bir risk faktörü olarak görüldü. Eşlik eden patolojik ultrasonografi bulgusu olması durumunda, vakaların hepsinde DKH olduğu görüldü. Kardeşinde DKH olan 61 fetusun 22'sinin (%36) kromozom analizi yapıldığı görüldü. Sadece 2 analiz pozitif sonuç verdi. İncelenen 61 hastadan 19'una terminasyon önerildi, önerilenlerin 8'i (%42.1'i) terminasyonu kabul etti, 5 vakada kabul etmedi, 3 vakanın İUMF olduğu görüldü. 6 vakaya ulaşamadı.

**Tablo 4.6.11 Kardeşte DKH öyküsüne eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

Beraberindeki risk faktörü sayısı	Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)	
	n	%	n	%
1	17	10.6	9	3.6
2	6	3.8	3	1.2
3	1	0.6	3	1.2
4	0	0	0	0

Antenatal dönemde başvuran 61 gebeden 37'sinde fetal ekokardiyografisi patolojik sonuçlandı (%60.6). Kardeşinde DKH olan fetuslarda risk faktörünün tek başına olması yeterli risk faktörü olarak görüldü, vakaların birçoğu termine edilmiş veya İUMF olmuştu.

**Tablo 4.6.12 YÜT'e eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (6 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (17 hasta)	
	n	%	n	%
Patolojik ultrasonografi bulgusu	3	13.0	12	52.1
İleri anne yaşı	1	4.3	5	21.7
Maternal diyabet	0	0	2	8.7
Eşlik eden kalp dışı bulgular	1	4.3	2	8.7
Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı	2	8.7	1	4.3
Akraba evliliği	0	0	1	4.3
Annede DKH öyküsü	0	0	0	0
Kardeşte DKH öyküsü	0	0	0	0
Sadece YÜT	2	8.7	0	0

Postnatal ekokardiyografisi olan bebeklerin 23'ünün (%7.8'inin) yardımcı üreme tekniği ile dünyaya gelen bebekler olduğu görüldü. Patolojik ultrasonografi görüntüsü olduğunda YÜT'de DKH oranının arttığı saptandı. İleri anne yaşı ile birlikte olan YÜT ürünü bebeklerde yine oran yüksekti. İleri anne yaşı ile birlikteliğe rağmen YÜT ürünü olan hiçbir bebekte kromozom analizi testi pozitif çıkmadı. İncelenen 53 YÜT ürünü olan fetustan 15'inin (%28.3'ünün) kromozom analizi yapıldı. Ovulasyon indüksiyon yönteminde perikonsepsiyonel dönemde kullanılan klomifen sitrat alım öyküsünde, bir vakada DKH görülmüştü.

**Tablo 4.6.13 YÜT'e eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

Beraberindeki risk faktörü sayısı	Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)	
	n	%	n	%
1	0	0	0	0
2	11	6.9	16	6.5
3	2	1.2	1	0.4
4	0	0	0	0

Antenatal dönemde YÜT ile başvuran vakaların %75.4'ünde patolojik fetal ekokardiyografi görüldü. Tek başına YÜT nedeniyle başvuran hastalarda postnatal patolojik görüntülenen vaka yoktu. Eşlik eden faktörlerin DKH gelişimini arttırdığı görülmektedir.

**Tablo 4.6.14 Akraba evliliğine eşlik eden risk faktörleri ve sonuçlar**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (3 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (19 hasta)	
	n	%	n	%
Patolojik ultrasonografi bulgusu	1	4.5	15	68.2
Kardeşte DKH öyküsü	1	4.5	1	4.5
Annede DKH öyküsü	0	0	1	4.5
YÜT	0	0	1	4.5



<b>Annenin isteği</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4.5</b>
<b>İleri anne yaşı</b>	<b>1</b>	<b>4.5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Maternal diyabet</b>	<b>1</b>	<b>4.5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Eşlik eden kalp dışı bulgular</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Küçük anne yaşı</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sadece akraba evliliği</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Akraba evliliği postnatal ekokardiyografisi olan bebeklerin 22'sinde (%7.48'i) görüldü. Eşlik eden patolojik ultrasonografi bulgusu varlığında DKH görülme sıklığı artmaktaydı. Diğer faktörlerin sayısal açıdan önemli birlikteliği olmadığı görüldü.

**Tablo 4.6.15 Akraba evliliğine eşlike eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

<b>Berberindeki risk faktörü sayısı</b>	<b>Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)</b>		<b>Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2.5</b>	<b>18</b>	<b>7.3</b>
<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1.2</b>	<b>1</b>	<b>0.4</b>
<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Akraba evliliği olarak antenatal dönemde başvuran 42 hastanın 36'inin fetal ekokardiyografisi patolojik sonuçlandı (%85.7). Tek başına akraba evliliği ile merkezimize başvuran gebe olmamıştı. Eşler arasında değişen derecelerde akraba evliliği mevcuttu. Tek başına risk faktörü olarak saptanmazken, artan risk faktörleri sayısı ile DKH görülme oranı da artmaktaydı.

**Tablo 4.6.16 Küçük anne yaşına eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (0 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (13 hasta)	
	n	%	n	%
Patolojik ultrasonografi görüntüsü	0	0	8	33.3
Eşlik eden kalp dışı bulgular	0	0	2	16.6
Maternal diyabet	0	0	1	8.3
Kardeşte DKH öyküsü	0	0	1	8.3
Annede DKH öyküsü	0	0	0	0
YÜT	0	0	0	0
Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı	0	0	0	0
Akraba evliliği	0	0	0	0
Sadece küçük anne yaşı	0	0	0	0

Postnatal ekokardiyografisi olan bebeklerin 31'inde (%10.5'inde) risk faktörü olarak küçük anne yaşı saptandı. Merkezimize sadece küçük anne yaşı nedeniyle yönlendirilen hasta bulunmamaktaydı. Buna rağmen diğer sebeplerle yönlendirilmiş hastalarda, küçük anne yaşına sahip olan gebelerde postnatal ekokardiyografi ile normal olduğu kanıtlanmış vaka bulunmamaktaydı. Patolojik vakaların çoğuna, patolojik ultrasonografi görüntüsü eşlik etti.

**Tablo 4.6.17 Küçük anne yaşına eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

Beraberindeki risk faktörü sayısı	Fetal ekokardiyografi ile konfirme edilmiş DKH yok (n:160)		Postnatal ekokardiyografi ile konfirme edilmiş DKH var (n:247)	
	n	%	n	%
1	0	0	0	0
2	4	2.5	13	5.26
3	1	0.62	0	0
4	0	0	0	0

Antenatal dönemde başvuran 31 küçük anne yaşına sahip fetusun 26'sında fetal ekokardiyografi patolojik sonuçlandı (%83.8). Diğer risk faktörleri ile merkezimize yönlendirilmiş olan gebelerde küçük yaşlı annelerin bebeklerinde DKH görülme oranı artmıştı.

**Tablo 4.6.18 Maternal diyabete eşlik eden risk faktörleri ve sonuçları**

Eşlik eden risk faktörü	Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (3 hasta)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (12 hasta)	
	n	%	n	%
İleri anne yaşı	2	13.3	5	33.3
YÜT	0	0	2	13.3
Eşlik eden kalp dışı bulgular	1	6.7	1	6.7
Küçük anne yaşı	0	0	1	6.7
Maternal hastalıklar ve ilaç kullanımı	1	6.7	0	0
Akraba evliliği	1	6.7	0	0
Annenin isteği	0	0	0	0
Kardeşte DKH öyküsü	0	0	0	0
Patolojik ultrasonografi bulgusu	0	0	0	0
Sadece maternal diyabet	0	0	4	26.7

Postnatal ekokardiyografisi olan fetustan 15'i (%5.1'i) maternal diyabet nedeniyle merkezimize başvurmuştu. Gebelerin 5'inin tip1 diyabet olduğu öğrenildi, diğer gebelerin pregestasyonel ya da gestasyonel diyabet olduğuyla ilgili sağlıklı bilgi alınamadı. Anne yaşları 18-42 arasında değişmekte ve ortalama anne yaşı  $31.0 \pm 6.6$  idi. Sonucu patolojik çıkan fetustan %33.3'lük kısmına ileri anne yaşı eşlik etmekteydi. İleri anne yaşı ile birlikte diyabetin eşlik ettiği patolojik ekokardiyografili 5 bebekten sadece birinde kromozom tetkiki yapılmış ve yapılan testte 46 XX,XY sonucu çıkmıştı, ek doğumsal bulgu olarak hipospadyası mevcuttu. Diğer 4 bebekte kromozom analizi yapılmadı, bir bebekte yardımcı üreme tekniği kullanılmıştı. Küçük anne yaşı ile diyabet sadece bir fetusta birlikte görülmüş ve kardiyak defekte neden olmuştu. Kolşisin kullanan diyabetik gebenin fetusunda DKH görülmedi.

Yardımcı üreme tekniği kullanan iki diyabetik gebenin fetuslarında DKH görüldü, birinde ileri anne yaşı vardı ve kromozom analizi yapılmamıştı, diğer diyabetik ve yardımcı üreme tekniği kullanmış olan gebede kromozom analizi yapılmış ve normal görülmüştü. Diyabetik anne çocuklarında görülen defektler şunlardı; %40 VSD (8/20), %35 pulmoner stenoz (7/20), %25 PDA (5/20), %10 interrupted aorta (2/20), %10 BAT (2/20), non kromozomal AVSD (1/20), FT (1/20), TPVDA (1/20), trunkus arteriyozus (1/20), aort stenozu (1/20), patent foramen ovale (1/20), septal hipertrofi (1/20), perikardiyal effüzyon (1/20), DORV (1/20), sağ atriyal izomerizm (1/20), sol atriyal izomerizm (1/20), triküspit atrezisi (1/20), triküspit yetmezliği (1/20), *noncompaction* kardiyomyopati (1/20).

**Tablo 4.6.19 Maternal diyabete eşlik eden risk faktörleri sayısı ile postnatal ekokardiyografi sonuçları**

Beraberindeki risk faktörü sayısı	Fetal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH yok (n:160)		Postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmış DKH var (n:247)	
	n	%	n	%
1	7	4.3	5	2.0
2	1	0.6	5	2.0
3	2	1.3	2	0.8
4	0	0	0	0

Tek başına maternal diyabetik annelerin %36.8'inin fetuslarının normal kardiyak anatomiye sahip olduğu görüldü. Bir risk faktörünün daha eklenmesi durumunda sonucun patolojik olması yine aynı oranda gözükte. Diyabetik annelerin çocuklarında fetal ekokardiyografinin patolojik sonuçlanma oranı %66.6 oldu.

#### **Annede DKH öyküsü olan fetuslarda risk faktörleri ve sonuçları:**

Merkezimize annede DKH olması nedeniyle 8 vaka başvurmuştu, olguların fetal ekokardiyografisinden 3'ü normal görüldü, 1'i postnatal ekokardiyografi ile konfirme edildi. 5 fetal ekokardiyografi patolojikti (%62.5), 3 patolojik ekokardiyografi postnatal doğrulanmıştı. Ek olarak 1 patolojik vakaya akraba evliliği risk faktörü olarak eklenmiş, diğer vakalarda tek risk faktörü annedeki DKH öyküsüydü.

### **Maternal Hastalıklar ve İlaç Kullanımı:**

Merkezimize annedeki hastalıklar ve ilaç kullanımı nedeniyle 22 gebe yönlendirildi, 13'ünün fetal ekokardiyografisi patolojik sonuçlandı (%59.1). Erken gebelik haftalarında SSRI kullanımı olan bir gebenin, ek risk faktörü yoktur. Fetal ekokardiyografisi normal görüldü.

Behçet hastalığı olan 2 gebe erken gebelik haftasında kolşisin ve steroid kullanımı nedeniyle başvurdu. Başka bir risk faktörünün olmadığı gebelerden birinin tekrarlayan düşüklere olmuştu. Bir fetusun ekosunda triküspid atrezisi, diğerinde sağ atriyal izomerizm ve AVSD mevcut olduğu görüldü, kromozom analizi ve doğum sonrası bilgilerine ulaşılamadı.

Ailesel Akdeniz ateşi nedeniyle erken gebelik haftalarında kolşisin kullanımı olan iki gebeden birinin gestasyonel diyabeti mevcuttu. Postnatal ekokardiyografisi normal sonuçlanmıştı. FMF nedeniyle kolşisin kullanımı olan diğer gebenin diğer çocuğunda AV tam blok olduğu, anti-la ve anti-ro antikörlerinin pozitif olduğu görüldü. 19. haftada normal kardiyak anatomi görülen fetusta ritm probleminde saptanmadı. 24. haftada İUMF geliştiği öğrenildi.

Maternal astım nedeniyle inhaler ipratropium bromid ve inhaler kortikosteroid kombine preparatını kullanan gebenin fetusunda hiperekojen odak olması nedeniyle merkezimize yönlendirilmişti. Postnatal ekokardiyografide pulmoner stenoz ve PDA görüldü.

Annede romatoid artrit olması nedeniyle erken gebelik haftalarında sulfosalazin kullanımı olan fetusun fetal ekokardiyografisinde kardiyomyopati tespit edilmiş, ritm anormalliği görülmemişti. Anne ve baba arasında akraba evliliği ek risk faktörü olarak bulunmaktaydı, fetusta ek anomali olarak kistik adenomatoid malformasyon gözlemlendi ve termine edildi.

Annede Faktör V eksikliği bulunan ve primer infertilite nedeniyle ICSI yöntemiyle oluşturulmuş gebelik ürünü bebek, 33. Gestasyon haftasında 850 g olarak SGA doğdu. Postnatal ekokardiyografide kardiyak anomaliye rastlanmadı.

Lupus nedeniyle 3 gebe başvurmuştu. Siklosporin kullanımı olan lupuslu annenin fetusunda, kardiyomegali ve intrauterin gelişme geriliği görülmüş ve 21. haftada termine edilmişti. 2. lupuslu annenin ilaç kullanımı yoktu ve fetus normal kardiyak anatomiye sahipti. 3. lupuslu annenin steroid kullanımı mevcuttu ve fetusta DORV, AVSD, ata binen aorta

anomalilerine rastlanmıştı. Ek doğumsal bulgu olarak intrauterin gelişme geriliği ve diafragma hernisi gözlemlendi. Öneriyle fetus termine edildi.

Maternal epilepsi nedeniyle antiepileptik kullanımı olan gebenin fetusunda rabdomyomlar tespit edildi, annenin daha sonra tuberoskleroz olduğu anlaşıldı. Gebelik 24. haftada termine edildi.

Sjogren hastalığı nedeniyle merkezimize başvuran gebenin fetusunda anomaliye rastlanmadı, postnatal ekokardiyografisinde normal bulundu.

Trafik kazası nedeniyle 3.trimesterde indometazin kullanımı olan gebenin fetusunda fetal ekokardiyografi normal görüldü postnatal ekokardiyografi ile doğrulandı.

Hipotiroidisi olan annenin fetusunda herhangi bir doğumsal anomaliye rastlanmadı.

Annesinde ve kardeşinde polikistik böbrek hastalığı olan bebeğin 2.düzyer incelemesinde VSD'si tespit edilmiş, ek doğumsal anomali olarak hiperekojen barsak, mide cebi yokluğu, korpus kallosum agenezisine rastlanmıştı, vaka İUMF ile sonuçlandı.

Maternal anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve metformin kullanımı olan fetusta pulmoner atrezi, VSD, hipoplastik sağ kalp anomalilerine rastlandı. Ek risk faktörü olarak; kardeşte DKH öyküsü, ileri anne yaşı ve maternal diyabet mevcuttu. Gebelik öneriyle termine edildi.

Sedef hastalığı nedeniyle topikal tedavi almakta olan gebenin fetusunda aort koarktasyonu şüphesi vardı, doğum sonrası bilgilerine ulaşılamadı.

Ovulasyon indüksiyon yöntemi esnasında prekonsepsiyonel dönemde klomifen sitrat kullanımı olan bir gebenin fetusunda kromozomal olmayan AVSD'ye rastlandı. Diğer ovulasyon indüksiyon yöntemini kullanan 2 gebenin fetuslarında normal kardiyak anatomiye rastlandı. Bir gebenin fetusunda ağır intrauterin gelişme geriliği, kardiyomegali ve perikardiyal efüzyon gözlemlenmişti, İUMF ile sonuçlandı. Bir vaka ek risk faktörü olmaksızın ovulasyon indüksiyon yöntemi ile oluşmuş, situs inversus totalis, sağ atriyal izomerizm, AVSD saptanmıştı, bebek doğum esnasında kaybedildi.

**Annenin isteği:**

Merkezimize annenin kendi isteği ile geldiği, bir kadın doğum uzmanı veya genetik uzmanı tarafından yönlendirilmemiş 13 gebe başvurdu. 8 fetal ekokardiyografide patoloji mevcuttu ( %61,5).

Bir gebenin eşinde ve eşinin ailesinde araknodaktili olması nedeniyle kendisinin başvurduğu görüldü, ek bir risk faktörü olmayan bebeğin fetal ekokardiyografisinde musküler VSD'ye rastlandı, postnatal ekokardiyografisinde normal kardiyak anatomi görüldü.

Önceki iki çocuğunu kas hastalığı nedeniyle kaybeden bir gebe kendi isteğiyle merkezimize başvurdu, fetal ekokardiyografisinde pulmoner stenoza rastlandı, postnatal ekokardiyografisinde PDA ve pulmoner stenoz görüldü. Bebeğin 3 aylıkken kas hastalığı nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

Annenin kendisinde spina bifida olması nedeniyle başvuran bir gebede ek risk faktörüne rastlanmamıştı fetusunda AVSD görülmüş, 16. gestasyon haftasında İUMF ile sonuçlandı.

Daha önceki iki çocuğunda lökosit adezyon defekti olan ve eşyle arasında ikinci derecede akraba evliliği bulunan gebenin fetusunda çift aortik ark anomalisine rastlanmıştı, doğum sonrası yapılan ekokardiyografisinde çift aortik ark ve sekundum ASD tespit edildi.

Eşinin kardeşinde Down sendromu (kardiyak anomali olmadan) olan bir gebe spontan gelişen ikiz gebeliği için kendi isteğiyle başvurmuştu, bir fetusun akardiyak olduğu, diğerinin normal ekokardiyografiye sahip olduğu görüldü.

İki çocuğu görme engelli olduğu için kendi isteğiyle bize başvuran annenin, ek risk faktörü olarak ileri anne yaşı bulundu. Fetusunda büyük arter transpozisyonu ve pulmoner darlık tespit edildi, gebelik İUMF ile sonuçlandı.

Spontan yolla üçüz gebelik gelişen anne, kendi isteğiyle merkezimize başvurmuştu, üç fetusta doğumsal anomalilere rastlanmamasına rağmen İUMF gerçekleşti.

Önceki bebeğini preterm doğum sonrasında kaybeden bir gebe kendi isteğiyle merkezimize başvurmuştu, fetal ekokardiyografisinin normal olduğu görüldü.

Daha önceki gebeliğinde hidrops fetalis tanısı alan multipar bir gebenin ileri anne yaşı olduğu görüldü, fetusta AVSD tespit edildi, kromozom analizi normal sonuç verdi, 26 haftalık doğum sonrasında, AVSD, sekudum ASD ve PDA görülen bebek 15 günlükken kaybedildi.

Bir önceki gebeliğinde fetusta diafragma hernisi ve spina bifida görülen gebe kendi isteğiyle merkezimize başvurdu, fetal ekokardiyografisi normal olan bebek postnatal sağlıklı olduğu öğrenildi.

Sjögren sendromu nedeniyle kendi isteği üzerine başvuran gebenin fetusunda kardiyak anatomi normal görüldü.

Diğer gebeliğinde çift toplayıcı sistem üriner anomalisi olan gebe kendi isteğiyle merkezimize başvurdu, fetal ekokardiyografide Fallot tetralojisi tespit edildi, ek risk faktörü görülmedi, kromozom analizi normal sonuçlandı. Gebelik termine edildi.

Bebeginde doğumsal anomaliden şüphelenen bir gebe kendi isteği üzerine merkezimize başvurdu, ek risk faktörü olmadığı görüldü, fetal ekokardiyografide anomaliye rastlanmadı.

#### **Babada DKH öyküsü:**

Başvuran bir fetusun babasında aort ve mitral yetersizlik olması nedeniyle merkezimize başvurmuştu, antenatal ekokardiyografide normal kardiyak anatomi görüldü.



## 4.7 EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR VE DUYARLILIK ÖZGÜLLÜK ANALİZİ

Tablo 4.7.1 Fetal ekokardiyografi sonucunda tanımlanmış olan defektler ve oranları

Antenatal tanılar	n	%
VSD	165	22.2
Normal fetal kardiyak anatomi	160	21.53
AVSD	87	11.7
Fallot tetralojisi	54	7.26
DORV	52	7.0
Aort stenozu	43	5.78
Hipoplastik sol kalp sendromu	40	5.38
Pulmoner stenoz	36	4.84
Aort koarktasyonu	29	3.9
BAT	29	3.9
Triküspit atrezisi	28	3.76
Tek umbilikal arter	27	3.63
Pulmoner arter hipoplazisi	24	3.23
Hiperekojen kardiyak odak	22	2.96
Sağ aortik ark	21	2.82
Trunkus arteriyozus	20	2.69
Pulmoner atrezi	18	2.42
Sağ atriyal izomerizm	14	1.88
Perikardiyal efüzyon	14	1.88
Kardiyomyopati	14	1.88
Tek ventrikül	13	1.75
Aberran sağ subklaviyen arter	13	1.75
Sol persistan vena cava	13	1.75
Situs inversus totalis	10	1.34
Rabdomyom	10	1.34
Mitral atrezi	8	1.07
Ata binen aort anomalisi	8	1.07
Ebstein anomalisi	7	0.94
Sol atriyal izomerizm	7	0.94
ASD	7	0.94
Ata binen pulmoner arter	6	0.8
Aortik ark hipoplazisi	6	0.8
Çift aortik ark	5	0.67
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi	5	0.67
Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi	3	0.4
MAPCA	1	0.13
Chiari network	1	0.13
Abdominal aort anevrizması	1	0.13
Aorta pulmoner pencere	1	0.13
Diğer anomaliler	9	1.34

İncelenen 743 fetusun antenatal incelemesinde ensik karşılaşılan defekt VSD'dir. Fetusların %22.2'sinde rastlandı, 55 tanesinde (%7.4'lük kısmı) izole VSD anomalisi görülürken, 110 tanesinde (%14.8'lik kısmında) diğer anomalilere eşlik ettiği görüldü. Bundan sonraki en sık grubu normal fetal kardiyak anatomi görülenler oluşturdu. Fetusların %21.5'lük kısmı normal kardiyak anatomiye sahipti. Fetusların %11.7'sinde AVSD defekti görülmekteydi. AVSD vakalarının 29'u (%3.9'lük kısmı) kromozomal hastalıklar ile birlikte olan AVSD'ler, 58 tanesini (%7.8'lik kısmı) kromozomal olmayan AVSD vakaları oluşturmaktaydı. Tek umbilikal arter ve hiperekojen odak gibi, kardiyak anomalilere eşlik edebilen belirteçlerde gözlemlendi. Bir vakada abdominal aort anevrizması gözlemlendi. Diğer anomaliler içerisinde bir vaka yapışık ikiz olduğu, tek kordon ve tek kalbe sahip olduğu görüldü.

**Tablo 4.7.2 Postnatal ekokardiyografi ve otopsi sonucunda tanımlanmış olan defektler ve oranları**

Postnatal tanımlar	n	%
<b>VSD</b>	<b>69</b>	<b>23.46</b>
<b>Normal fetal kardiyak anatomi</b>	<b>47</b>	<b>15.9</b>
<b>ASD</b>	<b>40</b>	<b>13.6</b>
<b>AVSD</b>	<b>30</b>	<b>10.2</b>
<b>Hipoplastik sol kalp sendromu</b>	<b>24</b>	<b>8.16</b>
<b>DORV</b>	<b>23</b>	<b>7.82</b>
<b>BAT</b>	<b>21</b>	<b>7.14</b>
<b>Fallot tetralojisi</b>	<b>18</b>	<b>6.12</b>
<b>Pulmoner stenoz</b>	<b>17</b>	<b>5.78</b>
<b>Triküspit atrezisi</b>	<b>14</b>	<b>4.76</b>
<b>Pulmoner atrezi</b>	<b>14</b>	<b>4.76</b>
<b>Aort koarktasyonu</b>	<b>13</b>	<b>4.42</b>
<b>Rabdomiyom</b>	<b>7</b>	<b>2.38</b>
<b>Sağ aortik ark</b>	<b>7</b>	<b>2.38</b>
<b>Trunkus arteriyozus</b>	<b>7</b>	<b>2.38</b>
<b>Ebstein anomalisi</b>	<b>6</b>	<b>2.04</b>
<b>Aort stenozu</b>	<b>6</b>	<b>2.04</b>
<b>Mitral atrezi</b>	<b>6</b>	<b>2.04</b>
<b>Sağ atriyal izomerizm</b>	<b>5</b>	<b>1.7</b>
<b>Pulmoner arter hipoplazisi</b>	<b>5</b>	<b>1.7</b>
<b>Pulmoner hipertansiyon</b>	<b>5</b>	<b>1.7</b>
<b>Situs inversus totalis</b>	<b>4</b>	<b>1.36</b>
<b>Tek ventrikül</b>	<b>4</b>	<b>1.36</b>
<b>Aortik ark hipoplazisi</b>	<b>4</b>	<b>1.36</b>
<b>Sol atriyal izomerizm</b>	<b>4</b>	<b>1.36</b>
<b>Total pulmoner venöz dönüş anomalisi</b>	<b>4</b>	<b>1.36</b>
<b>Kardiyomyopati</b>	<b>3</b>	<b>1.02</b>
<b>Sol persistan vena cava</b>	<b>3</b>	<b>1.02</b>

<b>Aorta pulmoner pencere</b>	<b>2</b>	<b>0.68</b>
<b>Chiari network</b>	<b>2</b>	<b>0.68</b>
<b>Aberran sağ subklaviyen arter</b>	<b>2</b>	<b>0.68</b>
<b>Çift aortik ark</b>	<b>2</b>	<b>0.68</b>
<b>Perikardiyal efüzyon</b>	<b>2</b>	<b>0.68</b>
<b>Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Hipoplastik sağ kalp</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Biküspid aorta</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Ata binen pulmoner arter</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>MAPCA</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Ata binen aort anomalisi</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Mitral stenoz</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Abdominal aort anevrizması</b>	<b>1</b>	<b>0.34</b>
<b>Diğer anomaliler</b>	<b>5</b>	<b>1.7</b>

Postnatal 294 ekokardiyografi değerlendirilmesinde, 69 bebekte (tüm postnatal ekokardiyografilerin %23.46'sı) VSD anomalisi görüldü. 23 tanesi (%7.8'i) izole VSD iken, 46 tanesi (%15.6'sı) diğer kardiyak anomalilere eşlik eden VSD oldu. Hem izole hem eşlik eden VSD anomalisi antenel ekokardiyografideki orana yakın düzeyde olduğu görüldü. Postnatal ekokardiyografide de ikinci ensık sonuç normal kardiyak anatomi oldu (%15.9'u). Bunlardan sonra ensık görülen defekt ASD oldu, 40 bebekte ASD tespit edildi (%13.6'sı). 18 vaka sekundum ASD, 12 olgu patent foramen ovale düzeyinde olduğu görüldü. Fetal ekokardiyografi oranlarına benzer düzeylerde AVSD vakası görüldü. Postnatal ekokardiyografide olmayan tek umbilikal ve hiperekojen odak yerine, pulmoner hipertansiyon vakaları görüldü. Bir vakanın otopsisinde fetal dönemde görülen abdominal aort anevrizması doğrulandı.

**Tablo 4.7.3 Merkezimizde yapılan fetal ekokardiyografinin duyarlılık ve özgüllük analizi**

Kardiyak defekt	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	Doğruluk	LR(+)	LR(-)
Fallot tetralojisi	0,94	0,98	0,73	1	0,98	43,45	0,06
DORV	0,82	0,97	0,72	0,99	0,96	31,79	0,19
Hipoplastik sol kalp sendr.	0,74	0,99	0,85	0,98	0,97	66,77	0,26
AVSD	0,89	0,98	0,83	0,99	0,97	47,5	0,11
Trunkus arteriyozus	0,80	0,98	0,36	1	0,97	33,03	0,2
VSD	0,46	0,90	0,58	0,85	0,80	4,77	0,59
ASD	0,03	0,99	0,25	0,88	0,87	2,32	0,98
BAT	0,65	1	0,93	0,98	0,97	78,1	0,35
Aort stenozu	0,83	0,95	0,25	1	0,95	16	0,18
Trikuspit atrezisi	0,79	1	1	0,99	0,99	18,91	0,21
Ebstein anomalisi	0,83	1	1	1	1	47,9	0,17
Mitral atrezi	0,17	0,99	0,33	0,98	0,98	24	0,84
Aort koarktasyonu	0,77	0,96	0,45	0,99	0,95	18,01	0,24
Aortik ark hipoplazisi	0,25	0,99	0,25	0,99	0,98	24,17	0,76
Situs inversus ve dekstroardi	1	1	0,75	1	1	91	0
Pulmoner atrezi ve pulmoner stenoz	0,6	0,98	0,75	0,96	0,94	26,4	0,41
Sol persistan vena kava	1	0,99	0,5	1	0,99	97	0
Aberran sağ subklaviyan arter	1	0,98	0,22	1	0,98	41,71	0
Trikuspit yetmezliği	0,29	0,98	0,22	0,98	0,96	11,71	0,73
Sağ atriyal izomerizm	0,6	0,99	0,43	0,99	0,98	43,35	0,41
Pulmoner arter hipoplazisi	0	0,97	0	0,98	0,95	0	1,04
Rabdomiyom	1	1	1	1	1		0
Sağ aortik ark	0,71	0,97	0,36	0,99	0,96	22,78	0,29
Çift aortik ark	0,5	0,99	0,33	1	0,99	73	0,5
Kardiyomyopatiler	0,67	0,99	0,5	1	0,99	97	0,34
Hipoplastik sağ kalp send.	0,33	0,99	0,4	0,99	0,98	32	0,67
Tek ventrikül	0,33	0,99	0,2	0,99	0,98	24,25	0,68
PPVDA	0	1	0	1	0,99	0	1
TPVDA	0,33	1	0,5	0,99	0,99	97	0,67
<b>Tüm patolojiler</b>	<b>0,83</b>	<b>0,77</b>	<b>0,88</b>	<b>0,7</b>	<b>0,811</b>	<b>2,81</b>	<b>0,34</b>

Merkezimizde yapılan duyarlılık ve özgüllük analizinde her bir patolojiye yönelik değerler tabloda verilmiştir. Fallot tetralojisinde duyarlılık %94, özgüllük %98 olarak yüksek değerlerde bulundu, bu tanı için pozitif olabilirlik oranı (LR+) 43,45 kat artmış görüldü. Diğer

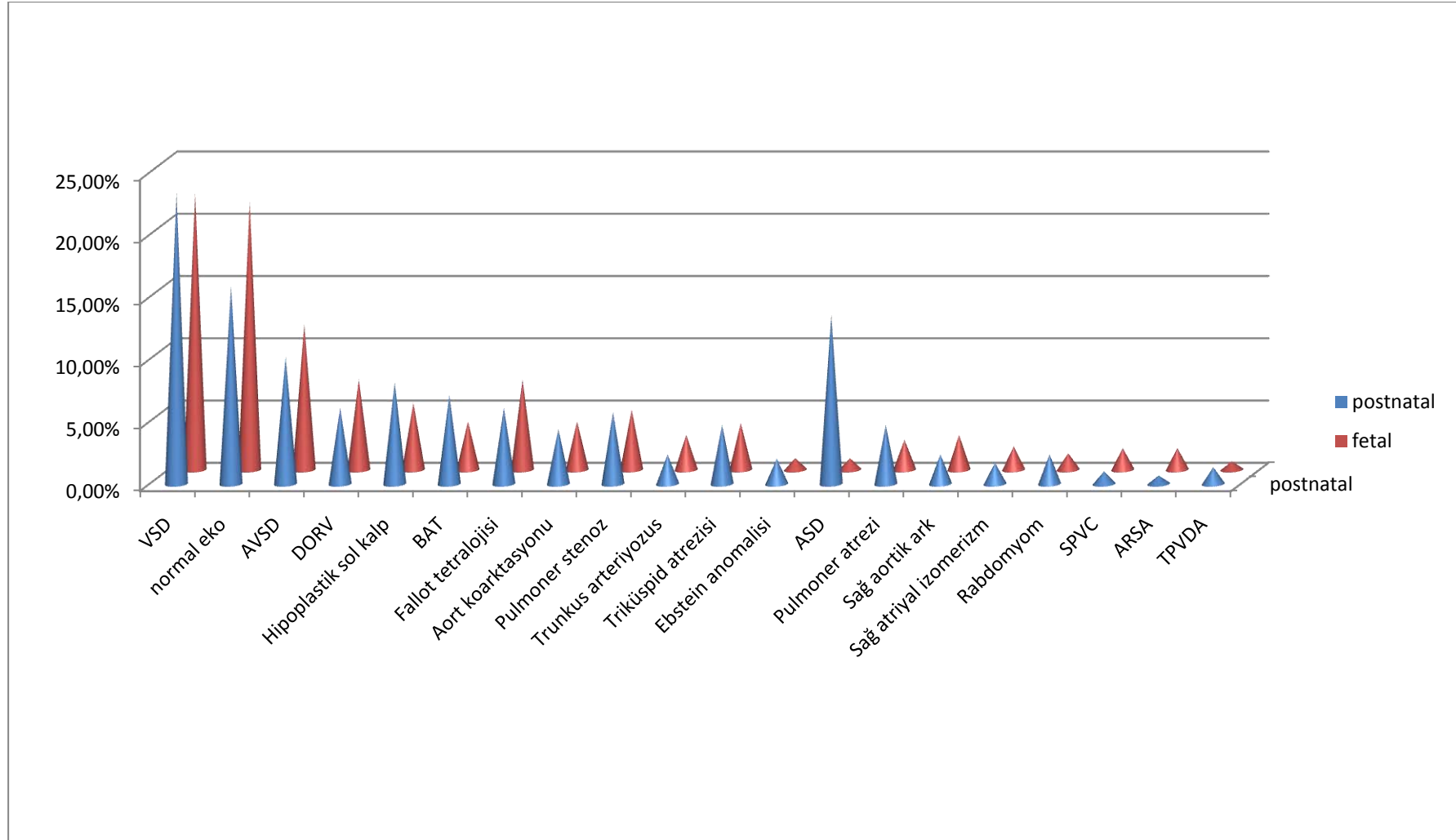
bir ifade ile; merkezimizde Fallot tetralojisi tanısını almış olan bir fetusun postnatal incelemede Fallot tetralojisinin olma riski, Fallot tetralojisinin olmadığını söylediğimiz hastaya oranla 43,45 kat artmıştı. Bu oranın 2'nin üzerinde olması istatistiksel açıdan anlamlıdır. DORV, trunkus arteriyozus, BAT gibi sık rastlanan konotrunkal anomalilerde benzer şekilde duyarlılık ve özgüllükte yüksek başarılı oran saptandı.

AVSD'de %89 duyarlılık ve %98 özgüllük saptandı, diğer sol sağ şanlı lezyonların nispeten daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görüldü. Bunun nedeninin ASD ve VSD gibi anomalilerin postnatal değişikliğe uğraması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. En düşük pozitif olabilirlik oranına sahip olan ASD anomalisinde tanının riski 2.32 kat arttırdığı görüldü.

Aort stenozu, triküspid atrezisi, mitral atrezi gibi obstruktif anomalilerde de yüksek duyarlılık ve özgüllük oranı saptandı. Hipoplastik sol kalp sendromunun diğer anomalilere nispeten düşük oranlara sahip olmasının, intrauterin ölümlere, terminasyonlara ve doğum sırasında ölümlere bağlı olduğu düşünüldü. Düşük özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahip olan doğumsal kalp hastalıklarının toplumda ve hasta grubumuzda seyrek rastlanılan anomaliler olduğu görüldü.

Tüm vakalarımızı ele aldığımızda 59 fetusta fetal ekokardiyografi ile postnatal ekokardiyografi uyuşmamaktaydı. Saptadığımız yanlış pozitif tanılar; VSD (10/54), aort koarktasyonu (7/54), aort stenozu (7/54), FT (5/54), DORV (5/54), ARSA (5/54), AVSD (3/54), pulmoner stenoz (2/54), trunkus arteriyozus (2/54), PLVCS (2/54), sağ aortik ark (2/54), çift aortik ark (1/54), perikardiyal effüzyon (2/54), kardiyomyopati (2/54), triküspit atrezisi (1/54), hiperkalsinosis (1/54). Yanlış negatiflik içeren 5 fetusta mevcuttu; VSD (3/5), BAT (1/5), ASD (3/5), mitral stenoz (1/5). Antenatal 743 fetal ekokardiyografi, 294 postnatal bulgu ile karşılaştırıldığında, yapılan işlemin duyarlılığı %83, özgüllüğü %77 olarak bulundu.

Grafik 3. Antenatal ve Postnatal Bulgular



## 5. TARTIŞMA

Doğumsal anomalilere bağlı erken yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni doğumsal kalp hastalıklarıdır (2). Anne karnındaki bebeğin kalp anomalilerini tanıma çabası, 1972 yılında *Winsberg* ve arkadaşlarının M-mod sonografi ile yaptıkları ilk çalışmaları ile başlamış ve yaklaşık 40 yıllık bir süreçte, teknolojik imkanların gelişimiyle oldukça önemli mesafe alarak, fetal kalp anomalilerinin %90'ından fazlasının anne karnında tanınmasına yol açan, günümüz sistemlerinin oluşturulması ile sonuçlanmıştır (10).

Doğumsal kalp hastalıklarına yönelik rutin ultrasonografik tarama, gelişen ülkelerin giderek artan sıklıkta yaptığı bir uygulamadır. Diğer taraftan düşük riskli populasyonda doğumsal kalp hastalıklarının taranmasının getirdiği fayda müspet bir şekilde gösterilememiştir (246). Buna rağmen, fetal yaşamda spesifik doğumsal kalp hastalıkları teşhis edildiğinde sonuçları dramatik olabiliyor. *Allan* ve arkadaşları artan prenatal teşhis ile birlikte hipoplastik sol kalp hastalıklarının doğum oranlarının azaldığını göstermiştir (247). Doğumsal kalp hastalığı olan fetusun akıbetini etkileyen birçok faktör vardır, ekstrakardiyak malformasyonlar ve kromozom anomalileri sonucu birçok gebelik terminasyonla sonuçlanır (246).

Vakalardaki artışı açıklayan 4 faktör göze çarpmaktadır;

Prenatal ve erken postnatal dönem için artan miktarda tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla küçük boyutlardaki anomalilerinde tanınmasının sağlanmış olması, postmortem incelemelerin yaygınlaşması ve tekniğinin gelişmesi, prenatal takip sistemlerinin toplumda yaygınlaşması ve bunlara ulaşabilmede kolaylıklar, son olarak da artan gebelik yaşı ile birlikte artış gösteren DKH ile bağlantılı kromozomal hastalıklar olduğu düşünülmektedir (248).

Çalışmamızda yer alan vakalarda antenatal ekokardiyografisi patolojik olan ekokardiyografiler, tüm fetusların %78.4'ünü oluşturmuştur. Merkezimiz 3. düzey tanı ve tedavi merkezi olması nedeniyle, başvuran hasta grubumuzun yüksek riskli grup olduğu göz önünde bulundurulursa, diğer çalışmalara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. *Bronshtein* ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek riskli olarak çalışılan grupta DKH tespit edilme oranı %0.5'dir (249). *Hamar* ve arkadaşlarının çalışmasındaki yüksek riskli grupta DKH tespit edilme oranı %0.7 olarak görülmüştür (250). *Kimya* ve ark Bursa'da yaptığı çalışmada DKH oranı %26.9 olarak ortaya çıkmıştır (251). Merkezimizin ülke genelinde

DKH nedeniyle şüphelenilen bir çok vakayı kabul etmesinin, bu oranın yükselmesinde önemli payı olduğu görüldü. Ancak birinci düzeyde taranan gebelerde, öyküde olan risk faktörlerine önem verilmeyip, daha çok patolojik ultrasonografi görüntüsü nedeniyle merkezimize yönlendirilmesinin bu oranı yükselten diğer faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fetal ekokardiyografinin zamanlaması için son zamanlarda kullanılan cihazlarının rezolusyonlarında kaydedilen gelişmeler ile birlikte birçok merkezde fetal karyotip analizi ve terminasyon seçeneği nedeniyle, erken gebelik haftalarında uygulanma eğilimi hız kazanmıştır (252). *Zosmer* ve ark 11- 14 haftada dönemde ense kalınlığı 99. persantilin üzerinde (>3.5 mm) ve karyotipi normal 398 olguda erken dönem fetal ekokardiyografinin duyarlılığını %88 olarak belirlemişlerdir (253). Hollanda'da transvajinal yöntemin kullanıldığı bir başka çalışmada ise erken fetal ekokardiyografi için en uygun zaman aralığının 13-14 haftalık dönem olduğu, yeterli kalitede kardiyak görüntü alma oranının %92'ye yükseldiği bildirilmiştir. *Brohnstein* ve arkadaşlarının geniş serilerde uygulamaya koydukları 14-16 haftalar arasında transvajinal ultrasonografik yaklaşımla fetal ekokardiyografi diğer alternatif yaklaşımdır (249). Bu yöntem ile çok yüksek rezolusyonlu kardiyak kesitler alınabilir, ancak standart kesitlerin oluşturulması, probun lateral hareketlerinin kısıtlılığı nedeniyle mümkün olamamaktadır. Bu zorluğu aşabilmek için *Brohnstein* ve arkadaşları farklı oblik kesitler içeren bir tarama yöntemi tavsiye etmişlerdir. Yöntem öğrenim ve uygulama açısından basit ancak ayrıntılı bir temel kalp anatomi bilgisi gerektiren bir yöntemdir. *Brohnstein* bu yöntemle olguların %1'inden daha azında yeterli kalitede kardiyak görüntü elde edilemediğini bildirmişlerdir (249). Yaygın olan yaklaşım işlemin 18-22. haftalar arasında transabdominal yöntemle yapılması şeklindedir. Ancak bazı yazarlar özellikle obez hasta grubunda 14-16 hafta arasında transvajinal yöntemin daha etkin sonuçlar verebileceğini ileri sürmektedirler (252).

Transabdominal yolla en uygun görüntüleme 18-24. gebelik haftalarında elde edilebilir, ancak doğumsal kalp hastalığı saptandığında, genetik kromozomal haritanın net bilinmesi gerektiğinden, altın standart fetal ekokardiyografinin 18-20. gebelik haftasında gerçekleştirilmesi en ideal yaklaşım olarak gözükmektedir (26). Erken dönem fetal ekokardiyografi (11-14. haftalarda) kardiyak detaylar hakkında kısıtlı bilgi verebilir, ancak pulsatil duktus venozus ve triküspit yetmezliği gibi kardiyak ve kromozomal anomaliler açısından da çok önemli belirteçlerin görülebildiği haftalardır. Üçüncü trimesterde yapılan ekokardiyografilerde oligohidramniyoz, fetal spinaların ve kostaların gölgelenmeleri



nedeniyle, optimal görüntüleme sağlanması zordur (254). Çalışma grubumuzdaki fetusların, fetal ekokardiyografi değerlendirmesi ve tanı alma haftaları ortalama  $24.7 \pm 5.2$  olmuştur. Gebelerin %27.1'ine 14-22. haftaları arasında, %47.1'ine 23-27. haftaları arasında, %17.7'ine 28-33. haftaları arasında, %7.9 'una >33 haftalarda fetal ekokardiyografi uygulandı. Merkezimizde fetal ekokardiyografi uygulamaları transabdominal olarak erken haftalarda uygulanmaya çalışılsa da, gerek rutin fetal ekokardiyografilerin uygulanmasındaki gecikme, gerek hasta yoğunluğu gibi nedenlerden dolayı ileriki haftalara kaymakta olduğu görüldü.

Bebeklerin doğum tartıları 480-5350 g arasında değişmekte, ortalama  $3006 \pm 720.4$  g olarak görüldü. Bebeklerin 358'i (%85.0) gestasyon haftasına göre uygun ağırlıklı (AGA), 43'ü (%10.2) gestasyon haftasına göre düşük ağırlıklı (SGA) ve 20'si (%4.8) gestasyon haftasına göre yüksek ağırlıklı (LGA) doğmuştu. *Kramer*'in çalışmasında SGA oranı % 10.4 kontrol grubunda %8.6, *Malik*'in çalışmasında SGA bebekler %15.2, kontrol grubunda % 7.8 olarak hesaplanmıştı, çalışmamızda da %10.2 ile SGA oranımız diğer çalışmalara yaklaşık olarak bulunmuştur (255, 256). LGA doğan bebeklerin çoğunu hidropik bebekler ve diyabetik anne bebekleri oluşturmaktaydı. Ciddi kardiyak sorunu olan bebeklerin ideal tartıda doğmaları postnatal dönemde gerçekleştirilen operasyonlarda sağ kalım üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (247).

Doğumun gerçekleştiği gestasyon haftaları 24-42. haftalar arasında ortalama  $38.1 \pm 2.9$  haftaydı. 55 bebek (%13) 37 hafta altında doğumu gerçekleşen preterm bebeklerdi. 2003-2006 yılları arasında ABD'de 37 hafta altında doğan DKH'lı bebeklerin oranının %11 olduğu görülmüştür (257). Yine ABD'de toplum genelinde de prematürite oranının yıllar içerisinde %11-12.8 oranları arasında değiştiği görülmüştür. Hastanemizde tanı alan DKH'lı bebeklerde prematürite oranının yüksek olmasının bir nedeni çoklu embriyo transferleri ile oluşan çoğul gebeliklerin sonucudur (%7.1). Yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin artması preterm doğumların artışından da sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızdaki bebeklerin yaklaşık %18'si yardımcı üreme tekniği (YÜT) ile oluşan gebeliklerin ürünüdür. ABD'de tüm doğumlardaki yardımcı üreme tekniği kullanımı oranı %1'dir. ABD'de 2006 yılında YÜT ile gerçekleşen doğumların %30'unun çoğul gebelik sonucu olduğunu, aynı yıl ikizlerin %62'sinin, üçüzlerin %97'inin YÜT ile oluştuğunu bildirmişlerdir. Yardımcı üreme tekniği ilişkili preterm doğumların yıllık 1 milyar Amerikan Doları maliyete neden olduğu hesaplanmıştır (258).

Doğumsal kalp hastalığı ve diğer doğumsal defektler nedeniyle birimimizde 305 kromozom analizi örneği alınmış ve bunlardan 65'i patolojik sonuçlanmıştı (%21.3), en sık rastlanan kromozom anomalisi Trizomi 21 oldu (%9.1). DKH saptanan olgularda kromozom anomalisi sıklığı normalden 100 kat fazla olarak bildirilmekte ve DKH olan çocuklarında % 4-10'unu Down sendromlu çocukların oluşturduğu bilinmektedir (219).

Çalışmamızdaki Down sendromlu olguların DKH'ları arasında, AVSD (% 75), FT (% 10.7), 1 vakada izole VSD, 1 vakada mitral yetmezlik, 1 vakada da ARSA görülmüştür. Down sendromunda nadir görülen hipoplastik sol kalp, trunkus arteriozus ve dekstroardi gibi anomalilere ise çalışmamızda rastlanmadı. Yapılan diğer çalışmalarda, AVSD (%9-53.4), FT (%1-11), VSD ( %25-31) oranlarında rapor edilmiştir (225,259,260,261). Farklı çıkan bu oranlar bize, DKH gelişiminde sadece genetik faktörlerin etkili olmadığı sonucuna ulaştırmıştır. Down sendromlu fetusların annelerinin yaş ortalaması çalışmamızda,  $31.82 \pm 5.8$  olarak bulundu. Gebelerin %67.8'i 35 yaşından küçüktür. Bahsedilen çalışmalarda da yaklaşık oranlar saptanmıştır.

Miks gonadal disgenezi tespit edilen 2 fetustan birinde hipoplastik sol kalp sendromu, diğerinde normal ekokardiyografi görüldü. Literatürlerde miks gonadal disgenezili vakalara eşlik eden DKH bildirilmiş, hipoplastik sol kalp bildirilmemiştir. DKH'nın eşlik ettiği miks gonadal disgenezilerde *GATA4* mutasyonu sorumlu tutulmuştur (262), *GATA4* mutasyonu septal defektlerde sık rastlanılan tek gen hastalıklarındandır (212).

Kromozom analizinde 46, 9qh(+) sonucu çıkmış olan bir bebekte DORV, AVSD, pulmoner stenoz, Taussing-bing anomalisi, sağ atriyal izomerizm tespit edilmiştir. Daha sonra CHARGE sendromu olduğu saptanmıştır. Literatürde toplumda %1-3 oranında saptanan 9. kromozom anomalileri değişik fenotipik yansımaları ve DKH'nın ciddi türlerinde olduğu çeşitli viseral anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (263). *Edwards* ve ark çalışmasında CHARGE sendromu vakalarında 9. kromozomu ilgilendiren mutasyonları bildirilmiştir (264).

Çalışmamızda kromozom analizinde Trizomi 11-13 parsiyel olarak görülen ASD ve VSD defektleri olan bir vaka olmuştur, kardeşinde AVSD olması nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. *Pihko* ve arkadaşları parsiyel Trizomi 11q anomalisini taşıyan 20 vakanın hepsinde DKH saptamışlardır (265). Parsiyel Trizomi 13 ise klasik Trizomi 13'ün farklı fenotipik özelliklerini taşıyabileceği bilinmektedir (227). Literatürlerde sözü edilen iki parsiyel trizomili bir olgu bildirilmemiştir.

Antenatal dönemdeki ekokardiyografisinde AVSD anomalisi görülen aynı annenin farklı gebeliklerinden iki fetusta *Ellis van Creveld sendromu* tespit edildi. *Hills* ve arkadaşlarının yaptıkları seride sendroma, %88.8 oranında atriyoventriküler kanal defektinin eşlik ettiğini bildirmişlerdir (266).

Kromozom analizinde 69,XXX anomalisi görülen triploidi vakasının antenatal ekokardiyografisinde DORV görülmüş, 20. haftada termine edilmişti. İlk trimester abortuslarında ensık görülen kromozomal anomali olan triploidilerin 2/3'ü 69,XXY taşır, 1/3'ünde 69, XXX görülür. Vakaların 2/3'ünde DKH saptanır, endokardiyal yastık defektleri, septal defektler, pulmoner kapak darlık sık rapor edilmiş kardiyak defektlerdir (267).

Tetkiklerinde 18p delesyonu saptanmış olan fetusta hipoplastik sol kalp sendromu görüldü. 18p delesyonu taşıyan hastalarda %25 sıklıkta DKH vardır. Bugüne kadar 18p delesyonu ve hipoplastik sol kalp, tek bir hastada bildirilmiştir (268). Tetkiklerinde 5p delesyonu görülen fetusun ekokardiyografisinde izole VSD saptandı. Cri-du-Chat sendromunda VSD sık rastlanan bir defektir (269). 2p delesyonu taşıyan ve tek umbilikal arteri görülen vakanın kardiyak anatomisinde anomaliye rastlanmadı. 2p delesyonlarında kardiyak defekt görülmemektedir (159).

Çalışmamızda 16 tane Trizomi 18'de en sık izole VSD anomalisine rastlandı. AVSD ve DORV üçer vakada görüldü, 1 vakada aort stenozu, 1 vakada BAT görüldü. Geçmişteki yayınlarda da VSD (%14-44), AVSD (%3-17), DORV (%2-4) sıklıkta bildirilmiştir (270,271). Çalışmamızda Trizomi 18'li fetusların anne yaşlarının ortalaması  $32.75 \pm 6.2$  olarak saptanmıştır.

Üç Trizomi 13 kromozom anomalisi saptanmış olan fetusun ikisinde DORV, VSD birlikte görülürken, bir vakada izole VSD anomalisine rastlandı. *Gorlin* ve arkadaşları Trizomi 13'te kardiyak defektleri ASD(%91), PDA (%82), VSD (%73), dektrokardi (%24), BAT (%11) sıklıkta görüldüğünü bildirmiş, DORV anomalisinin nadir görüldüğünden söz edilmiştir (272). Çalışmamızda Trizomi 13'lü fetusların anne yaşlarının ortalaması  $31.66 \pm 9.0$  olarak saptandı. Trizomi vakalarında ortalama yaş 31'in üzerindeyken, diğer anomaliler için ortalama anne yaşı 27'nin altındaydı.

Turner sendromu olarak tanı alan 2 vakadan birinde hipoplastik sol kalp sendromuna, diğerinde AVSD anomalisine rastlandı. Daha çok sol kalbi ilgilendiren patolojilerin görüldüğü sendromda, AVSD nadir görülen defektlerdendir (238). Turner sendromunda,

biküspid aort ve parsiyel venöz dönüş anomalisi genel popülasyona göre en yüksek relatif riske sahiptir (sırasıyla 3603, 1293) (237). Bu nedenle kaçabilecek vakalar için MR incelemesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kromozom tetkiklerinde normal gözlenen bir vakanın otopsisinde Di George sendromu olduğu açıklanmış, kardiyak anatomisinde aort koarktasyonu ve VSD tespit edilmişti. Literatürlerde hastaların yaklaşık %90'ının 22.kromozomda mikrolelesyonlar taşıdığını ifade edilmektedir (173). Çalışmamızda, iki Di George sendromlu vaka saptanmış, birinde 22q11 delesyonu saptanırken diğer fetusun kromozom analizi normal bulunmuştu. Burada saptayamadığımız bir mikrolelesyonun varlığından şüphe etmemiz, aort koarktasyonu vakalarında delesyon analizini FISH yöntemiyle mikrolelesyon düzeyine indirgememiz sonucuna varmaktayız.

Tek umbilikal arter bulgusu, çalışmamızda 26 olguda (%3.5) görüldü ve antenatal patolojilere fetusların 22'sinde rastlandı (%84.6). Kalp dışı ek doğumsal anomali 16 vakada görülmüştür (%61.5). Bir çalışmada tek umbilikal arter sıklığı için toplumda, %0.2-1.5 arasında bir değer verilmiş ve olgularda özellikle sendromlar, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve mortalite oranlarının yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Çalışmamız sonuçlarında da tek umbilikal arterin rutin obstetrik taramada dikkat edilmesi gereken bir parametre olduğu ve yakalanan olguların mümkün olan en erken gebelik haftalarında tersiyer merkezlere yönlendirilmesi gerekliliği görülmüştür.

Antenatal dönemde kardiyak anomali tespit edilmiş olan kromozom anomalili vakaların sağ kalımının düşük olduğu görüldü. İncelemeler sonucu patolojiye rastlanan 65 kromozom anomalili doğumsal kalp hastalıklı vakanın 38'i terminasyon önerisini kabul etti (%60.3). Kabul etmeyen 27 gebeden, ulaşılamayan 7 vaka haricinde, 20 vakadan hayatına devam eden; pacemaker'lı Trizomi 21'li vaka, kistik fibrozis gen mutasyonu taşıyan vaka ve miks gonadal disgenезili vaka olmak üzere 3 vaka mevcuttu.

Bebek ölümlerinin %10'undan doğumsal malformasyonlar sorumlu tutulmaktadır, ölüme neden olan doğumsal anomalilerin yaklaşık %50'sini DKH oluşturmaktadır (10). Güçer ve arkadaşları ülkemizde 305 DKH'lı fetusun-bebeğin otopsisinde, %45.9 oranında kalp dışı ek doğumsal anomali saptanmıştır (273). BWIS'te bu oran %27 olarak bulunmuş (2), *Greenwood* ve arkadaşlarının çalışmasında %25.2 oranında DKH'ya eşlik eden en az bir kalp dışı doğumsal anomali sıklığı bulmuşlardır (274). 1983-2000 yılları arasında Fransa'da

yapılan çalışmada kromozom anomalisi olmayan ve DKH'sı olan fetusların %17'sinde ekstrakardiyak bir malformasyon olabileceği gösterilmiştir (248). Çalışmamızdaki fetusların antenatal 2. düzey ultrasonografi görüntülemesinde, 156 vakada (%21) hem kalp, hemde en az bir kalp dışı ek doğumsal bulguya rastlandı. Güçer ve arkadaşları çalışmasında eşlik eden anomali oranının yüksek olması, hayatını kaybeden bebeklerin veya abortusların çalışmaya dahil edilmesinden ve otopsi işleminin viseral patolojiler açısından daha ayrıntılı bilgi vermesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Diğer çalışmalarda bizim çalışmamızdaki oranlara yakın rakamlar verilmiştir.

Kalp dışı ek doğumsal anomaliler arasında %33 ile en sık kraniyal anomaliler olduğu görüldü. İntrauterin gelişme geriliği %23.4 oranında görülmüş, diğer sık görülen anomaliler, ürogenital anomaliler (%22.3) ve gastrointestinal anomaliler (%22.3) olmuştur. Daha az sıklıkla ekstremitte anomalileri (%14.89), yüz ve çevresine ilişkin anomaliler (%11.7), hidrops fetalis (%10.63), diafragma hernisi (%5.31) ve torakal anomaliler (%4.78) saptandı.

Kraniyal anomalileri, *Tennstedt* ve arkadaşları (275) tarafından %31 gibi yüksek bir oranda ve BWIS'te (2) en sık kalp dışı ek doğumsal anomali olarak saptamışlardır, oranları bizim çalışmamızdaki orana benzerdir. Güçer ve arkadaşları (273) %10.5 oranla ikinci en sık kalp dışı doğumsal anomali olarak tanımlamışlardır. Güçer ve arkadaşları çalışmasında kraniofasial anomaliler %19.7 oranında en sık saptanan grup olmuştur. Farklı oranlar çalışılan hasta grubunun otopsi yapılan grup olmasından ve otopsi işleminin minör anomalileri tanımda ultrasonografiye olan üstünlüğünden kaynaklanmaktadır.

Üriner sistem malformasyonu olan hastaların yaklaşık %10'unda DKH bulunmaktadır (276). Ultrasonografik taramalar DKH ile yaşayan çocukların yaklaşık %11.9'unda eşlik eden renal anomali bulunduğuna işaret etmekte ve DKH olan çocuklarda rutin ultrasonografi uygulanması önerilmektedir (277). *Barakat* ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir otopsi çalışmasında, genitoüriner sistem anomalileri %25 oranında saptanmış (278), Güçer ve arkadaşları çalışmasında %15.1 olarak bulunmuştur (273). Bizim çalışmamızdaki %22.3'lük oranla bazı literatürlerdeki oranlara yaklaşık olarak görüldü. Çalışmamızda mikropenis, hidrosel gibi genital anomalilerde bu başlık altında incelendi. En sık ürogenital anomali olarak pelviektaziler görüldü, pelviektaziler ise özellikle ilk 3 yaşta gerileyebilen anomaliler olarak bilinir. Bu iki nedenden dolayı ve tarama yöntemlerindeki farklılıktan dolayı çalışmalar arasındaki sayısal değerlerin farklı olduğu görülsede, ürogenital anomaliler DKH'lı çocuklarda en sık görülen anomalilerden olduğu ve taranması gerektiği buluşulan ortak

görüştür. Ceviz ve arkadaşları ülkemizde yaptığı bir çalışmada DKH'lı çocukların %7.4'ünde üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği görülmüş, ülkemiz şartları ve sağlık hizmetlerine ulaşım faktörleri göz önünde bulundurulduğunda rutin üriner ultrasonografi taramasının çocuk kardiyojisine başvuru esnasında, kardiolog tarafından gerçekleştirilmesi görüşünü savunmuşlardır (279).

Ekstremitte anomalileri çalışmamızda %14.9 oranında saptandı, *Greenwood* ve arkadaşlarının çalışmasında %8.8 (274), Güçer ve arkadaşlarının çalışmasında %13.1 olarak görülmüştür (273).

Yardımcı üreme teknikleri, dünyada giderek artan sıklıkta erkek ve kadın infertilitesine gelişmekte olan teknolojileriyle çözüm yaratmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu, in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm injeksiyonu dünyada en çok kullanılan yöntemlerdir. Çalışmamızdaki fetusların %92.9'u spontan yolla meydana gelmiş gebeliklerden oluşmaktaydı. Bahtiyar ve arkadaşları 2006-2009 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı araştırmada IVF ve ICSI yöntemleriyle oluşturulan gebeliklerde topluma göre yüksek DKH saptamıştır 1.1% (95% güvenlik aralığı, 0.3%–1.8%). IVF yöntemle oluşmuş ikiz gebeliklerde ise topluma göre riskin 12.5 kat arttığı tespit edilmiştir (280). Yine aynı merkezde yapılan çalışmada spontan yolla da oluşmuş olsa, özellikle monokorionik ikiz gebeliklerde de topluma göre DKH rastlanma sıklığının arttığını söylerken, bu durumdan sık rastlanılan ikizden ikize transfüzyon sendromunu sorumlu tutmuştur (281,282). Bu nedenle ikiz gebeliklerin DKH açısından riskli gruba dahil edilmesini ve fetal ekokardiyografi yapılmasını önermektedir (282). Tekşam ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada ICSI ile oluşturulan gebeliklerde doğumsal anomali sıklığı araştırılmış, tekiz gebeliklerde kontrol grubu ile yanı oranda doğumsal anomaliye rastlanırken, ICSI ile oluşturulan ikiz gebeliklerde daha sık doğumsal anomaliye rastlanmıştır (283). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz sadece DKH açısından riskli grupta olduğu görülerek yönlendirilen gebelerde spontan yada YÜT ile oluşturulan gebeliklerde DKH sıklığının belirgin şekilde artmadığı görüldü, ikiz gebeliklerde de DKH sıklığının artmadığı görülmüş, ancak bu rakamların Türkiye ortalamasına göre yüksek olduğu saptanmıştır. *Tararbit* ve arkadaşlarının yaptığı en son toplum bazlı çalışmada, YÜT alt gruplarından ICSI ve IVF tekniklerinin, kromozomal olmayan bazı spesifik DKH'ların riskini arttırdığı gösterilirken, ovulasyon indüksiyon yönteminin herhangi bir DKH riskini arttırmadığı ifade edilmiştir. IVF ve ICSI teknikleri ile konotrunkal anomalilerin riski arttığı gözlenmiştir (41). Çalışmamızda değerlendirilen YÜT ürünü 53 gebelikte DKH türlerinin sıklığının değişmediği görülmüştür.

Bizim çalışmamızdaki sonuçların literatürdeki diğer çalışmalardaki sonuçlarından farklı olmasının nedenini, çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunun kardiyak anomali açısından seçilmiş grup olması ve literatürdeki diğer çalışmalara göre daha az sayıda hasta içermesine bağladık. YÜT gebeliklerin %20.7'sine (11/53) kromozom analizi için girişimde bulunulmuştur. Yapılan analizlerde patolojik sonuç çıkmamıştır.

Çalışma sırasında prenatal tanının erken dönemde tespit edilmesiyle terminasyonun gerçekleştiği görülmektedir. Tüm vakaların %36.4'üne terminasyon önerilmişti, vakaların %18.5'i termine edilmiş, 91 vaka (%12.2) terminasyon önerisini geri çevirek doğumu gerçekleştirmişti. İUMF oranı bu grupta %16.4'tü ( tüm vakalarda İUMF oranı %5.8'idi), bu oran genel orana göre yüksek bulundu. *Sklansky* ve arkadaşları çalışmasında bu oran %19 olarak gerçekleşmiştir (284). *Lee* ve arkadaşları 11 yıllık DKH verilerini topladığı çalışmada %20.2'si termine edilmiştir. Çalışmamızda dünyadaki çalışmalara benzer oranlar saptanmıştır. 1983-2000 yılları arasında Fransada yapılan çalışmada terminasyon oranları farklı hastalıklarda %9-14 arasında değişmektedir, en çok termine edilen vakalar hipoplastik sol kalp sendromlu vakalardır (248). Çalışmamızda tanı alan hipoplastik sol kalp sendromlu vakaların yaklaşık %60'ına terminasyon uygulandı.

Fetal ekokardiyografi için yönlendirilen gebelerin %61.5'luk kısmında patolojik ultrasonografi görüntüsü olması, %19.7'sinde eşlik eden kalp dışı anomaliler, %13.1'i ileri anne yaşı, %8.2'sinde kardeşte DKH öyküsü, %7.1'inde YÜT olması, %5.7'sinde akraba evliliği, %4.1'inde küçük anne yaşı, %4'ünde maternal diyabet, %2.9'unda maternal ilaç kullanımı, %1.1'sinde annede DKH öyküsü, %0.1'inde babada DKH öyküsü olması gönderilme nedeni olmuş ve/veya tarafımızca tespit edilmiş risk faktörleri olmuştur. Gebelerin %1.7'si kendi isteğiyle merkezimize başvurmuştur. Vakaların 554'ü bir risk faktörüne sahiptir (%74.5), iki risk faktörü olan 171 vaka (%23), üç risk faktörü olan 16 vaka (%2.1), dört risk faktörü olan 2 vaka bulunmaktadır. Kimya ve arkadaşlarının Bursa'da yaptığı çalışmada %42.3 oranında en sık neden ailede DKH olması, ikinci en sık neden olarak ultrasonografide kardiyak anomali saptanması olmuş (%20.7), diabetik anne vakaların %6.7'sinde saptanmıştır. Sonuçlarda %74.4 oranda patolojik fetal ekokardiyografi ile en çok patolojik sonuçlanan risk faktörü, ultrasonografide kardiyak anomali olmasıdır. Ailede DKH olan vakaların %4.6'sında patolojik fetal ekokardiyografi görülmüş. Diabetik annelerin %14.3'ünde patolojik fetal ekokardiyografi saptanmıştır (251). 208 fetal ekokardiyografinin incelendiği bu çalışmanın gerçekleştiği Marmara bölgesindeki tersiyer merkeze, fetal kalpteki

ultrasonografide patolojik görünüm olması nedeniyle yönlendirilen az sayıda hasta vardır. Periferde bu taramayı yapan hekimlerin bilgi ve becerilerinin arttırmasıyla merkezin daha çok hastayı antenatal dönemde yakalayacağı anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da en çok patolojik ultrasonografi görüntüsü nedeniyle yönlendirilen vakalarda patolojik ekokardiyografi yakalandı. *Simpson*'ın 275 vakanın incelendiği çalışmasında en sık neden kalbe yönelik anormal ultrasonografi görünümünü olması olmuş (%23.3), bu grupta %69 oranında patoloji yakalanmış (286). Bizde bu oran %78.1 görüldü.

Çalışmamızdaki ikinci en sık risk faktörü kalp dışı doğumsal bulgular olmasıydı. Kalp dışı ek doğumsal bulguları olan fetusların %85.6'sında patolojik fetal ekokardiyografi bulunmuş, tüm DKH'lara %17.5 oranında ek doğumsal anomalilerin eşlik ettiği görülmüştür. 1983-2000 yılları arasında Fransa'da yapılan çalışmada kromozom anomalisi olmayan ve DKH'sı olan fetusların %17'sinde ekstrakardiyak bir malformasyon olabileceği gösterilmiştir (248).

İleri anne yaşı %13.1 (n:97) oranında vakalara eşlik etmişti. İncelendiğinde eşlik eden patolojik ultrasonografi varlığında, patolojik ekokardiyografi oranı artmaktadır. Bu artışın nedenini yaşla birlikte artan kromozomal kalp hastalıklarına bağlamak doğru olur. Postnatal ekokardiyografisinde patoloji bulunan 44 ileri anne yaşı gebeliğinin 22'sinde majör kromozomal anomaliler tespit edildi. BWIS'te maternal yaştan, non-kromozomal DKH ile bağlantısı gösterilememiştir (32). Non-kromozomal doğumsal anomaliler üzerinde yapılan bir analiz olan *Metropolitan Atlanta Congenital Defects* çalışmasında, 1968 ile 2000 yılları arasında ileri anne yaşıyla (>35 yaş) tüm DKH arasında ilişki görülmüştür (OR, 1.12; %95 güvenlik aralığı, 1.03-1.22) (144). Çalışmamızda bu grupta %50 kromozomal anomali oranı, genel oran olan %8.7'ye göre anlamlı bulundu, non kromozomal kalp hastalıklarıyla ileri anne yaşı arasındaki bağlantıyı destekleyen bulguya ulaşılamadı.

Birimimize başvuran 61 vakanın (%8.2) kardeşlerinde DKH öyküsü olduğu öğrenildi, 8'inde akraba evliliği öyküsü mevcuttu (%13). Eşlik eden patolojik ultrasonografi görüntüsü olduğunda olguların hepsinin patolojik ekokardiyografi ile sonuçlandığı postnatal ekokardiyografi ile doğrulandı. Çalışmalarda DKH'nın alt tiplerine göre rekürrens riski %5-30 arasında değişmektedir (244,245). Fetal ekokardiyografilerde kardeşteki 61 DKH'ya karşılık 37 patolojik ekokardiyografi yorumlandı (%60.6). Eşlik eden risk faktörleriyle birlikte patolojik sonuçlanan ekokardiyografiler oranı yükseltmişti.



IVF, ICSI ve ovulasyon indüksiyon yöntemlerinin uygulandığı 53 YÜT'lü gebede, %75.4 oranında DKH saptandı. İncelenen 65 patolojik kromozom analizinden hiçbiri YÜT'lü gebelerden çıkmadı. Fransa'da *Tararbit* ve arkadaşlarının yaptığı, 5493 DKH'lı vakanın incelendiği çalışmada, kromozomal olmayan DKH ile IVF ve ICSI yöntemleriyle oluşturulmuş gebelikler arasında bağlantı bulunmuş (OR 1.4, 95% güvenlik aralığı, 1.1–1.7), ovulasyon indüksiyon yöntemiyle bir bağlantı bulunmamıştır (41). Özellikle atriyoventriküler bağlantı defektlerinde ve konotrunkal anomalilerde bu riskin daha çok arttığını vurgulamışlardır (41). Çalışmamızda da bu gruptaki hastalardan 11'ine kromozom analizi uygulanmış ve tespit edilebilen bir patolojiye rastlanılmamıştı. DKH alt gruplarından aort stenozunda hafif bir artış görülmüştü, literatürlerde YÜT'de aort stenozunu artışı destekleyen bulguya rastlanmamıştır. Bunun sebebinin YÜT'lü vaka sayımızdaki düşüklükten ve hastanemizde gerçekleştirilen tüm YÜT'lü vakaları incelemediğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz. YÜT yöntemlerinin uygulandığı çiftlerin, ileri anne-baba yaşı gibi tanımlanabilen risk faktörlerinin daha sık olmasının yanı sıra, infertiliteye yol açan saptayamadığımız bir takım faktörlerinde olduğunu kabul etmemiz ve tüm YÜT'lü vakaların riskli kabul edilerek fetal ekokardiyografi yaptırmasını önermeliyiz.

Güven ve arkadaşlarının 2002–2003 yılları arasında yenidoğan servislerinde yaptıkları bir çalışmada DKH saptanan bebeklerin % 15'de anne-baba arasında akrabalık tespit edilmiş (287). Buna karşılık çalışmamıza alınan hasta grubunun ebeveynlerine baktığımızda % 5,7'sinde anne-baba arasında akrabalık olduğu görüldü. 36 vakanın %85.7 gibi yüksek oranı patolojik sonuçlandı. Özellikle patolojik ultrasonografi görünümünün eşlik etmesiyle olguların birçoğunun patolojik sonuçlandığı görüldü. Hiçbir gebelik merkezimize sadece akraba evliliği nedeniyle gönderilmemişti. Tüm akraba evliliği olan gebelerin %19.5'inde önceki çocuğunda DKH öyküsü olduğu (8/41) görüldü. Elde edilen sonuçlar ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde akrabalık durumunun DKH etyolojisindeki rolünü açıklamada tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Sadece küçük anne yaşı nedeniyle merkezimize yönlendirilen gebe bulunmamaktaydı, retrospektif olarak değerlendirdiğimizde 31 gebenin yaşının 20'den küçük olduğu görüldü. Fetal ekokardiyografide patoloji çıkma oran %83.8 olarak görüldü (26/31), eşlik eden risk faktörleri nedeniyle oranın yükseldiği düşünülmektedir. BWIS'te özellikle küçük yaştaki anneler (<20 yaş) triküspid atrezisi açısından yüksek riskli bulunmuştur (OR, 2.8; %95 güvenlik aralığı, 1.3-6.4) (32). Bu nedenle küçük anne yaşında risk olarak kabul görmesi ve

rutin ultrasonografik taramayı gerçekleştiren hekimlerin bu gebelikleride riskli kategoride yer aldığını bilerek lüzum halinde tersiyer merkezlere yönlendirmesi gerekmektedir.

Diyabetik annelerde topluma nazaran daha yüksek oranlarda (%3-6) DKH görülür (46). Merkezimize başvuran 30 diyabetik anne, tüm hastaların %4'ünü oluşturmaktaydı. 5 gebenin tip 1 diyabet olduğu görüldü. Gebelerin pregestasyonel ya da gestasyonel diyabet olduğuyla ilgili sağlıklı bilgi alınamadı. Bu grupta %66.6 oranında patolojik fetal ekokardiyografi görüldü. En sık kardiyak patolojiler sırasıyla VSD (%40), pulmoner stenoz (%35) ve PDA (%25) olmuştur. DORV, FT, BAT, trunkus arteriyozus gibi konotrunkal çıkış yolu anomalileri saptandı (%25), iki vakada aortik *interruption* (%10), birer vakada AVSD, triküspit atrezisi, sağ atriyal izomerizm, sol atriyal izomerizm, perikardiyal effüzyon, *noncompaction* kardiyomyopati ve bir vakada septal hipertrofi saptandı. *Lisowski* ve arkadaşları yaptığı bir meta-analiz çalışmada diyabetik gebelerde DKH oranı %3 olarak bildirilmiştir. En sık anomaliler VSD (%28-30), konotrunkal anomaliler (%10-24), PDA (%5.5-6), aort koarktasyonu (%4.5-5), pulmoner kapak anomalileri (%5-8), triküspit kapak (%0.3-2), AVSD (%3.5-4.5) olarak bildirilmiştir (288). Bir çalışmada diyabetik gebelerde kardiyak anomali insidansı %23 olarak gösterilmiştir (49). Çalışmamızda %66.6 olarak görülen kardiyak patoloji oranının literatürdeki çalışmalara göre olan yüksekliği, hasta grubumuzun birden fazla risk faktörü içermesinden ve merkezimize yönlendirilen az sayıdaki diyabetik anneden (%4) kaynaklandığı düşünüldü. Yapılan araştırmalarda; pregestasyonel dönemden itibaren başlamış olan diyabetin, VSD ve konotrunkal kalp defektleri gibi patolojiler arasındaki bağlantı kanıtlanmıştır. Gestasyonel diyabetin fetusu son trimestere doğru maruz bıraktığı hipergliseminin ise daha çok septal hipertrofiye yol açtığı bilinmektedir (45). Gebelerdeki HbA1c düzeyinin sıkı kontrolünün septal hipertrofi ve kardiyomyopati gibi anomalilerde faydalı olduğu gösterilse de, bu kontrolün yapısal kalp anomalilerini önlemede pek de faydalı olduğu gösterilememiştir (289). Diabetik anne çocuklarında septal hipertrofi ve kardiyomyopati oranı %30'larda bildirilmiştir (289). Çalışmamızda en sık saptadığımız patolojiler literatürdeki oranlara benzerdi. Sadece birer vakada septal hipertrofi ve kardiyomyopatiye rastlandı. Hipertrofik kardiyomyopati diyabetik gebelerin bebeklerinde yenidoğan döneminin ilk dakikalarında kardiyorespiratuar sorunlara yol açarak, makrozomi, hipoglisemi, hipervisikozitenin de katkısıyla yenidoğan yoğun bakım yatışlarına neden olmaktadır (289). Gebelik döneminde yapılan tarama amaçlı tetkikler ve HbA1c kontrolleri, riskli gebelerin tersiyer merkezlere yönlendirilmesiyle gerçekleşen fetal ekokardiyografik

tarama, doğum gerçekleşmeden önce bu açıdan yapılacak hazırlıklarla bebek mortalite ve morbiditesine katkıda bulunacaktır. Prekonsepsiyonel dönemde verilecek danışmanlık ise değiştirilebilir risk faktörlerine müdahale etmek açısından faydalı olacaktır.

Genel olarak kardiyak defektler sporadik vakalar olarak kabul edilmekle birlikte anne, babada ya da kardeşte hastalık olduğunda diğer kardeşlerde de görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Diğer kardeşlerde görülme riski, defektle ve ailede bulunan hasta sayısı ile ilişkilidir (244). Annede DKH öyküsü nedeniyle başvuran gebelerin oranı %1.1'di (8/743). Yönlendirilen gebelerde patolojik fetal ultrasonografi oranı %62.5 oldu. Saptanan oran topluma göre yüksek, tüm vakalarımızdaki patolojik fetal ekokardiyografilere göre düşüktü (%78.4). 40 yılı aşkın süredir bu konuda yapılan araştırmalar ebeveynlerin DKH'larını fetuslarına kalıtığı görülmüş, tarif edilen riskler tablo 2.5'de gösterilmiştir. Bu nedenle sadece gebenin değil, ailenin DKH açısından öyküleri mutlaka alınmalı ve rastlanılan patolojik sonuçlarda mutlaka gebeler tersiyer merkezlere yönlendirilmelidir.

Merkezimize annedeki hastalıklar ve ilaç kullanımı nedeniyle 22 gebe yönlendirildi, fetal ekokardiyografisi patolojik sonuçlanan gebelerin oranı %59.1 idi (13/22).

SSRI kullanımı olan bir gebenin fetüsünün normal kardiyak anatomiye sahip olduğu görüldü, genel olarak kategori C ve D olarak değerlendirilen SSRI ilaçların, yayınlarda doğumsal malformasyonlarla bağlantısı gösterilememiştir (76).

Behçet hastalığı olan 2 gebe, erken gebelik haftasında kolşisin ve steroid kullanımı nedeniyle başvurmuş. Bir fetusun ekokardiyografisinde triküspid atrezisi, diğerinde sağ atriyal izomerizm ve AVSD mevcut olduğu görüldü. Ailesel Akdeniz ateşi nedeniyle erken gebelik haftalarında kolşisin kullanımı olan iki gebeden birinin gestasyonel diyabeti mevcuttu. Postnatal ekokardiyografisi normal sonuçlanmıştı. Kolşisin kullanımı olan diğer gebenin diğer çocuğunda AV tam blok olduğu, anti-la ve anti-ro antikörlerinin pozitif olduğu görülmüştür. 19. haftada normal kardiyak anatomi görülen fetusta ritm problemide saptanmamıştı. Literatürde kategori C olarak tanımlanan kolşisin infertiliteye neden olduğu gösterilmiş, ancak doğumsal malformasyonlarla ilgili bir bağlantı gösterilememiştir (290). BWIS'te steroid kullanımının DKH riskini bir miktar arttırdığı gösterilmiştir (32). Behçet ve FMF ülkemizde dünyaya göre sık rastlanan hastalıklardır, bu hastalıkları taşıyan gebelerin DKH açısından bilinmeyen kalıtsal faktörleride aktarıyor olabilmeleri muhtemeldir.

Maternal astım nedeniyle inhaler ipratropium bromid ve inhaler kortikosteroid kombine preparatını kullanan gebenin fetusunda hiperekojen odak olması nedeniyle merkezimize yönlendirilmişti. Postnatal ekokardiyografide pulmoner stenoz ve PDA görülmüştür. Inhaler ipratropium bromidin gebelik kategorisi B'dir (76).

Annede romatoid artrit olması nedeniyle erken gebelik haftalarında sulfosalazin kullanımı olan fetusun fetal ekokardiyografisinde kardiyomyopati tespit edilmiş, ritm anormalliği görülmemişti. Anne ve baba arasında akraba evliliği ek risk faktörü olarak bulunmaktaydı, fetusta ek anomali olarak kistik adenomatoid malformasyon gözlendi. Sulfosalazin'in gebelik kategorisi B'dir, faydası getireceği risklerden fazlaysa gebelikte kullanılabileceği öne sürülmüştür (76). Ailedeki ek risk faktörü ve diğer doğumsal anomalinin DKH'nın gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Lupus nedeniyle 3 gebe başvurmuştur. Siklosporin kullanımı olan lupuslu annenin fetusunda, kardiyomegali ve intrauterin gelişme geriliği görüldü. 2. lupuslu annenin ilaç kullanımı yoktu ve fetus normal kardiyak anatomiye sahipti. 3. lupuslu annenin steroid kullanımı mevcuttu ve fetusta DORV, AVSD, ata binen aorta anomalilerine rastlanmıştı. Ek anomali olarak intrauterin gelişme geriliği ve diafragma hernisi gözlenmiştir. Özellikle kalıcı kalp bloklarına neden olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmış olan lupus hastalığının, blok gelişmeden kalbin yapısal defektlerine yol açmadığı düşünülmektedir (67). Siklosporin romatizmal hastalıklarda olduğu kadar doku transplantasyonlarında da yaygın kullanılan bir ajandır. Gebelik kategorisi C'dir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada siklosporinin doğumsal malformasyonlara neden olmadığı ancak prematüre doğumun topluma oranla biraz daha sık görüldüğü öne sürülmüştür (291).

Trafik kazası nedeniyle 3.trimesterde indometazin kullanımı olan gebenin fetusunda fetal ekokardiyografi normal görülmüş, postnatal ekokardiyografi ile doğrulanmıştı. Maternal anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve metformin kullanımı olan fetusta pulmoner atrezi, VSD, hipoplastik sağ kalp anomalilerine rastlanmıştı. Ek risk faktörü olarak; kardeşte DKH öyküsü, ileri anne yaşı ve maternal diyabet mevcuttu. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin içinde DKH'nında olduğu doğumsal malformasyonların görülme sıklığını arttırdığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Gebelik kategorisi C'dir (109). Metformin için yapılan çalışmalarda doğumsal anomalilerle bir bağlantısı kanıtlanamamıştır. Metformin'in

gebelik kategorisi B'dir (292). Birden fazla risk faktörünü taşıyan bu vakada da eşlik eden faktörlerin ilaçların getirdiği riskten daha fazlasını barındırdığı görüşündeyiz.

Sedef hastalığı nedeniyle topikal tedavi almakta olan gebenin fetusunda aort koarktasyonu şüphesi doğmuştu. İsoetretinoin kullanan gebelerin bebeklerinde diğer malfomasyonlarla birlikte DKH'da gösterilmiştir. İsoetretinoinin karakteristik embriyopatisi, santral sinir sistemi anomalileri, mikrognatı, yarık damak, timus ve göz anomalileri, kalp ve büyük damar defektlerini kapsar. Gebelik kategorisi X'dir. (73). Gebelik kategorisi X'dir. A vitamini türevlerinin topikal kullanımında bir doz hesaplaması yapılamadığı için teratojenik etkisi bilinmemektedir. Ancak uzun süre vücutta depolandığı için, hem gebelerde ve gebelik düşünen kadınlar için kontrendikedir. Reprodüktif çağda olan hastaların bu konuda mutlaka önceden bilgilendirilmeleri gerekir.

Ovulasyon indüksiyon yöntemi esnasında prekonsepsiyonel dönemde klomifen sitrat kullanımı olan bir gebenin fetusunda kromozomal olmayan AVSD'ye rastlandı. Diğer ovulasyon indüksiyon yöntemini kullanan 2 gebenin fetuslarında normal kardiyak anatomiye rastlandı. Bir gebenin fetusunda ağır intrauterin gelişme geriliği, kardiyomegali ve perikardiyal efüzyon gözlemlendi, sonrasında İUMF gerçekleşti. Bir vaka ek risk faktörü olmaksızın ovulasyon indüksiyon yöntemi ile oluşmuş, situs inversus totalis, sağ atriyal izomerizm, AVSD saptanmıştı. Maternal klomifen kullanımı ile aort koarktasyonu arasındaki bağlantı, 126 koarktasyonlu çocuğun değerlendirildiği BWIS'de gösterilmiştir, ayrıca maternal klomifen kullanımının FT ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (32). Çalışmamızda 2 AVSD görülmüştür, sözü edilen defektler bizim çalışmamızdaki hastalarda görülmemiştir. Ancak bu gruptaki hastalarımızın taşıdıkları bilinen risk faktörleri yanında, infertiliteye neden olan, etiyojisini aydınlatamadığımız bir takım faktörleri de aktarıyor olabilmeleri muhtemeldir.

Merkezimize kendi isteği üzerine başvuran 13 gebeden 8'inin sonucu patolojik çıktı (%61.5). Annelerin bir kısmının hissettikleriyle, bazen basın ve internet yoluyla yaptıkları araştırmalarla, bir kısmının ise tavsiye üzerine merkezimize başvurdukları öğrenildi. Anneler sıklıkla önceki gebeliklerindeki patolojiler nedeniyle bizden yardım istemiş, bu anlamda geri çevrilmeyen gebelerin önceki gebeliklerinde; kas hastalığı, lökosit adezyon defekti, görme engelli olan, preterm doğum ve hidropik bebek öyküsü olan vakalar mevcuttu. Ailesinde mevcut olan hastalıklardan eşinde araknodaktili olan, eşinin kardeşi Down sendromu olan

gebelerde başvurmuş ve fetal ekokardiyografileri gerçekleştirilmiştir. Spontan üçüz gebelik sonrası bir anne, herhangi bir danışmanlık almadan yine kendi isteğiyle merkezimize başvurmuştu. Bu grupta patolojik ekokardiyografi insidansı yine topluma göre yüksek, ancak tüm hasta popülasyonumuza göre düşüktür.

Çalışmamızdaki vakaların hiçbiri DKH'ya sebep olduğu güçlü bir şekilde kanıtlanmış olan fenilketonüri nedeniyle başvurmamış ya da yönlendirilmemişti. Yine maternal ateşli hastalıklar nedeniyle yönlendirilen gebe olmadı.

Merkezimize bir vaka babada aort ve mitral yetmezlik nedeniyle başvuran gebenin fetal ekokardiyografisi gerçekleşmiştir. Paternal faktörler nedeniyle yönlendirilen başka bir vaka olmadı. Bebek ölüm hızlarının düşüş gösterdiği ancak istenen seviyeye ulaşamadığı ülkemizde, toplumun ve sağlık çalışanlarının bu yönde bilinçlendirilmesi bu amaca önemli katkıda bulunacaktır.

Fetal ekokardiyografi deneyimi arttıkça kardiyak anomaliler de artan oranlarda tespit edilebilmektedir, ancak son yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalar DKH'ların tespit edilmesinde fetal ekokardiyografinin duyarlılığı için % 50 ile 90 değerleri arasında geniş bir aralık vermektedir. Riskli gebelerde 14-16. gebelerde transvajinal fetal ekokardiyografi yapılan bir çalışmada %70 duyarlılık ve %98 özgüllük bildirilmiştir (26). Ülkemizde Özkutlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1395 fetusun ekokardiyografileri değerlendirilmiş, 152 patolojik sonuç yakalanmış ve işlemin duyarlılığı %97, özgüllüğü %100 olarak gösterilmiştir (293). Çalışmamızda işlemin duyarlılığı %83, özgüllüğü %77 olarak bulundu. AVSD için duyarlılık %89, özgüllük %98 bulundu, FT için duyarlılık %94, özgüllük %98, DORV için duyarlılık %82, özgüllük %97, hipoplastik sol kalp sendromu için %74 duyarlılık, %99 özgüllük bulundu. Yanlış tanılarının bir kısmının VSD gibi, postnatal dönemde kapanıp kaybolan defektlerin oluşturduğu, bir kısmında ARSA, PLVCS gibi postnatal dönemde ekokardiyografide anatomik yapıların uğradığı değişiklikler neticesinde tanınamayan defektler olduğu görüldü. Bunun haricinde olan konotrunkal anomaliler, situs anomalileri gibi olgularda 4D ultrasonografi, aort koarktasyonu gibi obstrüktif anomalilerin şüphe uyandırdığı durumlarda MR incelemenin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Rutin fetal ekokardiyografi ile 18-22.gestasyon haftalarında öneminde riskler ve prognoz hakkında tam bir bilgilendirme olanağı sağlanabilmekte ve ileri derecede kötü prognozla seyreden olgularda ebeveynlere zamanında terminasyon olanağı sunulabilmektedir.

Özellikle yenidoğan döneminde duktus bağımlı BAT, FT, TPVDA gibi olgularda prenatal tanı, DKH ile doğan bebeğin tam anlamıyla onun sorunu ile mücadele etmeye hazır bir ortama doğmasını sağlayacaktır. *Bonnet* ve arkadaşları prenatal tanının BAT (294), *Chang* ve arkadaşları sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu olguların prognozunu iyileştirebildiğini göstermişlerdir (295). *Verheijen* ve arkadaşları duktus bağımlı vakalarda, prenatal tanının preoperatif laktik asit düzeylerinin düşük kalmasına yardımcı olduğu, bu şekilde muhtemelen uzun dönem nörolojik prognozunu iyileşebileceğini ileri sürmüşlerdir (296). *Copel* ve arkadaşları biventriküler tamir gerçekleştirilen vakalarda, prenatal tanı ile sağkalım oranlarının arttığını ve hastane masraflarının anlamlı bir biçimde düşürülebildiğini göstermişlerdir (297).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde bebek ölüm hızının 1990'larda binde 50'lerden, 2010'lu yıllarda binde 10'lara düştüğü görülmüştür. Doğumsal malformasyonların en yaygını olan DKH'ların prenatal tanının sunduğu fırsatlarla önlenmesi ve tedavi edilmesi, bu konuda sağlanan bilgi birikimiyle olmaktadır. Halen doğumsal kalp hastalıkları ülkemizde prognozu belirsiz hastalıklardan biri olmakta, pediatrik kalp cerrahi merkezlerinin de yetersizliği ile ulusal politika bekleyen diğer sağlık problemlerinden birisini oluşturmaktadır.

Kardiyak cerrahi merkezleri ve yoğun bakım koşullarının düzeltilmesi bir yana, önleyici hekimlik konusunda alınacak yerel ve ulusal önlemler sağlık parametrelerinde de kısa sürede düzelmeye sağlayacaktır. Bu nedenle her gebelik için bebeğin kalp sağlığı üzerinde etkili olabilecek faktörlerin analizi yapılmalıdır. Analiz aileye ve anneye ait öz geçmiş ve soy geçmişinde yer alan hastalıkların tanınarak risklerin saptanması, annede var olan ve sürekli ilaç kullanmayı gerektiren hastalıkların yaratabileceği risklerin saptanması ve gerekli teratojen olmayan tedavi alternatifleri ile düzenlemelerin yapılması gereklidir. Örneğin antiepileptik tedavi alan gebelerde ilaçların daha az toksik olanlarla değiştirilmesi, çevresel toksik ve teratojen ajanlardan uzak kalma gibi riski azaltan koruyucu tedbirlerin alınması, riski azalttığı bilinen vitaminlerin kullanılmasının özendirilmesi sağlanmalıdır. Gebe takiplerinin gerçekleştirildiği sağlık merkezlerinden çocuk kardiyojisi polikliniklerine kadar, DKH'ya ilişkin bilgilendirmeleri ve alınacak önlemleri anlatan pano, buroşür gibi yöntemlerin kullanılması gerekmektedir.

Folik asitin DKH'ları da önlediği son yıllarda epidemiyolojik çalışmalarla da gösterilmiştir. Süre gelen çalışmalar gebelik öncesi folik asit alımının, düşük riskini ve nöral tüp defektini azalttığı, doğumsal kalp hastalıklarını % 30-58 oranda azalttığı gösterilmiştir. Birlikte B6 ve B12 alınması ile riskin daha da azaldığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir.

Doğumsal kalp hastalıklarının etiyojisi ile ilgili tüm merkezlerin bulunduğu ortak nokta olguların gelişiminde multifaktöryel etmenlerin rol oynadığı, olguların birçoğunun bugüne kadar tanıdığımız riskleri taşımayan düşük riskli grupta ortaya çıktığıdır. Bu nedenle düşük riskli toplumu tarayan bir yöntem geliştirilmediği takdirde, dünyaya gelen vakaların birçoğunun prenatal tanısı mümkün olmayacaktır. Çalışmamızda yakalanan vakaların çok büyük kısmını rutin tarama sırasında bulunarak yönlendirilen olgular olduğu, birçoğunda da bilinen risk faktörlerinin olmadığı görülmüştür. Özellikle 2. trimester ultrasonografisi



sırasında fetal kardiyak anatomisinin değerlendirilmesi ile fetal kardiyak anomalilerin büyük bir bölümü saptanabilir.

Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan fetus, multidisipliner yaklaşımla, genetik ve ekstakardiyak risk faktörlerinin netleştirilmesini takiben, yasal sınırlarda sonlandırılma veya takip-tedavi sürecinin organizasyonunu gerektirir. Doğumsal kalp hastalıklarının %20'si doğumdan sonra acil cerrahi müdahale gerektirir. Vakaların çocuk kalp cerrahisi ve kardiyolojisi olan merkeze anneye birlikte " in-utero" transferinin, bebeğe doğar doğmaz müdahaleyle bazı kalp hastalıklarının yaşam şansını arttıracak unutulmamalıdır.

Hedef olguların mümkün olan en yüksek oranda prenatal dönemde yakalanması ve yakalandıktan sonra da hem kesin tanı, hem de tedavi ve prognoz açısından en mükemmel sonucu sağlayabilecek kişi ve kurumlarla temasının sağlanmasıdır. Bu konuda sağlık çalışanlarını ve toplumu bilgilendirecek yöntemlere ihtiyaç vardır.

Doğumsal kalp hastalıklarının gelişiminde halen bilmediğimiz faktörlerin varlığı açıkça görülmektedir, bu durum araştırmacılara uçsuz bucaksız bir araştırma alanı sağlamaktadır. Ülkemizde de değiştirilebilir ve kalıcı risk faktörleri üzerinde yapılacak olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001; 107: E32
2. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at live-birth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*. 1985;121:31
3. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatal*. 2001; 28:1,10
4. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW. Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge. *Circulation*. 2007;115:3015-3038
5. Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 414–423
6. Srivastava D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63: 451–469
7. Montana E, Khoury MJ, Cragan JD, et al. Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia, 1990-1994. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:1805-9
8. Ericson A, Kallen B. Congenital abnormalities in children born after assisted reproductive techniques: how much is associated with the presence of infertility and how much with its treatment? *Fertil Steril* 2005; 84:1318-1319
9. Rashkind WJ: Historical Perspective of Pediatric Cardiology. *Pediatric Cardiology*. 1979; 63-71
10. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004; 147: 425–439
11. Ulrich Drews. Renkli embriyoloji atlası. Çeviri editörü Prof.Dr. Yener Aytekin, Prof.Dr. Erdoğan Gürsoy. 2000. Nobel tıp kitabevleri. 208-218
12. Myung K. Park. *Pediatric Cardiology*, 5th edition. 2008: 81-98
13. Berwerff M, DeRuiter MC, Gittenberge-de Groot AC: Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider, *Anat Embryol* 1999; 200: 559-71
14. Abman SH. Abnormal vasoreactivity in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Rev*. 1999;20:e 103-9
15. Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am*. 1990; 37: 25–43
16. Moller JH, Allen HD, Clark EB, Dajani AS, et al. Report of the task force on children and youth: American Heart Association. *Circulation*. 1993; 88: 2479–2486
17. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000; 83: 81–85
18. Benson DW, Sharkey A, Fatkin D, et al. Reduced penetrance, variable expressivity, and genetic heterogeneity of familial atrial septal defects. *Circulation*. 1998; 97: 2043–2048
19. Roguin N, Du ZD, Barak M, Nasser N. High prevalence of muscular ventricular septal defect in neonates. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1545–1548
20. Du ZD, Roguin N, Barak M, Bihari SG, et al. High prevalence of muscular ventricular septal defect in preterm neonates. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 1183–1185
21. Williams RG, Pearson GD, Barst RJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Research in Adult Congenital Heart Disease. Report of the National

- Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 701–707
22. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults: first of two parts. *N Engl J Med.* 2000; 342: 256–263
  23. Huhta JC, Linask K, Bailey L. Recent advances in the prevention of congenital heart disease. *Curr OpinPediatr.* 2006;18:484-9
  24. Lee W, Comstock C H. Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease: Where Are We Now? *Ultrasound Clin.* 2006 273–291
  25. Schleich JM, Almagne C. Fetal echocardiography. *Arch Pediatr* 1998;8:1236-45
  26. McAuliffe F.M, Trines J, Nield L.E, et al. Early fetal echocardiography a reliable prenatal diagnosis tool. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005:193; 1253–9
  27. The ISUOG guidelines. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the ‘basic’ and ‘extended basic’ cardiac scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107–113 [12,14].
  28. Ogge G, Gaglioti P, Maccanti S, et al. Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 ;28:779-84.
  29. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 78: 151–161.
  30. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, et al. The Baltimore-Washington Infant Study Group. Preconceptional and folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. *Epidemiology.* 1998; 9: 95–98.
  31. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 878–884.
  32. Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, eds. *Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989.* Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1997.
  33. Werler MM, Hayes C, Louik C, et al. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 675–682
  34. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1608–1614.
  35. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol.* 2001; 15: 637–646
  36. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T et al. *Biomedecine. Repots of pregnancy acitivites annual.* 2007
  37. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M et al Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004 ;81:1604-1616
  38. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2002;17:1391-1398
  39. Schieve LA, Rasmussen SA, Reefhuis J et al. Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: providing an epidemiologic context to the data. *Fertil Steril.* 2005; 84:1320-1324
  40. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.* 2009;24:360-366

41. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Circulation*. 2010; 11:105-112
42. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med*. 1980; 303: 1202–1208.
43. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003; 112 (pt 2): 1534–1536.
44. Murphy D, Saul I, Kirby M. Maternal phenylketonuria and phenylalanine restricted diet: studies of 7 pregnancies and of offsprings produced. *Ir J Med Sci*. 1985; 154: 66–70
45. Ramos-Arroyo MA, Rodriguez-Pinilla E, Cordero JF. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol*. 1992; 8: 503–508.
46. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, et al. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (pt 1): 925–930
47. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990; 85: 1–9
48. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, et al. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *BMJ*. 1984; 289: 345–346.
49. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991–2000. *Obstet Gynecol*. 2004; 103: 526–533.
50. Reece EA, Homko CJ, Wu YK. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology*. 1996; 54: 171–182
51. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes*. 1997; 46: 1189–1197
52. Viana M, Herrera E, Bonet B. Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat: prevention by vitamin E. *Diabetologia*. 1996; 39: 1041–1046
53. Cochi SL, Edmonds LE, Dyer K, et al. Congenital rubella syndrome in the United States, 1970–1985: on the verge of elimination. *Am J Epidemiol*. 1989; 129: 349–361
54. Campbell M. Place of maternal rubella in the aetiology of congenital heart disease. *BMJ*. 1961; 1: 691–696
55. Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal hyperthermia during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 1991; 7: 628–635
56. Zhang J, Cai WW. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics*. 1993; 92: 559–563
57. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology*. 2001; 12: 485–490
58. Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, et al. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction? *Epidemiology*. 2002; 13: 485–488
59. Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, et al. Maternal periconceptional vitamins: interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology*. 2002; 13: 625–630
60. Watanabe M, Choudhry A, Berlan M, et al. Developmental remodeling and shortening of the cardiac outflow tract involves myocyte programmed cell death. *Development*. 1998; 125: 3809–3820

61. Mirkes PE, Cornel LM, Park HW, Dunningham ML. Induction of thermotolerance in early postimplantation rat embryos is associated with increased resistance to hyperthermia-induced apoptosis. *Teratology*. 1997; 56: 210–219
62. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 541–548
63. Watkins ML, Botto LD. Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology*. 2001; 12: 439–446
64. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000; 14: 234–239
65. Mikhail LN, Walker CK, Mittendorf R. Association between maternal obesity and fetal cardiac malformations in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2002; 94: 695–700
66. Starc TJ, Lipshultz SE, Kaplan S, et al. Cardiac complications in children with human immunodeficiency virus infection: Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Pediatrics*. 1999; 104: e14
67. McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S. Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation*. 1977; 56: 82–90
68. Chameides L, Truex RC, Vetter V, et al. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1977; 297: 1204–1207
69. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999; 46: 739–746
70. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res*. 2003; 52: 147–187
71. Jedele K.B, Michels V et al. Frequency of congenital heart defects in patients with hemophilia. *Pediatrics*. 2005; 98
72. . Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*. 1992; 29: 716–723
73. Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1989; 125: 362–365.
74. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology*. 1994; 189: 109–116
75. Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol*. 1979; 109: 433–439
76. Bracken MB. Drug use in pregnancy and congenital heart disease in offspring. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1120
77. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 140–147
78. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy: results of a population-based Hungarian case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2000; 263: 178–181
79. Dencker BB, Larsen H, Jensen ES, et al. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8: 196–201
80. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 525–529.

81. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44: 179–182
82. Newschaffer CJ, Cocroft J, Anderson CE, et al. Prenatal zidovudine use and congenital anomalies in a medicaid population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24: 249–256
83. Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 234–238
84. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, et al. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 1062–1064.
85. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet.* 1997; 72: 253–256
86. Kelly TE, Edwards P, Rein M, et al. Teratogenicity of anticonvulsant drugs, II: a prospective study. *Am J Med Genet.* 1984; 19: 435–443
87. Schardein JL. Anticonvulsants. In: *Chemically Induced Birth Defects.* 3rd ed. 2000: 179–235
88. Moore JA. An assessment of lithium using the IEHR Evaluative Process for Assessing Human Developmental and Reproductive Toxicity of Agents: IEHR Expert Scientific Committee. *Reprod Toxicol.* 1995; 9: 175–210
89. Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. *Issues and Reviews in Teratology.* 1993: 85–124
90. Warner JP. Evidence-based psychopharmacology, 3: assessing evidence of harm: what are the teratogenic effects of lithium carbonate? *J Psychopharmacol.* 2000; 14: 77–80.
91. Jacobson SJ, Ceolin L, Kaur P, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet.* 1992; 339: 530–533.
92. Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1985; 313: 347–352
93. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health.* 1991; 105: 99–112
94. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Littleton, Mass: Publishing Sciences Group; 1977: 103-108
95. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999; 86: 242–244
96. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001; 15: 371–375
97. Souter D, Harding J, McCowan L, et al. Antenatal indomethacin: adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998; 38: 11–16
98. Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, et al. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics.* 1998; 102: E56
99. Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. *Arch Dis Child.* 1979; 54: 942–945
100. Premature closure of the fetal ductus arteriosus after maternal use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Adverse Drug Reactions Advisory Committee. *Med J Aust.* 1998; 169: 270–271
101. Kramer WB, Saade GR, Belfort M, et al. A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 396–401.
102. Nora JJ, Nora AH. Can the pill cause birth defects? *N Engl J Med.* 1974; 291: 731–732.

103. Heinonen OP, Slone D, Monson R, et al. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med.* 1977; 296: 67–70
104. Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology.* 1984; 30: 359–370
105. Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD, et al. Maternal hormone therapy and congenital heart disease. *Teratology.* 1980; 21: 225–239
106. Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 432–442
107. Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, et al. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8: 757–760
108. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, et al. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1991; 325: 141–146
109. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2443–2451
110. Rosenberg L, Mitchell AA, Shapiro S, Slone D. Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. *JAMA.* 1982; 247: 1429–1432
111. Olsen J, Overvad K, Frische G. Coffee consumption, birthweight, and reproductive failures. *Epidemiology.* 1991; 2: 370–374
112. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy. *N Engl J Med.* 1982; 306: 141–145
113. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for conal malformations of the heart. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8: 48–57
114. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med.* 1978; 298: 1063–1067
115. Mills JL, Graubard BI. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? *Pediatrics.* 1987; 80: 309–314
116. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70: 194–200.
117. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for atrial septal defect. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8: 509–515.
118. Shepard TH, Fantel AG, Kapur RP. Fetal coronary thrombosis as a cause of single ventricular heart. *Teratology.* 1991; 43: 113–117
119. Martin ML, Khoury MJ. Cocaine and single ventricle: a population study. *Teratology.* 1992; 46: 267–270
120. Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr.* 1991; 118: 44–51
121. Shaw GM, Malcoe LH, Lammer EJ, Swan SH. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *J Pediatr.* 1991; 118: 167–168
122. Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology.* 2002; 66: 242–248
123. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70: 59–64
124. Kallen K. Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol.* 1999; 15: 731–737

125. Torfs CP, Christianson RE. Maternal risk factors and major associated defects in infants with Down syndrome. *Epidemiology*. 1999; 10: 264–270
126. Woods SE, Raju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. *J Am Board Fam Pract*. 2001; 14: 330–334
127. Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study. *Teratology*. 2002; 65: 106–115
128. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology*. 1990; 42: 497–503
129. Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, et al. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology*. 2001; 12: 491–496
130. Shaw GM, Wasserman CR, Block G, Lammer EJ. High maternal vitamin A intake and risk of anomalies of structures with a cranial neural crest cell contribution. *Lancet*. 1996; 347: 899–9
131. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1369–1373
132. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, et al. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 475–484
133. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for coarctation of the aorta. *Teratology*. 1993; 47: 565–572
134. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol*. 2002; 155: 17–25
135. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 238–252
136. Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ, Hicks S. An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 155–164
137. Shaw GM, Swan SH, Harris JA, Malcoe LH. Maternal water consumption during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *Epidemiology*. 1990; 1: 206–211
138. Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, et al. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 850–862
139. Shaw GM, Ranatunga D, Quach T, et al. Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. *Epidemiology*. 2003; 14: 191–199
140. Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, et al. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology*. 1997; 8: 347–354
141. Orr M, Bove F, Kaye W, Stone M. Elevated birth defects in racial or ethnic minority children of women living near hazardous waste sites. *Int J Hyg Environ Health*. 2002; 205: 19–27.
142. Dummer TJ, Dickinson HO, Parker L. Prevalence of adverse pregnancy outcomes around hazardous industrial sites in Cumbria, north-west England, 1950–93. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003; 17: 250–255
143. Dolk H, Nichols R. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe: EUROCAT Working Group. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 941–948.



144. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta–1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70: 572–579
145. Correa-Villasenor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors: the Baltimore-Washington Infant Study Group. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 393–402.
146. Hernandez FA, Miller RH, Schiebler GL. Rarity of coarctation of the aorta in the American Negro. *J Pediatr.* 1969; 74: 623–62.
147. Chavez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981–1986. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1988; 37: 17–24.
148. Carmichael SL, Nelson V, Shaw GM, et al. Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003; 17: 264–271
149. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology.* 2000; 11: 30–35.
150. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet.* 1986; 39: 648–660
151. Murdoch JL, Walker BA, McKusick VA. Parental age effects on the occurrence of new mutations for the Marfan syndrome. *Ann Hum Genet.* 1972; 35: 331–336
152. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med.* 1984; 311: 149–152.
153. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology.* 1994; 50: 80–84
154. Zhan SY, Lian ZH, Zheng DZ, Gao L. Effect of fathers' age and birth order on occurrence of congenital heart disease. *J Epidemiol Community Health.* 1991; 45: 299–301
155. Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet.* 1997; 71: 42–46.
156. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. Applications of the concept of attributable fraction in medical genetics. *Am J Med Genet.* 1991; 40: 177–182
157. Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology.* 1991; 44: 429–440
158. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr.* 1989; 114: 79–86
159. Johnson MC, Hing A, Wood MK, Watson MS. Chromosome abnormalities in congenital heart disease. *Am J Med Genet.* 1997; 70: 292–298
160. Yunis JJ. Mid-prophase human chromosomes: the attainment of 2000 bands. *Hum Genet.* 1981; 56: 293–298
161. Bergeron DA. Component preparation. In: Rudmann SV. *Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2005
162. He J, McDermott DA, Song Y, Gilbert F, et al. Preimplantation genetic diagnosis of human congenital heart malformation and Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004; 126: 93–98.
163. Kearns WG, Pen R, Graham J, et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening. *Semin Reprod Med.* 2005; 23: 336–347.

164. Anderlid BM, Schoumans J, Anneren G, et al. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet.* 2002; 107: 275–284.
165. Baker E, Hinton L, Callen DF, et al. Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies. *Am J Med Genet.* 2002; 107: 285–293
166. Clarkson B, Pavenski K, Dupuis L, et al. Detecting rearrangements in children using subtelomeric FISH and SKY. *Am J Med Genet.* 2002; 107: 267–274
167. Knight SJ, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet.* 2000; 37: 401–409
168. Schellberg R, Schwanz G, Gravinghoff L, et al. New trends in chromosomal investigation in children with cardiovascular malformations. *Cardiol Young.* 2004; 14: 622–629
169. Adeyinka A, Adams SA, Lorentz CP, et al. Subtelomere deletions and translocations are frequently familial. *Am J Med Genet A.* 2005; 135: 28–35
170. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, et al. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86: 2766–2770
171. Flanigan KM, von Niederhausen A, Dunn DM, et al. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 931–939
172. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2421–2426.
173. Baldini A. DiGeorge syndrome: the use of model organisms to dissect complex genetics. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 2363–2369
174. Botto LD, May K, Fernhoff PM, 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
175. Momma K, Kondo C, Matsuoka R, Takao A. Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 591–594
176. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet.* 2003; 63: 308–313
177. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 595–598
178. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med.* 2001; 3: 45–48
179. McElhinney DB, Clark BJ III, Weinberg PM, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 2114–2119
180. Iserin L, de Lonlay P, Viot G, et al. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 881–884
181. Anaclerio S, Di C V, Michielon G, Digilio MC, et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J.* 2004; 5: 624–628
182. Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 198–202
183. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 492–498

184. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet.* 1993; 5: 11–16
185. Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, et al. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet.* 1994; 52: 297–301
186. Cammareri V, Vignati G, Nocera G, et al. Thyroid hemiagenesis and elevated thyrotropin levels in a child with Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1999; 85: 491–494
187. Giordano U, Turchetta A, Giannotti A, et al. Exercise testing and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22: 509–511
188. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1567–1573
189. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation.* 2002; 106: 2567–2574.
190. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997; 16: 243–251
191. Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat.* 2006; 27: 436–443
192. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, et al. Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet.* 1999; 84: 56–60.
193. Eldadah ZA, Hamosh A, Biery NJ, et al. Familial tetralogy of Fallot caused by mutation in the jagged1 gene. *Hum Mol Genet.* 2001; 10: 163–169
194. Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, et al. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics.* 2003; 111: 167–170
195. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation.* 2004; 109: 1354–1358
196. Noonan JA. Noonan syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr.* 1994; 33: 548–555
197. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr.* 1999; 135: 703–706
198. Jamieson C, van der Burgt I, Brady A, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994; 8: 357–360
199. Chen B, Bronson RT, Klamann LD, et al. Mice mutant for Egrf and Shp2 have defective cardiac semilunar valvulogenesis. *Nat Genet.* 2000; 24: 296–299
200. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 389–394
201. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J.* 1960; 22: 236–242
202. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome) *N Engl J Med.* 1994; 330: 885–891
203. Terrett JA, Newbury-Ecob R, Cross GS, et al. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. *Nat Genet.* 1994; 6: 401–404

204. Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, et al. Tbx5 associates with Nkx2-5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. *Nat Genet.* 2001; 28: 276–280
205. Poznanski AK, Gall JC Jr, Stern AM. Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome. *Radiology.* 1970; 94: 45–53.
206. Allanson JE, Newbury-Ecob RA. Holt-Oram syndrome: is there a "face"? *Am J Med Genet A.* 2003; 118: 314–318.
207. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 691–695
208. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome [published correction appears in *Nat Genet.* 1997;15:411] *Nat Genet.* 1997; 15: 30–35
209. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2–5. *Science.* 1998; 281: 108–111
210. Ikeda Y, Hiroi Y, Hosoda T, et al. Novel point mutation in the cardiac transcription factor CSX/NKX2.5 associated with congenital heart disease. *Circ J.* 2002; 66: 561–563.
211. Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T, et al. Cardiac homeobox gene NKX2–5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 2072–2076.
212. Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature.* 2003; 424: 443–447
213. Okubo A, Miyoshi O, Baba K, et al. A novel GATA4 mutation completely segregated with atrial septal defect in a large Japanese family. *J Med Genet.* 2004; 41: e97
214. Hirayama-Yamada K, Kamisago M, et al. Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect. *Am J Med Genet A.* 2005; 135: 47–52
215. Wiedeman HR, Kunze J. *Clinical Syndromes*, 3rd ed. London; Mirror International Publisher Limited. 1997:49
216. Lau TK, Fung HYM, Rogers MS, Cheung KL. Racial variation in incidence of Trisomy 21. *Am J Med Genet.* 1998; 75:386-88
217. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia, London; WB. Saunders Company. 1997:8-10
218. Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart disease? *J Pediatr* 1998; 132: 738
219. Lin AE, Herring AH, Amstutz KS, et al. Cardiovascular malformation: changes in prevalence and birth status, 1972-1990. *Am J Med Genet.* 1999;84: 10-19
220. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 15:104-8
221. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, et al. Down syndrome congenital heart disease: A narrowed region and a candidate gene. *Gen Med.* 2001; 3:91-101.1
222. Hayes C, Johnson Z, Thornton L, et al. Ten year survival of Down syndrome births. *Int J Epidemiol.* 1997; 4:822-29
223. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai E. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;113:238-41
224. Kallén B, Mastroiacova P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65:160-6
225. Figueroa J. R, Magana B. P, Hach JL P, et al. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(9):894-9.25

226. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, et al. Populationbased study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 80:213-7.28
227. Zoll B, Wolf J, Lensing-Hebben D, Pruggmayer M, Thorpe B. Trisomy13 (Patau syndrome) with an 11-year survival. *Clin Genet.* 1993;43:46-50
228. Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet.* 1988; 34:366-372
229. Young ID, Cook JP, Mehta L. Changing demography of trisomy 18. *Arch Dis Child.* 1986; 61:1035-1036
230. Carter PE, Pearn JH, Bell J, et al. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet.* 1985; 27:59-61
231. Taylor AI. Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J Med Genet.* 1968;5:227-252
232. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child.* 1994;71:343-345
233. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, et al. Population-Based Analyses of Mortality in Trisomy 13 and Trisomy 18. *Pediatrics.* 2003; 111:777-784
234. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. Coarctation of the aorta in Turner syndrome: a pathologic study of fetuses with nuchal cystic hygromas, hydrops fetalis, and female genitalia, *Pediatrics.* 2000; 81; 445-451
235. Berdahl LD, Wenstrom KD, Hanson JW. Web neck anomaly and its association with congenital heart disease, *Am. J. Med. Genet.* 1985; 56: 304-307
236. Loscalzo ML, et al, Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics.* 2005; 115: 732-735
237. Volkl M, et al. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. *Clin. Cardiol.* 2005; 28: 88-92.
238. Gotzsche TC, Krag-Olsen B. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 433-436.
239. Castro AV, et al. Cardiovascular assessment of patients with Ullrich-Turner's syndrome on Doppler echocardiography and magnetic resonance imaging. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002; 78: 51-58
240. Ho VB, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation.* 2004; 110: 1694-1700.
241. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics.* 1998; 102: e12.
242. van den Berg J, et al. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the Turner syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2006;97: 1644-1649
243. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1809-1812.
244. Nora JJ, Nora AH: The evaluation of spesific, genetic and environmental counseiling in congenital heart disease. *Circulation.* 1978; 57:205-213
245. Jenkins KJ, Correa A, Jeffrey A, et al. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge; *Circulation.* 2007; 115:2995-3011
246. Cullen S, Sharland GK, Allan LD, Sullivan ID. Potential impact of population screening for prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1992;67:775-778
247. Allan LD, Cook A, Sullivan I, Sharland G. Hypoplastic left heart syndrome: effects of foetal echocardiography on birth prevalence. *Lancet.* 1991;337:959-961

248. Khoshnood, C. de Vigan, V. Vodovar. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: A population-based evaluation. *Pediatrics* 2005; 115:95-101
249. Bronshtein M, Zimmer EZ, Gerlis LM et al. Early ultrasound diagnosis of fetal congenital heart defects in high-risk and low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):225-9.
250. Hamar BD, Dziura J, Friedman A, et al. Trends in fetal echocardiography and implications for clinical practice: 1985 to 2003. *J Ultrasound Med* 2006;25:197-200
251. Kimya Y, Bostan Ö M, Akpınar F. Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nde fetal ekokardiyografi sonuçlarının retrospektif analizi. *Clinical Study.* Kasım 2007; 11-14
252. H. Fehmi Yazıcıoğlu. Fetal Ekokardiyografi: Prenatal tanı perspektifinden değerlendirme. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 10:300 – 323
253. N Zosmer, R Bajoria, E Weiner, et al. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994;72;13-14
254. Chaubal NG, Chaubal J. Fetal echocardiography. *Indian Journal of Radiology and Imaging.* 2009; 19; 60-68
255. Kramer H H, Trampisch H J, Rammos S, et al. Birth weight of children with congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics.* 1990;149;752-757
256. Sadia Malik S, Cleves M A, Zhao W, et al. Association Between Congenital Heart Defects and Small for Gestational Age. *Pediatrics.* 2007;114; 14-19
257. H Chen, Q Yang, et al. Racial Differences by Gestational Age in Neonatal Deaths Attributable to Congenital Heart Defects - United States, 2003-2006 . *CDC.* 2010: 59(37); 1208-1211
258. Sunderam S, Chang J, Flowers L et al. Assisted reproductive technology surveillance-- United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2009; 58: 1-25
259. Venugopalan P, Agarwal AK. Spectrum of congenital heart defects associated with Down syndrome in high consanguineous Omani population. *Indian Pediatr.* 2003;40:398-403.
260. Bendayan I, Casaldáliga J, Fuster M, et al. Evolution of a group of 265 Down syndrome children, most of which had congenital heart disease. *SD-DS Revista Medica Internacional sobre el Síndrome de Down* 2001; 5: 34-40.
261. Atalay S, Balcı S, Özkutlu S, et al. Yüz Down sendromlu vakada konjenital kalp hastalığının sıklığı ve ekokardiyografik değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1991;34: 33-39.
262. Lourenço D, Brauner R, et al. Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:1597-602.
263. Verma RS. A reply: Pericentric inversion of chromosome 9qh are real but the mechanisms of their origin are highly complex. 1999;105:183–184.
264. Edwards B M, Kileny P R, Van Riper L A. CHARGE Syndrome: A window of opportunity for audiologic intervention. *Pediatrics;* 110;1: 119 -126
265. Pihko H, Therman E, Uchida I A. Partial 11q trisomy syndrome. *Hum Genet.* 1988; 58; 129-134
266. Hills CB, Kochilas L, Schimmenti LA, Moller JH. Ellis-van Creveld Syndrome and Congenital Heart Defects: Presentation of an Additional 32 Cases. *Pediatr Cardiol.* 2011;2:23-24
267. Mittal T K, Vujanic G M, Morrisey B M, et al. Triploidi: Antenatal sonographic features with postmortem correlations. *Prenat Diagnos.* 1998;18: 1253-1262

268. Vasquez JC, Rabah R, Delius RE, Walters HL. Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum associated with deletion of the short arm of chromosome 18. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12:102-4
269. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Cali A, et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5 p- deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 2001; 38: 151-8
270. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-76
271. Moyano D, Huggon IC, Allan LD. Fetal echocardiography in trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:520-522
272. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RC. *Syndromes of the head and neck.* New York: Oxford University Press, Inc; 2001: 42-45
273. Güçer Ş, İnce T, Kale G, Akçören Z, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 159-166
274. Greenwood, et al. Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease *Pediatrics.* 1975; 55:485-492
275. Tennstedt A, Gutermann M, Schreiber D. Malformations of the heart and vascular system in autopsy material of children. *Z Allg Pathol Anat* 1983; 128: 127-132
276. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary system, observations in a series of 453 infants and children with urinary system malformations. *Clin Pediatr.* 1976;15:1101-14
277. Murugasu B, Yip W C, Tay J S, Chan K Y, Yap H K, Wong H B. Sonographic screening for renal tract anomalies associated with congenital heart disease. *J Clin Ultrasound* 1990;18:79-83
278. Barakat AJ, Drougas JG. Occurrence of congenital abnormalities of kidney and urinary tract in 13,775 autopsies. *Urology.* 1991; 38:347-50
279. Ceviz N, Eren S, Karacan M, et al. Konjenital kalp hastalığına eşlik eden renal anomaliler ekokardiyografik çalışma sırasında saptanabilir mi?. *EAJM.* 2006;38; 100-102
280. Ozan Bahtiyar M, Campbell K, Dulay A T, et al. Is the Rate of Congenital Heart Defects Detected by Fetal Echocardiography Among Pregnancies Conceived by In Vitro Fertilization Really Increased? *J Ultrasound Med.* 2010;29:917-922
281. Campbell KH, Copel JA, Ozan Bahtiyar M. Congenital heart defects in twin gestations. *Minerva Ginecol.* 2009;61:239-244
282. Ozan Bahtiyar M, Dulay A T, Weeks B P, et al. Prevalence of Congenital Heart Defects in Monochorionic/Diamniotic Twin Gestations. *J Ultrasound Med* 26:1491-1498
283. Özlem Tekşam, Burcu Saygan Karamürsel, Murat Yurdakök ve ark. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile doğan bebeklerde konjenital anomali sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 92-95
284. M. Sklansky, R. Shaughnessy, V. Lucas, et al. A comparison of fetal echocardiography in university and health maintenance organization settings. *Pediatric Cardiology.* 2009;21;234-239
285. Lee JE, Jung KL, Kim SE, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: Trends in pregnancy termination rate, and perinatal and 1-year infant mortalities in Korea between 1994 and 2005. *Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010;36;474-478
286. Simpson L L. Indications for fetal echocardiography from a tertiary-care obstetric sonography practice. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2004;32;123-128

- 287.Hasan Güven, Ali Rahmi Bakiler, Meral Kozan ve ark. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006; 49: 8-11
- 288.Lisowski L A, Verheijen P M, Copel J A. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus, an international clinical collaboration, literature review and meta-analysis. Heart. 2010;35:19-26
- 289.Nold J L, Georgieff M K. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin N Am.2004;51; 619– 637
- 290.Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol. 1999;28:245-246
- 291.Oz B B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. Transplantation.2001;71;1051–1055
- 292.Gilbert C et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure of metformin: a meta-analysis. Fertil Steril.2006;86:658-663.
- 293.Süheyla Özkutlu, Tulay Akça, Gülden Kafalı, Sinan Beksaç. Üçüncü basamak bir merkezde fetal ekokardiyografi sonuçları ve fetal konjenital kalp hastalıkları için düşük ve yüksek risk gruplarının karşılaştırılması. Anadolu Kardiyol Derg 2010;10:263-9
- 294.Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. Circulation 1999; 99: 916-8
- 295.Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, et al. Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 841-846
- 296.Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, et al. Lactoacidosis in the neonate is minimized by prenatal detection of congenital heart disease. Ultrasound Obstetric Gynecol.2002;19:552-5
- 297.Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? Ultrasound Obstet Gynecol 1997 ;10:237-41



## 8. EK

### EK 1. Hasta bilgileri kayıt formu

FETAL EKOKARDİYOĞRAFI			
Kompleks kalp anomalisi:		Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Kompleks değilse tipi:			
Prostavazin gerekli mi?:		Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Venoatriyal sağ:		Venoatriyal sol:	
Atriyoventriküler sağ:		Atriyoventriküler sol:	
Ventriküloarteryel sağ:		Ventriküloarteryel sol:	
İnterventriküler:		İnteratriyal:	
Aort:		Damar:	
Kalbin aksı:		Atriyal situs	
Endokard:		Myokard:	
		Perikard:	
Sağ ventrikül:		Sol ventrikül:	
Sağ atriyum:		Sol atriyum:	
Kalp anomalisi adı:			

<b>SONUÇ</b>	
Terminasyon önerildi mi:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Terminasyon kabul edildi mi:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Otopsi var mı:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Doğum gestasyon haftası:	
Doğum tartısı:	
Obstetrik komplikasyonlar:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Obstetrik komplikasyonları açıkla:	
Doğum İTF de mi:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
ITF de değilse açıkla:	
Postnatal konfirme mi:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Konfirme ise açıkla:	
Erken dönemde müdahale var mı:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Erken dönem müdahale sonucu:	
Bebeğin son durumu:	
Kullandığı ilaçlar:	
İTF takipli mi:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı soyadı** : Fatih BİNBOĞA

**Doğum tarihi** : 22 Ekim 1982

**Doğum yeri** :Kahramanmaraş

**Medeni Hali** :Evli

**Ev Adresi** : Seyitnizam mah. Balıklı Çırpıcı yolu Kiptaş Merkez Evleri A8 blok D:27  
Zeytinburnu- İSTANBUL

**İş Adresi** :İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Çapa Fatih-İSTANBUL

**Yabancı Dil** :İngilizce

**Telefon** :0533 650 35 74

0212 665 52 20

**e-mail** :[fabinboga@hotmail.com](mailto:fabinboga@hotmail.com)

İlk Öğretim : Lise : 1996-1999 Erenköy İntaş Lisesi

Üniversite : 1999-2005 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Y. Lisans : 2005-halen İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü

Yabancı Dil : İngilizce

## ÖĞRENİM

Uzmanlık	2005-	<b>İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü</b> Tıpta Uzmanlık Öğrencisi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)
Üniversite	1999- 2005	<b>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi</b>
Lise	1996- 1999	<b>Erenköy İntaş Lisesi</b>
İlköğretim	1988-1996	<b>Faik Reşit Unat İlköğretim Okul</b>

**BİLİMSEL AKTİVİTELER****EĞİTİM**

- 1- ‘Neonatal Resüsitasyon Programı’, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Ocak 2008
- 2- ‘Nörolojik Değerlendirme Kursu’ 30. Pediatri Günleri, İstanbul; Nisan 2008
- 3- ‘Çocuk ve Adölesanlarda Diyabete Güncel Yaklaşım Kursu’ Çocuk ve Adölesan Diyabetikler Derneği, İstanbul; Mart 2009
- 4- ‘Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu’ Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, İÜ İTF; Şubat 2010
- 5-‘Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu’, İ.Ü. İTF, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Ekim 2010
- 6- ‘Metabolik Aciller Kursu’ 29. Pediatri Günleri, İstanbul; Kasım 2010

**AKADEMİK GÖREVLER**

- 1- Çocuk Nörolojisi Günleri, Düzenleme Kurulu Üyesi, İstanbul, 2007.
- 2- 30.Pediatri Günleri ve 9. Pediatri Hemşireliği Kongresi, Düzenleme Kurulu Üyesi, İstanbul, Nisan 2008