



**T.C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KONJENİTAL KALP HASTALARINDA ORTALAMA  
TROMBOSİT HACMİ DÜZEYİNİN  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ali ERSOY**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER**

**HATAY-2015**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KONJENİTAL KALP HASTALARINDA ORTALAMA**  
**TROMBOSİT HACMİ DÜZEYİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ali ERSOY**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER**

**HATAY-2015**

**TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Adı :**

**KONJENİTAL KALP HASTALARINDA ORTALAMA  
TROMBOSİT HACMİ DÜZEYİNİN  
İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Ali Ersoy**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Dr.....

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Dr.....

Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. ....(İsim ve imza).....

2. ....(İsim ve imza).....

3. ....(İsim ve imza).....

4. ....(İsim ve imza).....

5. ....(İsim ve imza).....

# İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	V
GRAfİKLER.....	VI
ŞEKİLLER.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NORMAL KALP EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. ERKEN KARDİAK MORFOGENEZİS.....	3
2.1.2. KARDİAK KIVRILMA.....	4
2.1.3. KARDİAK SEPTASYON.....	4
2.1.4. ARKUS AORTA GELİŞİMİ.....	6
2.1.5. KARDİAK DİFERANSİYASYON.....	6
2.2. FETAL VE NEONATAL DOLAŞIM.....	7
2.2.1. FETAL DOLAŞIM.....	7
2.2.2. NEONATAL DOLAŞIM.....	11
2.3. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI.....	12
2.3.1. PREVELANS.....	2
2.3.2. ETYOLOJİ.....	13
2.3.2.1. KROMOZOMAL ANOMALİLER.....	13
2.3.2.2. TEK GEN DEFEKTLERİ.....	14
2.3.2.3. ÇEVRESEL VE MATERNAL FAKTÖRLER.....	15
2.3.3. ASİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI.....	17
2.3.3.1. VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT.....	17
2.3.3.2. ATRİAL SEPTAL DEFEKT.....	18
2.3.3.3. PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS.....	19
2.3.3.4. AORT DARLIĞI.....	19

2.3.3.5. AORT KOARKTASYONU.....	20
2.3.3.6.PULMONER DARLIK.....	21
2.3.4.SİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI.....	21
2.3.4.1. FALLOT TETRALOJİSİ.....	21
2.3.4.2. PULMONER ATREZİ.....	23
2.3.4.3. TRİKUSPİT ATREZİSİ.....	24
2.3.4.4. BÜYÜK ARTER TRANSPOZİSYONU.....	25
2.3.4.5. TOTAL PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ.....	26
2.3.4.6. TRUNKUS ARTERİYOZUS.....	26
2.3.4.7. TEK VENTRİKÜL.....	27
2.3.4.8. EBSTEİN ANOMALİSİ.....	27
2.4. TROMBOSİTLER .....	27
2.4.1.TROMBOSİTLERİN YAPISI VE FONKSİYONLARI .....	27
2.4.2.MEAN PLATET VOLÜM .....	29
2.4.2.1. MPV (MEAN PLATELET VOLÜM) ÖLÇÜMÜ.....	30
2.4.2.2. MPV KLİNİK ÖNEMİ.....	31
2.4.2.3.MPV' NİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	38
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4. BULGULAR .....	39
5.TARTIŞMA .....	42
6. SONUÇ .....	45
7. KAYNAKLAR .....	46
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54

## TABLÖLAR

### Sayfa

Tablo 1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sıklığı.....	12
Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler .....	39
Tablo 3. Konjenital Kalp Hastalığı Tipleri .....	40
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanı Anındaki Değerleri.....	41



## GRAFİKLER

### Sayfa

Grafik 1. Kontrol ve Hasta Gruplarının MPV Düzeylerinin Kıyaslaması..... 41



## ŞEKİLLER

### Sayfa

ŞEKİL1 .Kardiyak Gelişim .....	4
ŞEKİL 2. Fetal Dolaşım .....	9





## KISALTMALAR

<b>KKH</b>	: Konjenital Kalp Hastalıkları
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volum
<b>ASD</b>	: Atrial Septal Defekt
<b>VSD</b>	: Ventriküler Septal Defekt
<b>AD</b>	: Aort Darlığı
<b>AK</b>	: Aort Koarktasyonu
<b>BAT</b>	: Büyük Arter Transpozisyonu
<b>TPVDA</b>	: Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
<b>PD</b>	: Pulmoner Darlık
<b>IL</b>	: Interlökin
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>KML</b>	: Kronik Miyeloid Lösemi
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>ANP</b>	: Atrial Natriüretik Peptit
<b>MLC</b>	: Myozin Hafif Zincir
<b>OSAS</b>	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>OTH</b>	: Ortalama Trombosit Hacmi
<b>FT</b>	: Fallot Tetroljisi
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp yketmezliği
<b>RDS</b>	: Respiratuvar Ristress Sendromu
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>ITP</b>	: Immun Trombositopenik Purpura
<b>ATP</b>	: Adenozin Tri Fosfat

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim değerli hocalarım; başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. İbrahim Şilfeler olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında büyük emek veren, tecrübelerini benimle paylaşan ve manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Şilfeler'e,

Hocamdan daha ziyade abi gibi her konuda yanımda olan Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali Dorum'a

Çok çalışma fırsatımız olmayan Doç. Dr. Vefik Arıca, Doç. Dr. Cahide Yılmaz, Doç. Dr. Fatmagül Başarslan, Yrd. Doç. Dr. Tanju Çelik'e ,

Tezimin gerçekleşmesinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nuh Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Selda Arslan' a,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığımız, giderek kocaman bir aile olduğumuz, sevgili arkadaşlarım Dr. Ümmü Alakuş Sarı, Dr. Utku Özer, Dr Gökhan Demirkıran başta olmak üzere; tüm uzman doktor, asistan doktor, intern doktor ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli hemşirelerine,

Hayatımın her anında sevgi ve desteğini hep hissettiğim canım aileme ve asistanlığım boyunca bana hep destek olan hayat arkadaşım olacak nişanlım Dr. Ayşegül Kurt'a teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Konjenital kalp hastalarında ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi.**

Günümüzde üzerinde oldukça durulan bir laboratuvar parametresi olan ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik ettiği, akut koroner sendromlarda prognostik değer taşıdığı ve iskemik serebrovasküler olaylarda hastalık ciddiyetine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı; Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında 01 Ocak 2014- 30 Eylül 2015 tarihleri arasında tanı almış Konjenital Kalp Hastalıklarında ki OTH düzeyinin aynı özelliklere sahip kontrol grubundaki OTH düzeyi ile karşılaştırmaktır.

1 Ocak 2015-30 Eylül 2015 tarihleri arasında Konjenital Kalp Hastalarındaki MPV düzeyleri retrospektif olarak incelendi.

Konjenital kalp hastalığı tanısı almış 100 olgu çalışmamıza dahil edildi. Konjenital kalp hastalığı tesbit edilen hastaların yaş ortalaması  $6,4 \pm 5,6$  idi. Kontrol grubu olarak alınan 100 hastanın yaş ortalaması  $5,4 \pm 4,7$  idi. Konjenital kalp hastalığı olan hastaların % 52 (52) erkek ve % 48 (48) kız idi. Kontrol grubunun % 49(49)erkek ve %51(51) kız idi. Hasta grubunda OTH nin ortalama değeri  $8,4076 \pm 0,97010$ , kontrol grubunda ise  $6,8580 \pm 0,66987$  idi. İstatiksel olarak hasta grupta MPV ortalaması kontrol gruba göre çok ileri derecede anlamlı bir şekilde yüksek idi ( $p:0,0000001$ ).

Sonuç olarak, konjenital kalp hastalıklarının kronik stres ve hipoksiye maruziyete sekonder olarak ortalama trombosit hacminde artış saptanmıştır. Ancak bu konuda daha geniş vaka sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## **ABSTRACT**

### **Investigation of the mean platelet volume of congenital heart disease**

MPV is emphasized on nowadays, which is a laboratory parameter derived from platelet indices is associated with cardiovascular risk factors, has prognostic value in acute coronary syndromes and have been reported to have increased in parallel with the severity of the disease in ischemic cerebrovascular events. The aim of this study is to Mean Platelet Volume with the same characteristics of Congenital Heart Disease in comparison to the control group diagnosed between January 2014 and September 2015 at Department of Pediatric Cardiology in Mustafa Kemal University.

Mean Platelet Volume levels in Congenital Heart Disease between the 1 st of January 2014 to 30 th of September 2015 is evaluated retrospectively.

In our study, 100 patients who had been diagnosed with congenital heart disease were included and 100 control group. The mean age of patients was  $6,4 \pm 5,6$  and The mean age of control group was  $5,4 \pm 4,7$ . fifty two (52%) of patients with congenital heart disease were male and 48 (48%) were female. Forty nine (49%) of control group were male and 51 (51%) were female. The mean value of the MPV in the patient group  $8,4076 \pm 0,97010$  whereas  $6,8580 \pm 0,66987$  in control group. Mean value of MPV in patients was higher than the control groups highly significantly as statistical ( $p:0,0000001$ ).

As a result, an increase in mean platelet volume in congenital heart disease patients secondary to exposure of chronic stress and hypoxia has been identified. further studies which include large number cases are required in this issue.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) doğumda varolan fonksiyonel ya da yapısal kalp hastalıkları olarak tanımlanır (1). Tanısı doğumdan sonra konulsa da doğumda var olduğu düşünülen kalp hastalıkları bu tanımlamaya girer. KKH'larının görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 8 oranında olup ve prenatal kayıpların en sık nedenini oluşturduğu bilinmektedir.

Ekokardiyografi konjenital kalp hastalıklarının tanısında birinci seçenektir. Yenidoğan döneminde hemodinamik değişikliklerin tamamlanmamış olması nedeniyle fizik muayene ve yardımcı inceleme yöntemleriyle KKH tanısı koymak zordur. Bu sebeple konjenital kalp hastalığından şüphe edilen olgular mutlaka pediatrik kardiyoloji ile konsülte edilmeli ve ekokardiyografi yapılmalıdır. Birinci ve ikinci düzey merkezlerde pediatrik kardiyoloji konsültasyonu ve pediatrik ekokardiyografi yapılması her zaman mümkün değildir, bu nedenle detaylı fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının iyi değerlendirilmeli konjenital kalp hastalıklarına tanı konulmalı ve ileri merkezlere yönlendirilmelidirler. Son yıllarda hekimlerin bu farkındalığını artırmak yenidoğanlarda konjenital kalp hastalıklarını tanıma ve ciddiyetini belirlemede yardımcı laboratuvar tetkiklerinden yararlanılmaya başlanmıştır.

Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volüm-MPV) hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. MPV Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura, preeklampsi, hipoksi, stres, enfeksiyon, sepsise bağlı trombosit yıkımında meydana gelir. Azalmış MPV; hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret eder. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. (2)

Çalışmamızda KKH nedeniyle Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğinde Ocak 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında izlenmekte olan hipoksiye ve stres'e sekonder olarak yükseldiği düşünülen MPV düzeyinin Sosyal Pediatri de izlenmekte olan hasta olmayan gruptaki MPV düzeyi arasındaki farkı ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 NORMAL KALP EMBRİYOLOJİSİ

#### 2.1.1 Erken Kardiyak Morfogenezis

Kalp, dört odacıktan oluşan yapısına ulaşmadan önce fonksiyon görmeye başlayan ve hızla büyüyen embriyonun gereksinimlerini karşılayan ilk organdır. Kalbin gelişimi kompleks morfojenetik olayların ve hemodinamik güçlerin etkileşimi sonucudur. Üçüncü haftanın ortasına dek beslenme gereksinimi yalnızca difüzyonla sağlayan embriyo, bu haftadan sonra yeni bir sisteme ihtiyaç duyar ve bu dönemde insan embriyosunun damar sistemi belirir(3). Erken presomit embriyoda, ilk saptanabilen kardiyak prekürsörler embriyonun santral aksının her iki yanına yerleşmiş anjiogenetik hücre kümeleridir(4). Bu demetler gestasyonun 18. gününe kadar ikili kardiyak tüpler oluşturur. İkili tüpler 22. güne kadar primitif kalp tüpünü oluşturmak üzere embriyonun ventral yüzünün orta hattında birleşir. Primitif kalp tüpü içerisinde kraniyal bölgeler ventrikülleri, kaudal bölgeler de atriyumları oluştururlar. Bu arada epikardiyal hücreler ve nöral krestten köken alan premyokardiyal hücreler, kalp tüpünün olduğu bölgeye doğru göçlerine devam ederler.

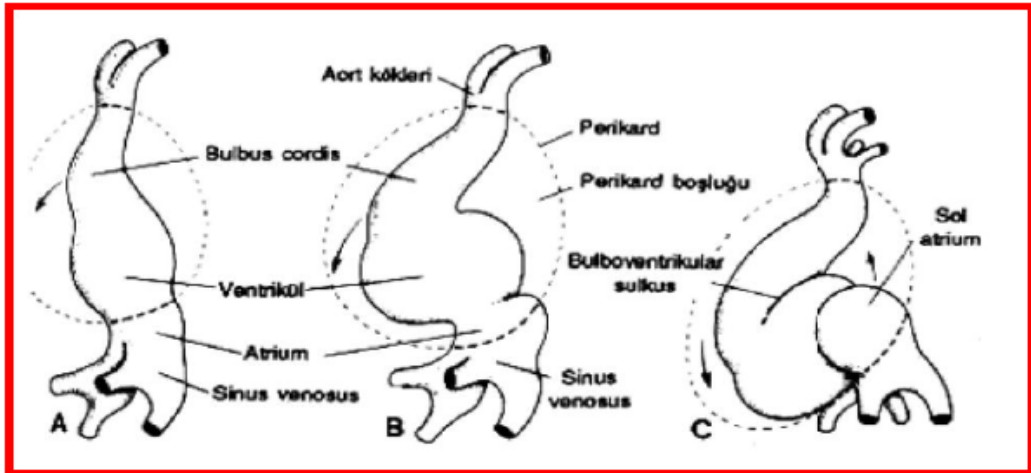
Kardiyak morfogenezin bu erken fazının regülasyonu kısmen, genellikle bir hücre tarafından eksprese edilen spesifik sinyal moleküllerinin ya da ligandların, genellikle bir başka hücre tarafından eksprese edilen spesifik reseptörlerle etkileşimi ile kontrol edilir. Pozisyonla ilgili bilgi, gelişmekte olan kardiyak mezoderme, spesifik nükleer reseptörlere bağlanan ve gen transkripsiyonunu düzenleyen, vitamin A izoformları olan retinoidlerce iletilmektedir. Epiteyal hücrelerin gelişmekte olan kalp tüpüne göçü, integrinler gibi hücre yüzey reseptörleri ile etkileşen fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerince yönetilmektedir. Bu ligandın önemine, retinoid benzeri ilaç olan izoretinoinin sebep olduğu kardiyak teratojenik etki spektrumu ile dikkat çekilmektedir.

Embriyonik kalp, 20-22. günlerde gelişmiş kalptekine benzer şekilde kasılmaya başlar. Primitif kalp tüpünde bulunan sinus venosus ve atriyum, sağ ve sol atriyuma; primitif ventrikül, sol ventriküle; bulbus kordis, sağ ventriküle ve trunkus arteriozus, aort-pulmoner artere denk gelmektedir.

### 2.1.2 Kardiyak kıvrılma

Yaklaşık 22-24. günlerde kardiyak tüp bilinmeyen biyomekanik etkiler nedeniyle ventrale ve sağa doğru hareket etmeye başlar(5) (Şekil 1). Looping gelecekte sol ventrikül devamlılığını sinus venosus (ileride sol ve sağ atriyum) yardımı ile sağlarken, sağ ventrikül sağa doğru yer değiştirir ve daha sonra aorta ve pulmoner arterin geliştiği trunkus arteriozus ile devam eder. Bu gelişim evreleri çift çıkışlı sağ ventrikül, çift çıkışlı sol ventrikül gibi oluşumları açıklayabilmektedir(4). Kardiyak kıvrılma embriyoda sağ-sol asimetrisinin görüldüğü ilk bulgudur. Bu dönemdeki defektler ciddi kardiyak malformasyonlara neden olmaktadır.

### ŞEKİL 1. Kardiyak gelişim



### 2.1.3 Kardiyak septasyon (Kardiyak bölünme)

Kıvrılma tamamlandığında kalbin dıştan görünüşü matür bir kalbin dış görünüşüne benzerdir; içte ise yapı, artık primitif odacıkların görünümüne neden olan çeşitli çıkıntılar içermekle birlikte, tek bir tüpü andırır. Ortak atriyum primitif ventriküle (sol ventrikül) atriyovenriküler kanal yolu ile primitif ventrikül ise bulbus



kordise (sağ ventrikül) bulbo ventriküler foramen yolu ile bağlanır. Bulbus kordisin distal parçası trunkus arteriozusa çıkım segmenti (konus) sayesinde bağlanır(4).

Kalp tüpü artık myokardiyum tarafından salgılanan asellüler bir matriks olan kardiyak jöle ile ayrılan çeşitli myokardiyum tabakaları ve tek bir endokardiyum tabakasından oluşmaktadır(4). Kardiyak septasyon 26. günde endokardiyal yastık, atriyoventriküler ve konotrunkal bileşmeler tarafından oluşturulur(5). Kardiyak jel tomurcuklanması ile oluşan yastıkçıklar aynı zamanda primitif kalp kapaklarının fonksiyonları üzerinde de etkilidir. Atriyoventriküler kapak dokusunun çoğu, ventriküler duvarlarının aşınmasını kapsayan bir olayla ventriküler miyokardiyumundan elde edilir. Bu oluşum asimmetrik olduğundan triküspit kapak anulusu mitral kapak anulusuna göre daha apikal yerleşimlidir. Bu iki kapağın fiziksel olarak ayrılması atriyoventriküler septumu oluşturur. Septasyonun hiç oluşmaması atriyoventriküler kapak defektlerinin oluşmasına neden olur. Eğer aşınma olayı tamamlanmazsa, atriyoventriküler kapakların biri ventrikül miyokardiyumundan normal olarak ayrılmayabilir ki bu da Ebstein anomalisinin muhtemel nedenidir.

Atriyumların ayrılması yaklaşık olarak 30. günde, septum primumun aşağıya endokardiyal yastıklara doğru büyümesi ile başlar. Kalan delik ostium primumdur. Daha sonra endokardiyal yastıklar birleşirler ve tamamlanan septum primum ile birlikte atriyoventriküler kanalı sağ ve sol segmentlere bölerler. Septum primumun posterior bölgesi açılarak ostium sekundum oluşur. Böylece fetal venöz dönüş önce sağ atriya oradan da sol atriya geçer. Septum primum üzerine flap çevrilir ve foramen ovale oluşur. Bunun sonucu olarak vena kava inferior akımının foramen ovale yoluyla sol ventriküle doğru yönlendirilmesi sağlanmış olur(4).

Ventrikül bölünmesi yaklaşık 25. günde endokardiyumun primitif ventrikül ve bulbus kordise doğru tomurcuklanması ile oluşur. Ventriküler septal defekt (VSD), gelişmekte olan interventriküler septumun herhangi bir bölgesinde oluşabilir (2,4). Konotrunkal septum çıkış bölgesi atriyoventriküler yastıklarına benzer şekilde kardiyak jelden oluşmuştur. Kardiyak jel füzyona uğrayarak spiral septum oluşur. Bu sayede ileride pulmoner arter ön taraftan sağ ventriküle, aorta ise sol ve arkadan sol ventriküle bağlanır. Bu gelişim sırasındaki bozukluklardan dolayı

konotrunkal ve aort ark anomalileri (trunkus arteriyozus, fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, çift çıkışlı sağ ventrikül ve kesintili arkus aorta) oluşur.

#### **2.1.4 Arkus Aorta Gelişimi**

Aortik ark, baş ve boyun damarları, proksimal pulmoner arterler ve duktus arteriyozus; aortik kese, arteriyel arklar ve dorsal aortadan gelişirler. Kalp tüpü oluştuğunda distal çıkış bölgesi sağ ve sol birinci aortik ark olarak ikiye bölünür ve çift dorsal aorta ile birleşir. Dorsal aorta daha sonra desenden aortayı oluşturmak için füzyona uğrar. Proksimal aorta aortik kapaktan sol karotid artere kadar aortik keseden oluşur. Bir ve ikinci arklar 22. günde büyük oranda geriler. Üçüncü ark innominate arter, ana ve internal karotid arterlerin oluşumunda yer alır. Dördüncü sağ aortik ark innominate ve sağ subklaviyan arteri oluştururken sol dördüncü aortik ark sol karotid arter ve duktus arteriosus arasındaki aortik arkın oluşmasını sağlar. Beşinci ark, tamamlanmış dolaşımda majör yapılar içinde bulunmaz. Altıncı sağ aortik ark daha çok distal pulmoner artere bağlanarak proksimal sağ pulmoner arteri oluşturur. Altıncı sol aortik ark, duktus arteriozusu oluşturur. Aortik arkın oluşumu sırasındaki gelişim bozuklukları sonucu sağ aortik ark, çift çıkışlı sağ ventrikül ve vasküler halka gibi anomaliler meydana gelebilir.

#### **2.1.5 Kardiyak diferansiyasyon (Kardiyak farklılaşma)**

Erken embriyonun totipotansiyel hücrelerinin spesifik hücre dizilerine bağlı duruma geldiği olay diferansiyasyon olarak adlandırılır. Prekardiyak mezodermal hücreler, kalbe spesifik kontraktıl elemanların, düzenleyici proteinlerin, reseptörlerin ve iyon kanallarının katkısı ile matür kardiyak kas hücrelerine farklılaşırlar. Kontraktıl protein myozinin ekspresyonu bilateral kalp primordialarının kaynaşmasından önce, kardiyak gelişimin erken bir evresinde meydana gelir. İndüksiyon olarak bilinen erken mezodermal hücrelerdeki diferansiyasyon, anterior endodermden gelen sinyaller aracılığıyla düzenlenir. Varsayılan çeşitli erken sinyal molekülleri fibroblast büyüme faktörü, aktivin ve insülinidir.

Gelişimsel olaylar odacığa spesifiktir. Gelişimin erken safhasında, ventriküler myositler atriyal natriüretik peptid (ANP) ve myozin hafif zinciri (MLC) gibi çeşitli proteinlerin hem ventriküler, hem de atriyal izoformlarını eksprese ederler. Bu proteinlerdeki yapısal bozukluk o odacıkta spşifik lezyona neden olabilir (4).

## **2.2 FETAL VE NEONATAL DOLAŞIM**

### **2.2.1 Fetal Dolaşım**

Fetal dolaşım erişkin dolaşımından farklıdır. Fetusta sağ ve sol dolaşım lar erişkinlerde olduğu gibi seri paralel değildir. Bu iki dolaşım arasında ‘duktus venozus, duktus arteriozus, foramen ovale’ gibi bağlantılar vardır.

Fetusta gaz alışverişinin yapıldığı yer akciğerler değil plasentadır. Akciğerler çalışmadığı için pulmoner vasküler direnç yüksektir, buna karşılık plasentanın direnci düşüktür. Placenta gaz değişiminin yanı sıra besin alışverişinin yapıldığı, fetusta biriken atık maddelerin temizlendiği ve fetus için gerekli bazı hormonların sentez edildiği çok fonksiyonlu bir organdır. Placenta sayesinde fetus ve anne dolaşımı gibi iki farklı dolaşım birbirine karışmaksızın fonksiyonlarını sürdürür(6).

Fetustan kan, iki umblikal arter yoluyla plasentaya gelir, kapiller yatağa yayılır, aynı şekilde tek umblikal ven yoluyla fetusa döner. Placentadan tek umblikal venle gelen oksijeni yüksek kanın bir kısmı karaciğeri perfüze ettikten sonra hepatik venlerle inferior vena kavaya dökülür. Umblikal venöz kanın % 40-60’ ı duktus venozus yoluyla karaciğer uğramadan inferior vena kavaya dökülür. Burada vücudun alt kısmından gelen venöz kanla karışır (Şekil 2).

İnferior vena kava kanının yarıdan fazlası foramen ovale yoluyla sol atrium ve sol ventriküle, geri kalanı süperior vena kava ve koroner sinüsten gelen oksijeni düşük kanla birleşerek triküspit kapak yoluyla sağ ventrikül ve pulmoner artere gider (Şekil 2).

Akciğerlerin vasküler direnci yüksek olduğu için pulmoner artere gelen kanın %10 gibi çok az miktarı sağ ve sol akciğerlere gider ve pulmoner venlerle sol atriyuma gelir. Pulmoner arter kanının büyük kısmı ise duktus arteriozus yoluyla

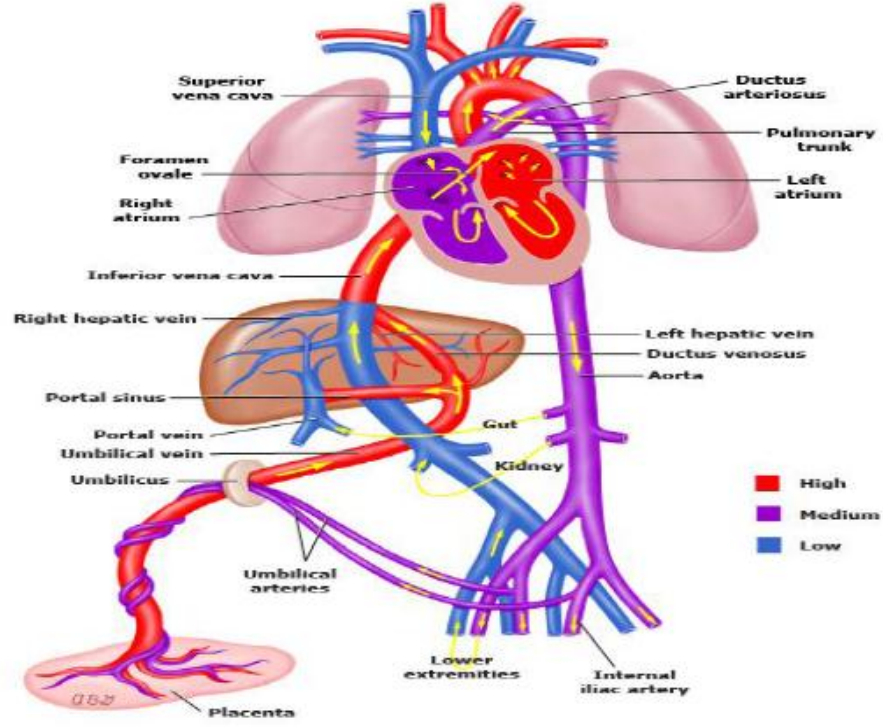
inen aortaya geçer ve inen aortada sol ventrikül tarafından arkus ve isthmus yoluyla inen aortaya iletilen kanla birleşir. Vücudun alt bölümünü perfüze eder. Sağ ve sol iliak arterlere bağlanan iki umblikal arter yoluyla düşük dirençli plasentaya döner. Burada artık maddeleri, karbondioksiti bırakarak fetüs için gerekli besin maddelerini, oksijeni ve bazı hormonları alıp umblikal venle fetusa döner.

Foramen ovale flebi septum primumdan oluşan bir yapı olup sağ atriyumdan sol atriyauma geçişine imkân tanır. Foramen ovale flebinin bu özelliği ve atriyal septum kenarındaki crista dividens gibi anatomik yapı sayesinde inferior vena cavadan gelen oksijeni yüksek kan doğrudan sol atriyum ve sol ventriküle yönlendirilmiş olur. Foramen ovale yoluyla inferior vena cavadan sol ventriküle gelen oksijeni yüksek kan çıkan aortaya, beyine ve koronerler yoluyla miyokarda ve üst ekstremitelere gönderilir. Çok azı aortic isthmus yoluyla inen aortaya gider. Aortik isthmus sol subklavian arterle duktus arteriosus arasındaki kısımdır.

Umblikal ven kanın saturasyonu %80-85,parsiyel oksijen basıncı 30 mmHg'dır ve fetüste saturasyonu en yüksek kandır. Umblikal venin parsiyel oksijen basıncı anneden düşük olmakla birlikte saturasyonu anneden yüksektir. Bunun nedeni, fetüs hemoglobininin yüksek oluşu ve fetal hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesinin yüksek oluşudur.

Oksijen saturasyonu süperior vena kavada en düşüktür ve %40 civarındadır. Inferior vena kava saturasyon %70,pulmoner arter ve sağ ventrikül %55,sol ventrikül ve çıkan aorta %65,inen aorta %60 civarındadır (3). İntrauterin hayattaki sağ ve sol sistemler arasındaki duktus venozus, duktus arteriosus ve foramen ovale gibi bağlantılar sayesinde oksijeni yüksek umblikal ven kanının %50-60'ı beyine ve myokard gibi hayati organlara gönderilirken beyinden, koronerlerden ve vücudun alt kısmından gelen oksijeni düşük kan inen aortaya, oradanda oksijenlenmek üzere plasentaya gönderilmiş olur.

Şekil 2. Fetal dolaşım



Fetusta sağ ve sol ventrikül dolaşımını paralel olduğu için kardiyak atım hacmi her iki ventrikülün atım hacimlerinin toplamı olarak ifade edilir. Hamilelik boyunca fetüsün kalp atım hacmi erişkinlere göre oldukça yüksektir. Ventriküllerin atım hacimlerinin miktarı karşılaştıkları dirençle yani önyükle ilgilidir. İntrauterin hayatta sağ ventrikül geniş duktus arteriozus yoluyla düşük dirençli plasentaya ve yüksek dirençli akciğerlere karşı çalışırken sol ventrikül plasentaya göre direnci daha yüksek beyine, üst ekstremitelere, aortik isthmusa karşı çalışır. Bu nedenle sağ ventrikülün atım hacmi sol ventriküle göre daha yüksektir.

Fetüste her iki ventrikülün basınçları eşittir ve gebelik boyunca artış göstererek gebeliğin sonlarına doğru 60 mmHg'ya ulaşır. Pulmoner arter basıncı aorta göre biraz daha yüksektir. Sağ ventrikül volümünün daha yüksek olması ve özellikle üçüncü trimesterdeki duktus arteriozus çapının daha küçük olmasının yarattığı basınç farkı sorumlu tutulmaktadır (3).

Doğumda, akciğerlerin mekanik genişlemesi ve arteriyel Po<sub>2</sub>'deki bir artış pulmoner vasküler dirençte hızlı bir düşüş ile sonuçlanır. Bununla birlikte, düşük dirençli plasental dolaşımın uzaklaştırılması, sistemik vasküler dirençte bir artışa neden olur. Sağ ventrikül debisi artık bütünüyle pulmoner dolaşıma akar ve pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirençten daha düşük olduğundan, duktus arteriozusta şant tersine dönerek soldan sağa hale gelir. Birkaç gün süresince yüksek arteriyel Po<sub>2</sub> duktus arteriozusu konstriksiyona uğratar ve bunun sonunda ligamentum arteriosum haline gelerek kapanır. Sol atriyuma dönen artmış pulmoner kan akım hacmi, foramen ovaleyi fonksiyonel olarak kapatacak derecede sol atriyum volumu ve basıncını artırır, ancak atriyumlar arasındaki septal yapılar anatomik olarak açık kalabilir.

Plasentanın dolaşımdan uzaklaştırılması ayrıca duktus venozusun kapanmasına yol açar. Sol ventrikül bu durumda yüksek dirençli sistemik dolaşıma kenetlenir ve duvar kalınlığı ve kütlesi artmaya başlar. Bunun tersi olarak sağ ventrikül artık düşük dirençli pulmoner dolaşıma kenetlenir ve duvar kalınlığı ve kütlesi hafifçe azalır. Fetusta kanı beyne ve gövdenin üst kısmına pompalayan sol ventrikül artık tüm sistemik kardiyak debiyi sağlamak zorundadır ki buda debide neredeyse %200 lük bir artış demektir. Sol ventrikülün performansındaki bu belirgin artış, dolaşımdaki katekolaminlerin ve bunların etkilerine aracılık eden myokardiyal reseptörlerin düzeyinde bir artışı kapsayan hormonal ve metabolik sinyal bileşimi ile gerçekleştirilir. Bu dramatik fizyolojik değişikliklerin üzerine konjenital yapısal kardiyak defektler süperpoze olduğu zaman, sıklıkla bu sorunsuz transizyonu engellerler ve yenidoğan miyokardiyumundaki yükü belirgin olarak artırır. Ek olarak duktus arteriozus ve foramen ovale doğumda tamamen kapanamamalarından dolayı, belirli konjenital kardiyak lezyonlarda açık kalabilirler. Bu fetal yolakların açıklığı hem kanın bir konjenital defekti (örneğin pulmoner atrezide bir patent ductus veya büyük damar transpozisyonunda foramen ovale) bypass etmesi için hayat kurtarıcı yolak sağlar, hem de dolaşıma ek bir stres sunar (prematüre bir bebekte patent ductus arteriozus, pulmoner hipertansiyonlu bebekte sağdan sola şant için yolak). Terapötik ajanlar hem bu fetal yolakları sürdürebilir (örneğin prostglandin E1), hem de kapanmalarını hızlandırabilirler (indometazin)(7).

### 2.2.2 Neonatal Dolaşım

Doğumu izleyen ilk değişiklik, plasentada kan akımının kesilmesidir. Bu da doğumla sistemik dolaşımında direncin iki katına çıkmasına, aorta, sol ventrikül ve sol atriyum basıncının artmasına neden olur. İkinci olarak, akciğerlerin genişlemesi sonucu, pulmoner vasküler direnç çok azalır. Pulmoner vasküler direncin yüksek düzeyden, düşük erişkin düzeyine inmesi ilk 2-3 gün içerisinde olur (7). Solunumun başlaması ile hipoksi ortadan kalkar ve vazodilatasyon gelişir. Bu da pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncını azaltır. Sol atriyumdaki basınç artışı, sağ atriyumdaki basınç azalması sonucunda kan fetal hayattakinin zıt yönünde sol atriyumdan sağ atriyuma akar. Bunun sonucu olarak foramen ovalenin üzerine flep tarzındaki kapakçık kapanır ve buradan geçiş engellenmiş olur. Normal bir bebekte doğumdan sonra birkaç saat ile birkaç gün arasında değişen bir sürede duktus arteriosus açık kalır. Genelde 10-15. saatte fizyolojik kapanma, 1-8. günlerde fonksiyonel kapanma, 1-4 ay içinde anatomik kapanma gerçekleşir. Bu kapanmanın mekanizmaları tam bilinmese de doğumdan sonra oksijen basıncındaki yükselmenin doğrudan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Duktus arteriozusun kapanmasında etkin olan bir diğer faktör de doğumla birlikte prostaglandin E, prostasiklin gibi vazodilatatör etkili maddelerin dolaşımdan çekilmesidir. Plasenta önemli bir prostaglandin yapım organıdır; devre dışı kalması ile üretimi önemli ölçüde azalır. Bunun yanı sıra prostaglandin metabolizmasında çok önemli bir organ olan akciğerlerin dolaşıma katılması ile dolaşımdan temizlenmeleri hızlanır(7).

Yenidoğan ile daha büyük bebeklerin kan dolaşımı arasında belirgin farklar vardır(1). Foramen ovale sağdan sola şanta izin verir, aşırı artmış sol atriyum basıncında sol sağ şant olabilir ancak seyrek; (2) kardiyopulmoner hastalık varlığında, ciddi pulmoner hipertansiyon durumunda duktus arteriozusun devamlı açık olması soldan sağa, sağdan sola ya da iki yönlü şanta neden olabilir; (3) neonatal pulmoner damar yapısı hipoksemi, hiperkapni ve asidoza yanıt olarak daha şiddetli konstriksiyon yapabilir; (4) neonatal sol ve sağ ventriküllerin duvar kalınlığı ve kas kütlesi hemen hemen eşittir ve (5) yenidoğan bebeklerde istirahatde göreceli olarak daha yüksek oksijen tüketimi söz konusudur bu yüksek olan kardiyak debi ile ilişkilidir. Yenidoğanda mevcut olan yüksek fetal hemoglobin düzeyi oksijenin

dokulara iletilmesini engelleyebilir, bu durumda oksijenin yeterli dağılımı için artmış kardiyak debiye ihtiyaç vardır.

## 2.3 KONJENİTAL KALP HASTALIĞI

### 2.3.1 Prevelans

Konjenital kalp hastalığı 1000 canlı doğumda 8 oranında ortaya çıkar. Sıklık ölü doğumlarda %3-4, abortuslarda %10-25'dir. Prematüre bebeklerde daha yüksektir. Bu sıklığın içine mitral valv prolapsusu, prematüre olan bebeklerin PDA'sı ve biküspid aortik kapağı girmektedir. Konjenital kalp hastalıkları bir yaş altındaki bebeklerde tanı koyma zorlukları klinik seyir ve prognoz açısından özellik gösterir. Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanların %40-50'sinde birinci haftaya kadar ve kalan grubun %50-60'ında birinci aya kadar tanı konulduğu görülmektedir (8). Bazı KKH olgularının %2-3 nün bir yaşında semptomatik olduğu görülmektedir (9). Son yıllarda düzeltici cerrahinin ilerlemesiyle erişkin çağa kadar canlı kalan konjenital kalp hastalıklı çocukların sayısı dramatik olarak artmıştır. Bu ilerlemelere rağmen, konjenital kalp hastalığı önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Tablo 1 de konjenital kalp hastalıklarının sıklığı gösterilmektedir.

**Tablo 1 Konjenital Kalp Hastalıklarının Sıklığı**

LEZYON TİPİ	%	LEZYON TİPİ	%
VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT	25-30	HİPOPLASTİK SOL KALP	1-3
ATRİAL SEPTAL DEFEKT	6-8	TRUNKUS ARTERİOZUS	1-2
PATENT DUKTUS ARTERİOZUS	6-8	TAPVD	1-2
AORT KOARKTASYONU	5-7	TRİKÜSPİT ATREZİSİ	1-2
FALLOT TETRALOJİSİ	5-7	TEK VENTRİKÜL	1-2
PULMONER STENOZU	5-7	ÇİFT ÇIKIŞLI SAĞ VENTRİKÜL	1-2
AORT STENOZU	4-7	DİĞERLERİ	5-10
BÜYÜK ARTER TRANSPOZİSYONU	3-5		

Güven ve Ark. Tarafından yapılan bir çalışmada prematür ve matür yenidoğan bebeklere yapılan ekokardiyografik inceleme neticesinde konjenital kalp hastalığı sıklığı % 4,9 olarak bulunmuştur (10). Bu çalışmada konjenital kalp hastalığı saptanan olgular kalp-damar sistemi dışı nedenlerle hastaneye yatırılabilirliğinden, yenidoğan döneminde kalp hastalıkları yönünden



değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. En sık saptanan asiyanotik konjenital kalp hastalığı atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) iken, siyanotik hastalıklar arasında en sık büyük arterlerin transpozisyonu ve Fallot tetralojisi bulunmuştur.

Karabıyık ve Ark. nın yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalığı sıklığı % 0,5 saptanmıştır. Bu çalışmada ise en sık saptanan konjenital kalp hastalıkları sırasıyla VSD (% 30,2), PDA (% 27,1), ASD (% 14,6), PS (% 13,5) ve Fallot tetralojisi (% 8,3) olarak belirlenmiştir (11).

Konjenital kalp hastalıklarının sıklığı ırka bağlı değişiklik gösterir. KKH dağılımı içinde cinsiyet ile bazı hastalık tipleri arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Büyük arter transpozisyonları ve sol kalp obstrüktif lezyonlar erkek çocuklarında biraz daha sık görülürken, ASD, VSD, PDA ve pulmoner stenoz kızlarda daha sıktır. Tüm kalp anomalilerinin doğumsal sıklığı, önemli ve ciddi kalp anomalileri özellikle siyanotik ve kompleks grup erkeklerde daha fazla raporlanmıştır (12).

### **2.3.2 Etiyoloji**

Konjenital kalp hastalıklarının bilinen nedenleri arasında kromozomal anomaliler, tek gen hastalıkları, maternal teratojen maruziyeti bulunmaktadır. Sadece %15'inde altta yatan bir neden gösterilebilmiştir. KKH'larının %85'inin etyolojisinde multifaktöriyel etkiler söz konusudur (13).

**2.3.2.1 Kromozomal Anomaliler:** Kromozomal anomaliler kompleks lezyonlarının bir parçası olarak konjenital kalp hastalıklarına sebep olurlar.

Down sendromu (trizomi 21): %50 oranında endokardiyal yastık defekti (EYD), VSD, izole sekundum ASD, PDA, Fallot tetralojisi (FT) gibi konjenital kalp hastalıkları görülebilmektedir (14).

Di George sendromu (22q11 mikrolelesyonu): Kromozom 22q11.2'de görülen mikrolelesyon sonucu gelişen sendromun prevalansı 1/4000 olarak bildirilmiştir (14). Hastalığın klasik triadı timus aplazisi, konontrunkal anomaliler, ve hipokalsemidir. Ayrıca trakeomalazi, bronkomalazi, tiroid agenezisi, özafagus

atrezisi, gastroözafageal reflü, koanal atrezi, yarık damak-dudak sendroma eşlik edebilir. Hastalarda timüs aplazik olduğu için T hücre fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı hücrel immün yetmezlik görülmektedir (15).

Patau sendromu (trizomi 13): Kardiyovasküler malformasyonlar genellikle VSD, ASD, PDA, aort koarktasyonu, biküspit aortik kapak ya da pulmoner kapak hastalıklarından oluşmakla birlikte hastaların %90'ı yaşamın ilk yılında yaşamını yitirir (14).

Turner sendromu (45,X) Kısa boy, ayırık meme ucu, düşük kulak, yele boyun gibi fenotipik özellikleri olan hastalarda gonadal disfonksiyon ve buna bağlı amenore görülmektedir. Turner sendromlu olguların yaklaşık %20-30'unda aortik kapak hastalıkları görülürken, aort koarktasyonu görülme oranı %3'dür. ( 16).

**2.3.2.2 Tek Gen Defektleri:** Tek gen hastalıkları da bir sendromun parçası olarak konjenital kalp hastalıklarına neden olabilmektedirler.

Marfan sendromu: Fibrillin 1 proteinini kodlayan gen olan FBN1 gen mutasyonu sonucu oluşmaktadır. İskelet sistemi anomalileri, lens dislokasyonu görülmekle birlikte, ölümcül komplikasyonu aort anevrizması ve diseksiyonudur (17).

Holt- Oram sendrom: Transkripsiyon faktörü olan TBX5 mutasyonu sonucu görülen sendromda ASD, VSD ve iletim defektleri ile birlikte, üst ekstremité anomalileri görülmektedir.

Alagille sendromu: Safra yollarında yetersizlik ile birlikte kardiyovasküler malformasyonların oluşması ile sonuçlanmaktadır. Kardiyak malformasyonlardan en sık periferik ve valvuler pulmoner darlık ve Fallot tetralojisi görülmektedir (18).

Noonan sendromu: Kısa boy, pektus ekskavatum, yele boyun ile karakterize bu sendromda, pulmoner darlık, ASD ve hipertrofik kardiyomiopati görülebilmektedir (19).

### 2.3.2.3 Çevresel ve Maternal Faktörler:

Kalp ve vasküler sistem oluşumu intrauterin dönemde gestasyon süresinin ortalarında tamamlanır. Gebeliğin ilk ayları kardiyovasküler malformasyonlar açısından kritiktir. Annenin gebelikte kullandığı busulfan, lityum, retinoidler, talidomid trimetoprim ve valproik asit gibi ilaçlar kardiyovasküler sistem için teratojeniktir (20). Bu nedenle prekonsepsiyonlar döneminde bir ay, postkonsepsiyonel dönemde ise iki ay süreyle annelere folik asit desteği verilmesi önerilmektedir. A-vitamini içeren ilaçların fetüste kardiyak dokunun hiç oluşmamasından VSD, FT ve büyük arter transpozisyonuna (BAT) kadar uzanan farklı etkileri bulunabileceği gösterilmiştir (21). Annenin özellikle ilk trimestırda alkol kullanımı fetal alkol sendromuna yol açar ve başta ASD olmak üzere VSD, pulmoner darlık ve büyük arter transpozisyonuna neden olabilir (21). Gebelikte sigara kullanımı da hipoksi ve nikotin maruziyeti sonucu miyosit hasarına neden olmaktadır. Annenin pasif içiciliğinin de aktif sigara içiciliği kadar kardiyovasküler malformasyon açısından ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (22).

İlk trimestırda annenin geçirdiği ateşli hastalıklar ile kardiyak malformasyonlar arasında ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Annede HIV-1 pozitifliğinin bulunması durumunda fetüste anormal kalp gelişiminin olduğu, bu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (23). İlk trimestırda geçirilen rubella enfeksiyonu, konjenital rubella sendromu ile ilişkilidir. Bu sendromda işitme kaybı ve görme bozukluklarına ek olarak, başta PDA olmak üzere çeşitli KKH'ları görülebilmektedir (24).

### Tanım ve Sınıflama

KKH'ları sıklığı 1000 canlı doğumda yaklaşık 5 ile 8 arasındadır (25,26). Türkiye'de yılda yaklaşık 10.000-12.000 çocuk kalp hastalığı ile doğmaktadır. Bunların çoğu kendiliğinden kapanan veya klinik öneme sahip olmayan defektlerdir. Yılda yaklaşık 3.500-4.000 çocuk kalp ameliyatı olmak ve girişimsel tedaviler görmek zorundadır. Bu hastaların %50'si yeterli tedavileri görmedikleri takdirde 1 yaşına gelmeden kaybedilmektedir.

Çok ağır kalp hastalığına sahip çocuklar intrauterin 20. Haftadan önce abortus ile sonuçlanmakta ya da geç düşük olarak sonuçlanmaktadır. KKH'larının çoğu fetüs için önemli hemodinamik sorun yaratmazlar. Fakat doğumdan sonra bebekte oluşan olağan hemodinamik değişiklikler (foramen ovale ve duktus arteriyozusun kapanması) var olan anomalinin klinik olarak belirgin hale gelmesine neden olmaktadır (27). KKH'larının çoğunun nedeni bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Olguların %13'ünde kromozomal anomaliler, %3'ünde ise tek gen anomalisi mevcuttur. Olguların %2-4'ünde çevresel faktörler, annenin hastalıkları ve teratojenik ajanlar sorumlu tutulmuştur. Etyolojik ajanları özetlersek, ailesel faktörler, çevresel faktörler, kromozomal anomaliler, enfeksiyon ajanları (özellikle rubella virüs), insülin kullanan diyabetik anneler, röntgen ışınları bu anomali oranını arttırmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise akraba evliliği önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (28). Doğum öncesi 16-22. haftadan sonra fetal ekokardiyografi yapılarak kalp bozuklukları anne karnında teşhis edilebilmektedir.

KKH'ları yenidoğan döneminde ağız içi, dudak ve tırnaklarda olan morarma ve morarmanın çocuk ağlarken artıyor olması, çocuğun anne sütü veya mama alırken yorulması, sık nefes alıp vermesi, nefes alıp verirken göğüs kafesinde çökmeler, çekilmeler olması, beslenirken özellikle başta olmak üzere vücudunda terleme artışı olması, kilo alımının yeterli beslenmeye rağmen ilk 6 ayda aylık 600 gr, ikinci altı aylık dönemde aylık 300-600 gr'ın altında olması veya akranlarına göre kilo alımının yetersizliği, kalbinin hızlı, çok yavaş veya düzensiz olarak atması, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu geçirmesi sayılabilir. Büyük çocuklarda ise çocuğun akranlarına göre daha çabuk yorulması, nefes sayısında artma, bacaklarında ve yüzde ödem, bacaklara kramp girmesi, kan basıncının yüksek olması, ya da herhangi bir yakınma bulunmaksızın olağan muayene sırasında kalbinde üfürüm tespit edilmesi şeklinde gözlemlenebilir (29).

KKH'ları asiyanotik ve siyanotik kalp hastalıkları olarak iki gruba ayrılır. Sağdan sola şanlı kalp hastalıklarında genelde siyanoz ile seyrederken, soldan sağa şanlı kalp hastalıklarında ise artmış pulmoner kan akımı, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişme riski mevcuttur (30). Siyanoz yenidoğan

döneminde KKH önemli bir başvuru sebebidir. Siyanoz; redükte hemoglobinin düzeyinin 5 gr/dl'ye ulaştığında deri ve müköz membranlarda görülen mavimsi-mor renk değişikliğidir. Arteriyal kanın oksijenlenmesinde sorun varsa 'santral siyanoz', arteriyal oksijen saturasyonu normal olup azalmış kan akımından kaynaklanıyorsa 'periferik siyanoz' denir. Siyanotik KKH'larında oksijenlenmeyi sağlayan alveoler ünitelere kanın geçişinde sorun vardır. Siyanoz, fizik muayene bulgularının yanı sıra arteriyal kan gazı analizindeki oksijen saturasyonu ölçümü ile de tespit edilebilir.

### **2.3.3 Asiyantik Konjenital Kalp Hastalıkları**

#### **2.3.3.1 Ventriküler Septal Defekt**

Ventriküler septal defekt (VSD) en sık görülen konjenital kalp anomalisidir. Prevalansı 1000 canlı doğumda 2,5'tir (31). Ventriküler septum membranöz ve müküler septum olmak üzere iki kısımdan oluşur. Membranöz septum çeşitli miktarlarda müküler dokuları da kapsar. Bu defektlerin yaklaşık %80'i perimembranözdür.

Perimembranöz ve müküler VSD'ler, yine sağ ventrikülde açıldıkları yöne göre inlet, outlet ve trabeküler alt grupları vardır. Patofizyolojik olarak sol-sağ şanta bağlı meydana gelen pulmoner akımın artması zamanla pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Pulmoner arter rezistansı sistemik basıncı geçtiği zamanda Eisenmenger sendromu meydana gelmektedir. Klinik tablo olarak VSD'nin büyüklüğü ve sol-sağ şant miktarına göre hastalar semptomsuz olabildiği gibi, semptomatik bir tabloyla hatta kalp yetmezliğiyle karşımıza gelebilirler.

Semptomatik hastalarda; dispne, çabuk yorulma, tekrarlayıcı pulmoner enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, hemoptizi, gelişme geriliği görülür (27).

Fizik muayenede şiddetli pansistolik üfürüm maksimal olarak 3-4. sol parasternal aralıkta işitilir. İkinci sesin pulmoner komponentinde sertleşme (mezokardiyak odakta) ve tril de tespit edilebilir. Akciğer grafisinde biventriküler büyüme, sol atriyal dilatasyon, pulmoner konjesyon, kardiyomegali EKG'de sol atriyal dilatasyon, sol ventriküler veya biventriküler hipertrofi görülür. Tanı ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyonla konulur (27).

KKY'liğin tedavisinde digoksin ve diüretikler kullanılır. Enfektif endokardit profilaksisi önerilmelidir. Büyüme geriliği ve KKY medikal tedaviyle düzelmeyorsa ilk 6 ay içinde opere edilmelidir. Medikal tedaviye cevap verenlerde cerrahi ertelenebilir. 1 yaşından sonra Qp/Qs 2:1 veya üzerinde ise opere edilmelidir. Seçilmiş olgular septal okluderle kapatılabilir.

### **2.3.3.2. Atrial Septal Defekt**

Atrial septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyumlar arasındaki septumun tam olarak kapanmaması ile karakterize, doğumsal kalp hastalığıdır. Sekundum ASD, primum ASD, sinüs venozus tipi ASD, patent foramen ovale, koroner sinüs tipi ASD şeklinde olabilir (32). İnfant ve çocuklarda genellikle ASD asemptomatiktir. Sekundum ASD'ler kadınlarda daha sıktır.

Oskültasyonla üç önemli özelliği vardır;

- 1) Tipik genişlemiş ve sabit çiftleşmiş ikinci kalp sesi
- 2) İkinci sol interkostal aralıkta işitilen yumuşak sistolik bir üfürüm
- 3) Sol alt sternal kenarda işitilen erken middiyastolik üfürüm.

Akciğer grafisinde; sağ atriyum ve ventrikülde genişleme, pulmoner arter dallarında artış, EKG'de sağ aks sapması, sağ ventrikül hipertrofisi, atrial fibrillasyon ve atrial flutter görülebilir. Primum tipi ASD'de sol aks deviasyonu sıktır. Ekokardiyografi ile tanı konur. Kateterizasyon ise daha çok tanının doğrulanması içindir. Kan örneklerinde oksijenizasyon, sol sağ şant oranı hesaplanır.

Tedavi: Cerrahi tamir, komplikasyonların daha geç görülmesi nedeniyle ilkökul çağına kadar uzatılabilir. Defekt primer veya bir yama ile kapatılır. Günümüzde sekundum tip ASD'lerde yaygın olarak septal okluderle defekt kapatılmaktadır.

### **2.3.3.3. Patent Duktus Arteriyozus**

Patent duktus arteriyozus (PDA); tüm kalp hastalıkları içinde %6-8 oranındadır. Diğer konjenital patolojilerle beraber olabileceği gibi, rubella enfeksiyonu sonucu veya prematürite nedeniyle gelişebilir.

Prematür infantlarda solunumsal problemlere ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) neden olabilir. Taşikardi, egzersiz dispnesi ve solunum yolları enfeksiyonu sık görülür. Duktusun çapına ve şant miktarına göre pulmoner vasküler hastalık gelişebilir. Oskültasyonla klasik devamlı üfürüm duyulur. Akciğer grafisi genişlemiş pulmoner vasküler yapıları ortaya koyar. EKG'de sol ventriküler veya biventriküler hipertrofi görülür. Ekokardiyografi ile tanı konur. Kateterizasyon ile tanı desteklenir, akım ve oksijen saturasyonları hesaplanır.

Tedavi: KKY varsa digoksin ve diüretik verilmelidir. Pretermlere duktusun kapanması için indometazin verilebilir. Hastalara enfektif endokardit profilaksisi önerilmeli, duktus ameliyatla veya kateter ile PDA'ya coil yerleştirilme şeklinde kapatılabilir.

### **2.3.3.4. Aort Darlığı**

Konjenital aort darlığı (AD) valvüler, subvalvüler veya supralvalvüler seviyelerde görülebilir. AD erkeklerde 3:1 oranında ve daha siktir. Çocukluk çağındaki KKH'ları içinde %5 oranında görülür.

Hafif darlığı olan olgularda genellikle semptom izlenmez. Semptomatik hastalarda egzersizle yorgunluk, göğüs ağrısı, baş dönmesi, bayılma nadiren ölüm görülebilir. 2. interkostal aralıkta tril palpe edilebilir, ciddi darlıklarda nabız basıncı dardır, sistolik ejeksiyon üfürümü, paradoksal çiftleşme ve dördüncü kalp sesi duyulabilir. Akciğer grafisinde kardiyomegali, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi görülür. ST-T değişiklikleri ve WPW tipi veya başka ileti bozuklukları olabilir. Doppler ekokardiyografi ile basınç gradientindeki artış hesaplanır. Aort darlığı ile birlikte aort yetmezliğinin olup olmadığı değerlendirilir. Kateterizasyonda sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu görülebilir.

Tedavi: Sistolik basınç gradiyenti >75 mmHg olanlarda veya efektif kapak alanı 0.5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> altına inerse operasyon düşünülebilir. Hafif darlıklar (gradiyenti <30 mmHg) hayat boyunca ilerlemez. Sistolik ejeksiyon gradiyenti 50-75 mmHg ise cerrahi tartışmalıdır. Ancak semptomatik olanlarda (göğüs ağrısı, senkop) subvalvüler veya supravalvüler tiplerde gradiyent 50 mmHg veya daha fazla ise cerrahi düşünülür. Balon valvüloplasti için basınç farkı 40-50 mmHg veya ST-T değişikliği yeterli bir endikasyondur.

### **2.3.3.5. Aort Koarktasyonu**

Aort koarktasyonu (AK), aortun konjenital darlığıdır ve tüm KKH'larının %5'ini oluşturur. Darlık %98 oranında sol subklavian arterin arcus aortadan çıkış yerinin hemen distalinde ve duktus arteriyozusun aortaya girdiği yerin tam karşısında bulunmaktadır. Bu yüzden jukstaduktal koarktasyon adını alır. Daha az sıklıkta koarktasyon, çıkan aorta veya abdominal aorta gibi başka lokalizasyonlarda da görülebilir. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazladır. Preduktal (infantil) koarktasyon; tipinde lezyon duktustan öncedir. Bu tip koarktasyonda duktus hemen daima açıktır. Postduktal (erişkin) koarktasyon; tipinde ise darlık sol subklavian arterin ayrıldığı noktanın distalinde ve duktusun aortaya bağlandığı seviyededir. Bütün aort koarktasyonlarının yaklaşık %75'ini oluşturur. AK'lu olguların %46'da aort kapağı biküspittir. Ayrıca bu hastalarda sık görülen diğer anomalilerin başında arcus aortanın tübüler hipoplazisi, PDA ve VSD gelir (33).

Hipertansiyon, sol kalp yetmezliği ve alt ekstremitte perfüzyon bozukluğu, efor dispnesi, baş ağrısı, burun kanaması, çabuk yorulma gibi semptomları vardır. Fizik muayenede sıcak el-soğuk ayak bulgusu saptanabilir. Karotid arterlerde belirgin ve sıçrayıcı nabız palpe edilirken, alt ekstremitte nabızları zayıf ve gecikmelidir. Üst ve alt ekstremiteler arasında sistolik kan basıncı farkı 20 mmHg'dan fazladır. Dinamik sol ventrikül apeks vuruları palpe edilir. En iyi sırta, interskapular alanda duyulan sistolik bir üfürüm vardır. Ayrıca göğüs ön duvarında kollateraller olabilir ve bunlara bağlı devamlı bir üfürüm duyulabilir. Süt çocuklarında ilave kalp defektleri ve kalp yetersizliği varsa, akciğer grafisinde pasif konjesyon ve kardiyomegali görülür. Daha büyük çocuklarda görünüm normaldir. 20 yaşından büyüklerde kalpte hafif veya orta derecede büyüme sıktır. Gelişmiş



kollaterallerin kostaların alt kenarını erozyona uğratarak çentikler oluşturduğu görülür. Baryumlu özofagus grafisinde koarktasyona uğramış segmentin özofagusta oluşturduğu iz ile poststenotik dilatasyonun izi (E) harfi şeklinde görülür. EKG çoğu kez normaldir. Yenidoğan ve süt çocuğunda sağ ventrikül yüklenme bulguları, büyük çocuklarda ise sol ventrikül hipertrofisi vardır (27).

Tedavi: Enfektif endokardit profilaksisi, varsa kalp yetmezliğinin tedavisi gerekir. Asemptomatik çocuklarda ameliyat en geç okul döneminden önce yapılmalıdır. Semptomatik olan hastalara balon anjiyoplasti veya derhal cerrahi tedavi uygulanmalıdır (27).

### **2.3.3.6 Pulmoner Darlık**

KKH'larının yaklaşık %7-12'sini Pulmoner darlık (PD) oluşturur. Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun en sık nedenidir. Darlık valvüler, subvalvüler (infundibuler) veya supravalvüler olabilir (27). Darlık hafif ise çocuklar asemptomatiktir. Orta derecede darlık varsa efor dispnesi ve yorgunluk olur. Ağır darlık da, KKY'liği göğüs ağrısı ve taşipne görülür. S2 geniş ve çift olabilir. Sistolik ejeksiyon üfürümü ve S4 duyulabilir. Akciğer grafisinde pulmoner vaskülarite azlığı, EKG'de sağ aks sapması, sivri ve dar P dalgaları görülebilir (27).

Tedavi: Kritik darlığı olan yenidoğanlarda PGE-1 infüzyonuyla duktus arteriyozus'un açık kalması sağlanmalıdır. Enfektif endokardit profilaksisi (cerrahi sonrasında da) verilmelidir. Balon valvüloplasti başarısız olursa cerrahi ile düzeltilebilir (27).

### **2.3.4 Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları**

#### **2.3.4.1 Fallot Tetralojisi**

Hayatın ilk bir yılı içinde önemli konjenital kalp hastalıkları içinde %7-10 unu fallot oluşturur. Kızlarda erkeklerde aynı sıklıkta görülür.

Fallot tetralojisi bir yaşımdan sonra en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır.

Fallot tetralojisi: (1) ventrikül dış akım obstrüksiyonu –(pulmoner stenoz) (2) ventriküler septal defekt, (3) septal üste binme ile birlikte aortun dekstropozisyonu ve (4) sağ ventriküler hipertrofiden meydana gelir. Eğer bunlarla birlikte ASD'de varsa Fallot pentalojisi de denmektedir (33).

Hastanın kliniğini ve prognozunu en fazla etkileyen pulmoner darlığın derecesidir. Sağ ventrikül hipertrofisi, artmış sağ ventrikül basıncı nedeniyle gelişen ikincil bir bulgudur. Aort değişen derecelerde dekstropozisyon gösterebilir. Aortanın %50' den fazla dekstropoze olması durumunda hastalık TOF ile aynı patofizyolojiyi gösteren “çift çıkışlı sağ ventrikül” olarak adlandırılır.

Hastalarda doğumdan sonra değişik derecelerde siyanoz ve hafif takipne vardır. Hipoksi şiddetliyse hasta hipotoniktir. Fallot tetralojili hastalarda kalp yetmezliği, kalbin hiçbir odacığının volüm yükü altında olmaması nedeniyle görülmez.

Fizik muayenede S2 tektir, pulmoner stenoza bağlı olarak sol sternum kenarında sistolik üfürüm vardır. Pulmoner atrezi varlığında sistolik üfürüm alınmaz, bu durumda PDA veya kollaterallere bağlı üfürümler işitilir. Hastalarda polisitemi ve tedavisiz ağır vakalarda büyüme gelişme geriliği görülür. Parmaklarda çomaklaşma 6. aydan sonra başlar. Daha büyük çocuklarda kirli mavi cilt rengi, gri sklera, damarlarda dolgunluk, el ve ayak parmaklarında belirgin çomaklaşma gözlenir. Eforla çabuk yorulan çocuk çömelir, bu postür femoral damarların kompresyonu sonucu sistemik vasküler direncin artmasına yol açarak arteriyel O<sub>2</sub> saturasyonunu artırır( 34).

TOF lu hastalarda infundibulum bazı durumlarda spazma uğrayabilir. Genellikle sabahları hiperpne, siyanozda artma, dalgınlık ile kendini gösteren hipersiyanotik atak (hipoksik spell) görülür. Nöbetler birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilir. Ağır ataklarda şuur kaybı, konvulzyon, hemiparezi görülebilir.

Tedavide hastaya diz-dirsek pozisyonu verilerek, oksijen tedavisi yapılarak varsa asidoz düzeltilir. Subkutan morfin sulfat hem hastayı sedatize etmek, hem de infundibuler spazmı azaltmak amacıyla kullanılır. Beta-bloker (propranalol) atak sırasında IV, atak geçtikten sonra da oral olarak profilaktik amaçlı verilir. Beta-bloker tedavisine yanıt vermeyen hastalar acil ameliyat endikasyonu vardır. Yenidoğanda duktusun kapanması ile birlikte pulmoner kan akımı dahada bozulacağından sağ ventriküler akım obstrüksiyonu hızla kötüleşir. Duktusu açık tutmak için prostoglandin E1 uygulanması gerekir.

Ekokardiyografi ile tanı doğrulanır ve aortanın septuma 'overriding' i, sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunun yeri ve derecesi, proksimal pulmoner arter dallarının çapları, arkus aortanın konumu, varsa PDA ve koroner arterlerin çıkış anomalileri gösterilir. Kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi de pulmoner arter yatağını ve koroner arter anomalilerini görüntülemekte kullanır. Düzeltme öncesi hastalarda serebral tromboz, beyin absesi, bakteriyel endokardit gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Modifiye Blalock-Taussig şanti günümüzde en yaygın olarak kullanılan aortapulmoner şant prosedürüdür ve subklavian arterden pulmoner arterin homolateral dalına yan yana anastomoz edilen bir kanaldan oluşur. Çocuk büyüdükçe daha fazla pulmoner kan akımına ihtiyaç duyulur ve şant sonunda yetersiz hale gelir. Artan siyanoz geliştiğinde eğer anatomi uygun ise düzeltici bir operasyon uygulanmalıdır. Tam düzeltme ameliyatı çeşitli düzeylerdeki sağ ventrikül çıkış yolu darlıklarının giderilmesi ve VSD' nin yama ile kapatılmasından oluşur.

#### **2.3.4.2 Pulmoner Atrezi**

Pulmoner atrezi, ventriküler septal defekt veya intakt ventriküler septumla birlikte görülebilen, nadir ancak morfolojik özellikleri çok değişken olabilen kompleks bir konjenital kalp anomalisidir (23). Pulmoner atrezi ve VSD birlikteliğinde; sağ ventrikül çıkışı tümüyle aortaya olur. Pulmoner kan akımı PDA veya bronşiyal kollateral dolaşım ile gerçekleşir. Pulmoner atrezi ve normal ventrikül septumu; nadir görülür. Sağ ventrikül belirgin şekilde hipoplastiktir. Sağ atriyum basıncı yükselir ve kan foramen ovale yolu ile sol atriya geçer. Burada pulmoner venöz kanla birleşerek sol ventrikül ve aortaya pompalanır. Pulmoner akımın tek yolu PDA'dır (15). Ciddi siyanoz ve solunum sıkıntısı vardır. 2. kalp sesi tek ve

şiddetlidir. Tüm prekordiyumda PDA veya bronşiyal kollateral dolaşıma bağlı devamlı üfürüm duyulabilir. Pulmoner atrezi ve ventrikül septumu normal olan yenidoğan bebeklerde duktus arteriyozusun kapanmaya başladığı ilk saatler ya da günlerde siyanoz belirginleşir. Tedavi edilmezse hastaların çoğu kaybedilir. Akciğer grafisinde pulmoner atrezi ve VSD'de pulmoner kan akımının derecesi ile değişiklik göstermek üzere kalp küçük veya çok geniştir. Sağlam ventrikül septumu ve pulmoner atrezide akciğer vaskülaritesi azalmış, kalp boyutu değişik boyutlardadır (27). EKG'de VSD ile olan pulmoner atrezide sağ ventrikül hipertrofi bulguları; sağ atriyal genişleme, sol ventrikül üstünlüğü veya hipertrofisi saptanır (8). Ekokardiografi tanıya yardımcıdır, kalp kateterizasyonu kesin tanı konulur.

Tedavi: Tedavi de amaç öncelikle duktusu açık tutmaktır. Bu nedenle cerrahi girişime kadar prostaglandin E1 infüzyonu yapılmalıdır (26). VSD ile olan pulmoner atrezili olguların tedavisinde, uygun olgularda transkateter valvotomi veya valvüloplasti cerrahiye tercih edilebilecek güvenli ve etkili bir girişimdir.

Buna karşın sağ ventrikül esnekliğindeki yetersizlik nedeniyle sağ atriyum kanının büyük kısmı sol atriya yönelen için, olguların çoğunda aort ve pulmoner arter arasında yapay bir bağlantının (Blalock-Taussig şantı) yapılması gerekir.

#### **2.3.4.3 Triküspit Atrezisi**

Doğuştan kalp hastalıklarının %1-3'ünü oluşturur. Triküspit kapak atretiktir. Sağ ventrikül hipoplastiktir ve giriş kısmı yoktur. Yaşamın devamlılığı için ASD, VSD veya PDA gibi defektler gereklidir. Olguların %70'inde büyük arterler normal ilişkideyken; %30'unda transpozisyon bulunur. Hastaların %30'ünde ise L-tipi transpozisyon vardır. Bu hastalarda doğumdan itibaren ciddi siyanoz görülür. Belirgin takipne ve beslenme zorluğu vardır. Elektrokardiyografide süperior QRS aksı karakteristiktir. Sol ventrikül hipertrofisi bulunur. Ekokardiyografide triküspit orifis yokluğu, belirgin sağ ventrikül hipoplazisi ve geniş sol ventrikül görülür. Cerrahi düzeltme yapılmayan hastalar 6 ay içerisinde kaybedilir. Yenidoğanlara PGE1 infüzyonu başlanarak PDA açık tutulmalıdır. Palyatif operasyonlar ardından Fontan tipi ameliyat yapılır (35).

#### 2.3.4.4 Büyük Arter Transpozisyonu

Yaklaşık 4500 canlı doğumda bir görülen, sistemik ve pulmoner dolaşımların seri halde sürmeyip, iki ayrı paralel dolaşımın olduğu büyük arter transpozisyonun da (BAT) ventrikülden atılan kanın çok büyük kısmı aynı ventriküle döner. Pulmoner dolaşımdan sistemik dolaşıma geçen kan miktarı, anatomik sol-sağ şantı ve efektif sistemik kan akımının düzeyini belirler. Sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma geçen kan miktarı da efektif pulmoner akımını belirler. Dolaşımlar arası karışım miktarı ve pulmoner/sistemik akım oranı hastanın klinik ağırlığını belirler. Hastaların %40'ında VSD ile karışım sağlanırken ventriküler septumun intakt olması halinde foramen ovale, ASD, PDA ile çok az düzeyde şant sağlanır, birinin olmaması yaşamla bağdaşmaz (26). Basit BAT (ASD, VSD yok); doğumdan sonra belirgin siyanoz, solunum sıkıntısı, asidoz başlar ve müdahale edilmeyen bebekler ilk günler veya haftalar içinde kaybedilir. Üfürüm yoktur veya hafiftir. BAT+VSD; siyanoz hafiftir, ağlarken belirginleşir. Klinik bulgular daha hafiftir, ancak kalp yetersizliği bulguları başladığında semptom verdiğinden, tanı konulması aylarca gecikebilir. Üfürüm genelde duyulmaz, akciğer grafisinde kalp büyük, yan yatmış yumurta şeklinde, üst mediasten dar, akciğer vaskülaritesi normaldir veya artmıştır. EKG'de bulgu vermez. Fizyolojik sağ aks deviasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi vardır (bunlar yenidoğan için zaten normal bulgulardır). Süt çocukluğunda sağ atriyal ve ventriküler hipertrofi belirgindir. Ekokardiografi kesin, noninvazif ve en hızlı tanı yöntemidir. Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi genellikle tedavi amaçlı balon atriyal septostomi için yapılır (26).

Tedavi: İntakt ventriküler septumlu hastalarda yetersiz PaO<sub>2</sub> (<20mmHg) ve yüksek PaCO<sub>2</sub>, asidoz, hipotansiyon sıklıdır. Bu hastalarda Duktal düzeyde karışım sağlanması için PGE<sub>1</sub> verilmelidir. Cerrahi olarak Arteriyel Switch (Jatene) ameliyatı tercih edilmektedir. Erken tanı konulabilmiş hastalarda ilk 2 hafta içinde ameliyat yapılabilir (26).

#### **2.3.4.5 Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi**

Tüm doğuştan kalp hastalıklarının %1'ini oluşturur. Pulmoner venler ile sol atriyum arasında doğrudan ilişki yoktur. Pulmoner venler direkt veya sistemik venler aracılığı ile sağ atriya açılır. Pulmoner venlerin açıldığı yere bağlı olarak suprakardiyak, kardiyak, infrakardiyak ve mikst olmak üzere dört tipi vardır. Suprakardiyak tip, TPVDA'li hastaların %50'sini oluşturur ve ortak pulmoner venöz sinus sol vertikal ven ve sol innominate ven yolu ile süperior vena kavaya dökülür. Kardiyak tipte pulmoner venler sağ atriya ayrı ayrı dört yerden veya ortak pulmoner venöz sinus aracılığı ile koroner sinüse açılır. İnfrakardiyak tip, TPVDA'li hastaların %20'sini oluşturur. Ortak pulmoner venöz sinus portal ven, duktus venosus, hepatic ven veya inferior vena kava açılır.

Siyanoz, büyüme geriliği, konjestif kalp yetmezliği ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Elektrokardiyografide sağ ventrikül hipertrofisi, direk grafide suprakardiyak tip TPVDA'de 'kardan adam' belirtisi ya da '8' şekli görülebilir. Cerrahi onarım yapılmazsa hastaların çoğu bir yaşından önce kaybedilirler (35).

#### **2.3.4.6 Trunkus Arteriyozus**

Tüm doğuştan kalp hastalıklarının %1'den azını oluşturmaktadır. Kalpten trunkal kapakla birlikte tek bir arter gövdesi ayrılır ve pulmoner, sistemik ve koroner dolaşımlara dallar verir. Trunkal kapağın altında geniş perimembranöz VSD bulunur. Hastaların %33'ünde hipokalsemi ile birlikte DiGeorge sendromu eşlik eder. Hastalar kalp yetmezliğine yönelik tedavi edilmelidir. Di George sendromu açısından hastalar araştırılmalıdır. Trunkus arteriyozus tipine göre cerrahi operasyonun tipi ve hastalığın seyri değişir(35)

#### **2.3.4.7 Tek Ventrikül**

Tüm doğuştan kalp hastalıklarının %1'inden azını oluşturur. Her iki atriyoventriküler kapak, ana tek ventriküle açılır ve ana odacık bulboventriküler foramen yoluyla rudimenter bir odacığa bağlanır. Ana odacıktan tek büyük arter çıkarken, diğeri rudimenter odacıktan çıkar. Olguların %85'inde büyük arter

transpozisyonu bulunur. Doğumdan itibaren farklı derecelerde siyanoz bulunabilir. Fizik muayene bulguları pulmoner kan akımına bağlıdır. Pulmoner kan akımında artış varsa, fizik muayene bulguları geniş VSD'li hastalara benzerken; pulmoner kan akımında azalma varsa FT'a benzer. Pulmoner darlığı olmayan hastalarda erken süt çocukluğu döneminde pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Cerrahi uygulanmayan hastalar genellikle bir yıl içerisinde kaybedilirler. Palyatif operasyonlar ardından 18-24 aylıkken Fontan tipi ameliyat uygulanır (35).

#### **2.3.4.8. Ebstein Anomalisi**

Triküspit kapakların Ebstein anomalisi tüm KKH'nın %1'inden azını oluşturur. Triküspit kapağın septal ve posterior yaprakçıkları, sağ ventrikül kavitesinin içinde apekse doğru yerleşmiştir. Bu durumda sağ ventrikülün bir kısmı sağ atriya dahil olur ve sağ ventrikül fonksiyonel hipoplazisiyle sonuçlanır. Tüm hastalarda sağ-sol şantlı interatriyal bağlantı vardır. Sıklıkla 'Wolf Parkinson White' sendromu eşlik eder ve hastalarda supraventriküler taşikardi yatkınlığını oluşturur (35).

### **2.4 TROMBOSİTLER**

#### **2.4.1 Trombositlerin Yapısı, Fonksiyonları**

Trombositlerin hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli etkileri kanıtlanmıştır. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve kanamayı önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (36).

İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır (37).

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval - yuvarlak diskoid şekile sahip 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerin parçalanması

sonucu meydana gelirler. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10<sup>9</sup>/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır.. Nukleus ve DNA içermezler. Hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (38). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA<sub>2</sub> sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımlarında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki  $\alpha$ - granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4,  $\beta$ - tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur.

Trombositlerin fonksiyonlarının sürdürülmesinde, trombositlerde bulunan granüller ve organeller önemlidir. Trombosit granülleri;  $\alpha$ -granüller, yoğun cisimcikler (dens bodies) ve lizozomlardan oluşur.  $\beta$ -tromboglobulin (BTG), platelet factor-4 (PF4) ve trombospodin megakaryositlerde sentez edilen ve yüksek oranda  $\alpha$ -granüllerde depo edilen proteinlerdir.  $\alpha$ -granüllerde ayrıca; adeziv glikoproteinler (Fibrinojen, vWF, Fibronektin, Vitronektin), koagulasyon faktörleri (FV, Protein S, FXI), mitojenik faktörler; platelet-derived growth factors (PDGF), transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), endothelial cell growth factor (ECGF), Epidermal growth factor (EGF), anjiyojenik faktörler (vasküler endotelial GF), fibrinolitik inhibitörler;  $\alpha$ -2 Plasmin inhibitor ( $\alpha$ -2 PI), plasminogen activator inhibitor (PAI) bulunur (39).  $\alpha$ -granüllerinin membranında yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), glikoprotein Ib,V ve IX ve osteonektindir. Yoğun cisimcikler adenin nükleotidlerinin depo havuzudur, başlıca içeriği adenin nükleotidleri (ATP-Adenozin trifosfat ve ADP-Adenozin difosfat), guanin nükleotidleri (GTP-Guanin trifosfat ve GDP-Guanin difosfat), PPi (Fosfotidil inozitol), kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun cisimciklerin membranları ise



Pselektin ve granülofizini içerir (40). Trombosit lizozomları, asit hidrolazlar içeren 175-200 nm çapındaki granüllerdir. Trombosit organelleri ise, trombosit bünyesindeki mikroperoksizom, etrafı kaplı veziküller, mitokondria ve glikojeni kapsar (39).

Trombositlerden salınan P-selektin, trombositlerin lökositlerle etkileşimini sağlar. Havayollarında trombositler, bakteri, mantar ve alerjenler gibi çeşitli patojenlerle aktive olabilirler. Trombositlerin fagositozu aktive etme, lizozom degranülasyonunu artırma ve naturel killer, nötrofil ve monositlerin sitotoksitesini güçlendirebilme yetenekleri mevcuttur. Astımlı hastalardan, alerjen maruziyeti sonrası alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı ve kanda, trombosit aktivasyonu gösterilmiş ve deneysel modellerdeki alerjik inflamasyonda, lökositlerin akciğerlere göçünde trombositlerin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (41).

#### **2.4. 2 MEAN PLATELET VOLUM**

Ortalama trombosit hacmi trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (42,43). Trombosit sayımı, pratikte sıklıkla istenen bir laboratuvar testi olan “tam kan sayımı” içerisinde bakılan bir parametredir. 1980’lerden beri, trombosit volüm parametreleri otomatik tam kan sayımı profilinde bulunmaktadır. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir. MPV’ nin normal değeri 4,5-8,5 fL (fentolitre)’dir (ortalama 6,5 fL) (44). Ortalama trombosit hacmi değerleri açısından infant ve çocuk yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur (45). Trombosit parametreleri kız ve erkeklerde sabittir, kızlarda menstürel siklusa etkilenmez (45,44,46).

Sağlıklı populasyonda, “MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki” bulunmaktadır (46,47).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite göstermektedirler (48,49). Bu heterojenite dolaşımdaki yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (49). Büyük trombositler, küçük trombositlere göre adezyona ve agregasyona daha meyillidir (50). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen

hücrelerin periferik anisitrombositosisine bağlı olarak makrotrombositosisle birlikte (46,51). Büyük trombositler, stres trombositleri olarak tanımlanmaktadır (48). Trombositler aktif hale geldiklerinde ortalama trombosit hacmi artarak, durgun disk şeklinden şişkin küre haline gelirler (52). MPV'nin artışı, trombopoetik strese cevaba karşı, megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir (48). Ortalama trombosit hacmi periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (44,49).

#### 2.4.2.1 MPV (Mean Platelet Volume) Ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetik asit (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (2). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, MPV 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (53). Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile MPV 2 saat içinde %10 azalır (146g). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla MPV değişmez. 37°C ısıda 3 saatte MPV %3 değişirken, oda ısısında %20 MPV artar (54). En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat örnek düşük konsantrasyonda 9:1(kan/sitrat) kabul edilebilir (55).

Otomatik makinalarda tam kan sayımı yapılırken, antikoagulan olarak EDTA kullanılmaktadır. Thompson ve arkadaşları MPV ölçümüne antikoagulanların etkisini incelediği çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında trombosit hacimlerinde önemli değişiklikler fark etmişler ve zamanla trombositlerde şişmenin olduğunu normal MPV değerleri 4,5-8,5 fL iken, EDTA kullanıldığında bu değerlerin 713fL 'ye kadar çıkabildiğini ve bunun 24 saate kadar devam ettiğini saptamışlardır. Aynı şekilde Threatte ve arkadaşları çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında MPV 'deki artışı %30 olarak tespit etmişler ve 37 derecede sitratlı kan alımını önermişlerdir (56). Daha sonraki çalışmalarda kan alımı sonrası trombositlerdeki şişmenin ilk dakikalarda maksimum olduğu ancak örneklerin 1-2 saat bekletilmesiyle MPV deki değişmelerin en az olacağı bildirilmiştir(57).

### 2.4.2.2 MPV Klinik Önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (58).

Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4,  $\beta$ -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları MPV ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve  $\beta$ -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası MPV arttıkça ATP ve  $\beta$ -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır (59). Böylelikle MPV tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir (60).

Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önemi arz edebilir (61). Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir (59). Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler (58). Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (58).

### 2.4.2.3 Ortalama trombosit hacmi (MPV) nin Hastalıklarla İlişkisi

**Vasküler hastalıklarda:** Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha

fazladır. (58) ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik TXA2, serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler (60). Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir(59).

**Akut koroner sendromda:** Akut myokard infarktüsü sırasında MPV artmıştır (2). Artmış MPV akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve MPV nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır. Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, MPV artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, MPV'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (62). MPV myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra MPV'nin artışı reinfarkt riskini artırır (58). Kararsız anjinada da MPV yüksektir ve bu trombus oluşumunu gösterdiğinden acil anjioplasti yapılmalıdır. Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur (63).

**Sigara içiminde:** Sigara içen yaşlılarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir (64). Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan MPV aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (65).

**Gebelikte:** MPV, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında MPV sabittir (58).

**Hipertansiyonda:** Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler. Esansiyel hipertansiyonda MPV değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV artmıştır (60).

**Hiperlipidemide:** Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tipIIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır.

**Serebrovasküler atakta:** Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış MPV bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır (60). MPV 'de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (67). MPV, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner (67).

**Diyabetes mellitusta:** Diyabetes mellitusta büyük trombositler mevcuttur. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusta MPV değişmez. Diyabetes mellitusta hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar (60). Diyabetik hastalarda MPV'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur. (58) Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların MPV seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla MPV arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır(62). Çalışmalarda, diyabetes mellitusta olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok MPV 'deki değişikliklerden olduğu

rapor edilmiştir (68). Komplikeyonlu veya vasküler komplikeyonsuz diyabetes mellitusda MPV yüksek bulunmuş (69) ama glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile MPV arasında korelasyon gösterilememiştir (69). Egzersiz: Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama MPV değişmez. Uzun süreli egzersizde ise MPV düşer (58).

**Kullanılan ilaçların MPV ye etkileri:** Artmış MPV, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan MPV'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır.

**Obezite:** Erişkin obez hastalarda kardiyovasküler hastalıkların görülme riski yüksek olup, bu hastalarda mortalite ve morbidite artmıştır. Obezite ile ilişkili hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kesin vasküler risk faktörlerinin varlığında MPV artmış olarak bulunmuştur (70). Obezite ile MPV ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Toplak ve Washer, obez hastalarda kilo kaybı sonrası, MPV'yi başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (71). Çoban ve arkadaşları vücut kitle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup> olan erişkin obez hastalarda ortalama trombosit hacminin, obez olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun obez hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (72).

**Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY):** KBY'de azalmış trombosit agregasyonu ve uzamış kanama zamanına bağlı kanama problemleri görülebilir (73,74). Yapılan çalışmalarda erişkin KBY'li üremik hemodiyaliz hastalarında MPV düşük olarak bulunmuştur, bu tip trombosit anormalliklerinin diyaliz membranı ile temas sonrası trombositlerin kısmi aktivasyonundan veya büyük trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımda daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (75). Trombosit hacmi, hemostatik fonksiyonla ilişkili bir değişkendir. Büyük trombositler küçük olanlara göre yoğun granüller içerir ve daha fazla tromboksan A2, serotonin ve tromboglobulin üretirler (71). KBY hastalarındaki küçük trombositler üremik kanama diyatezine yol açabilir ve KBY'de düzensiz trombosit üretimi meydana gelebilir. Üremik trombositlerde, siklooksijenaz defekti, düşük ATPase aktivitesi, düşük ADP ve serotonin içeriği gibi pek çok biyokimyasal

ve yapısal anormallikler bulunmaktadır. Bunlar küçük trombositler için tipik kabul edilmektedir (74).

**Nefrotik sendrom:** Nefrotik sendromlu hastalar, tromboembolik komplikasyonların gelişmesi bakımından risk altındadırlar. Bu hastalarda tromboza eğilimi artıran risk faktörleri; hiperkoagülabilité, trombositoz, trombosit agregasyonunda artış, hipovolemi, immobilizasyon ve enfeksiyondur. Bu faktörler arasında trombositlerin aktivasyonu, hem tromboembolik komplikasyonlar, hem de renal hastalığın progresyonu ve prognozu etkilemesi açısından önemli bir yere sahiptir. Trombositlerin aktivasyonu trombositlerde şekil, sayı, volüm değişikliklerine yol açmakta ve bir takım aktif maddelerin salınımına sebep olmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısının artışı bilinen bir bulgu olmasına rağmen, mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Trombosit sayısındaki artış genellikle hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup remisyonda düzelmektedir (75). Wasilewska ve arkadaşları nefrotik sendromlu çocuk hastalarda, aktif hastalık sırasında ve tedavi sonrasında trombosit belirteçlerini karşılaştırmışlar ve aktif dönemde bakılan MPV değerini, 2 haftalık tedaviden sonraki değere göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise MPV değerinin remisyonda dahi normal düzeye ulaşmadığını göstermişlerdir (76). Yazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, nefrotik sendromlu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde MPV değerindeki değişiklikler araştırılmış ve ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nefrotik sendromlu çocuklarda, ortalama trombosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, MPV değerleri düşük bulunmuştur (75).

**Respiratuvar Distres Sendromu:** Respiratuvar distres sendromunun (RDS) temel nedeni surfaktan eksikliğidir, ancak RDS'li infantların akciğerlerinde bunun dışında fizyopatolojik ve histopatolojik bulgular saptanmıştır. Ağır RDS'li preterm infantların alveoler boşluklarında ve mikrosirkülasyonda fibrin depositleri bulunur, bu durum koagülasyon sisteminin aktivasyonu veya yetersiz fibrinolisis ile açıklanabilir. Trombositler de, fibrin formasyonunda ve depozisyonunda rol oynarlar. Dolayısıyla RDS'li infantların trombosit sayıları, normal infantlardan

daha düşüktür (66). Canpolat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; RDS'li prematüre infantlarda MPV değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. RDS'li bebeklerin trombosit sayıları ile ortalama trombosit hacimleri arasında çok anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda MPV'nin yüksek olması ise, RDS ile ilişkili pulmoner hasar sonucu trombosit tüketiminde artış ve genç trombositlerin üretimi ile açıklanmıştır (66).

**İnflamatuvar Hastalıklar:** Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığında ateroskleroz açısından riskin arttığı bildirilmiştir. Aterogenesis sırasında erken dönemde, platelet agregasyonu, mediadan endotele doğru düz kas hücrelerinin migrasyonu ve takibinde proliferasyonu oluşur. Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV, aterosklerozda aktivasyonun da göstergesi olabilir. Büyük trombositlerin varlığı artmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olup, trombositlerin büyüklüğü, trombositlerin fonksiyon ve aktivasyonları ile koreledir. Makay ve arkadaşları tarafından, FMF hastalığı olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, atak sırasında ve atak aralarında trombosit sayısı ve MPV bakılmış, çalışmanın sonucunda atak sırasında FMF'li hastaların trombosit sayısı sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek, ortalama trombosit hacmi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak ataksız periyoddaki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (78).

Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar barsak hastalığının patogenezinde trombositlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Trombosit sayısında meydana gelen artışın, hastalığın aktivitesi, sistemik tromboembolizme eğilimin artması ve Chron's hastalığında görülen intestinal mikroinfarktlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, inflamatuvar barsak hastalığında, trombositler inflamatuvar mediatörleri salarak, inflamasyon cevabını arttırmaları. Kapsoritakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalıklarının (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) aktivasyonunun değerlendirilmesinde MPV'nin faydalı bir markır olup olmadığına bakılmıştır. Aktivasyon sırasında MPV anlamlı derecede düşük bulunmuş, aynı zamanda aktivasyon markırları ve trombosit aktivasyon ürünleri (BTG ve PF4) ile MPV'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, MPV'nin inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırı olduğu



ileri sürülmüştür (79). Romaotid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıkların hematopoez üzerinde farklı etkileri vardır. En iyi bilinen klinik prezentasyonlar anemi ve trombositozdur (79,80).

Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, hastalığın aktivasyon dönemlerinde, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında MPV'nin düştüğü ve trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir. Hastalıkların aktivasyonları suprese edildiğinde ise, trombosit sayısında azalma, MPV' de artış olduğu bildirilmiştir (81).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma; Muatafa Kemal Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında (18.02.2015 tarihli ve 10 nolu etik kurulu kararı) ile, Çocuk Kardiyolojisi kliniğimizde 01 Ocak 2014- 30 Eylül 2015 tarihleri arasında hemogramdaki mean platelet volüm düzeylerinin sağlam çocuk polikliniğinde izlenmekte olan vakaların MPV düzeyleri ile karşılaştırılması retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastaları çalışma grubuna dahil etmeden önce; hastanın yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalık varlığı (diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı vb), şu anki enfeksiyon durumu sorgulandı.

Çalışmamızda, Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlıklı çocuk muayenesi (kontrol grubu) için başvuran 1-16 yaş arası 100 hastadan alınan hemogramları sonuçları ile Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 1-16 yaş arası siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan 100 hastadan alınan hemogramlar sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

#### **3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. nicel veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, min ve max değerleri ile, nitelik veriler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Nicel verilerle nitelik değişkenlerin ikili alt gruplarının karşılaştırılması bağımsız örneklerde T-Testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare ( $\chi^2$ ) testi analizi kullanıldı. Karşılaştırma sonucunda  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 100 hastanın yaşları 1-16 arasında değişmekle beraber ortalama yaş  $6,4 \pm 5,6$  yıl olarak saptandı. Hastaların 52'si erkek (%52), 48'ü kız (%48) idi. Akrabalık öyküsü 7 hastada (%7) mevcuttu.

Kontrol grubuna alınan 100 hastanın ortalama yaşı  $5,4 \pm 4,7$  ve 49'u (%49) erkek, 51'ü (%51) kız idi. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubuna alınan çocuklarda ailede akrabalık ve kalp hastalığı öyküsü yoktu. Çalışma ve kontrol gruplarına ait demografik veriler Tablo2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler**

Veri	KKH (n: 100)	Kontrol (n: 100)
Yaş	$6,434 \pm 5,6336$	$5,400 \pm 4,7779$
cinsiyet		
erkek	52(%52)	49(%49)
kadın	48(%48)	51(%51)
akrabalık		
var	7(%7)	5(%5)
yok	93(%93)	95(%95)

Toplam 100 hastanın 55'i (%55) VSD, 23'ü (%23) ASD, 5'i (%5) EYD idi. Hastaların 17'sinde (%17) siyanotik konjenital kalp hastalığına vardı. Ventriküler septal defektli hastaların 30'u (%54) perimembranöz VSD, 25'i (%46) ise müsküler VSD idi. Atriyal septal defektli hastaların hepsi sekundum tip ASD idi. Siyanotik konjenital kalp hastalığı bulunan hastaların 13'ü (%76) Fallot tetralojisi, 2'si (%12) büyük arter transpozisyonu, biri (%6) persistan turunkus arteriyosus tip1 ve bir tanesi ise (%6) Ebstein anomalisi idi (Tablo 3).

**Tablo3.Konjenital Kalp Hastalığı Tipleri**

Konjenital Kalp Hastalığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
VSD	55	55
Perimembranöz	30	54
Müsküler	25	46
Sekundum ASD	23	23
EYD	5	5
Siyanotik	17	17
Fallot tetrolojisi	13	76
BAT	2	12
Trunkus arteriyozus	1	6
Ebstein	1	6

Siyanotik ve Asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan hasta grubun ortalama yaşı  $6,43 \pm 5,634$  (min: 1- max: 16), kontrol grubunda ise olguların ortalama yaşı  $5,4 \pm 4,778$  (min: 1- max: 15) idi. İstatiksel olarak hasta ve kontrol grubu yaş olarak birbirine benzerdi  $p: 0,164$  (Tablo 4).

Hasta grubunda WBC'nin ortalama değeri  $9,4676 \pm 2,85063$ , kontrol grubunda ise  $8,694 \pm 2,91211$  idi. istatiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p: 0,059$ ) (Tablo 4).

Hasta grubunda HGB'nin ortalama değeri  $12,6811 \pm 1,96863$ , kontrol grubunda ise  $10,9990 \pm 1,78945$  idi. istatiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p: 0,331$ ) (Tablo 4).

Hasta grubunda HCT'nin ortalama değeri  $38,835 \pm 5,8986$ , kontrol grubunda ise  $32,614 \pm 5,5399$  idi. istatiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p: 0,519$ ) (Tablo 4).

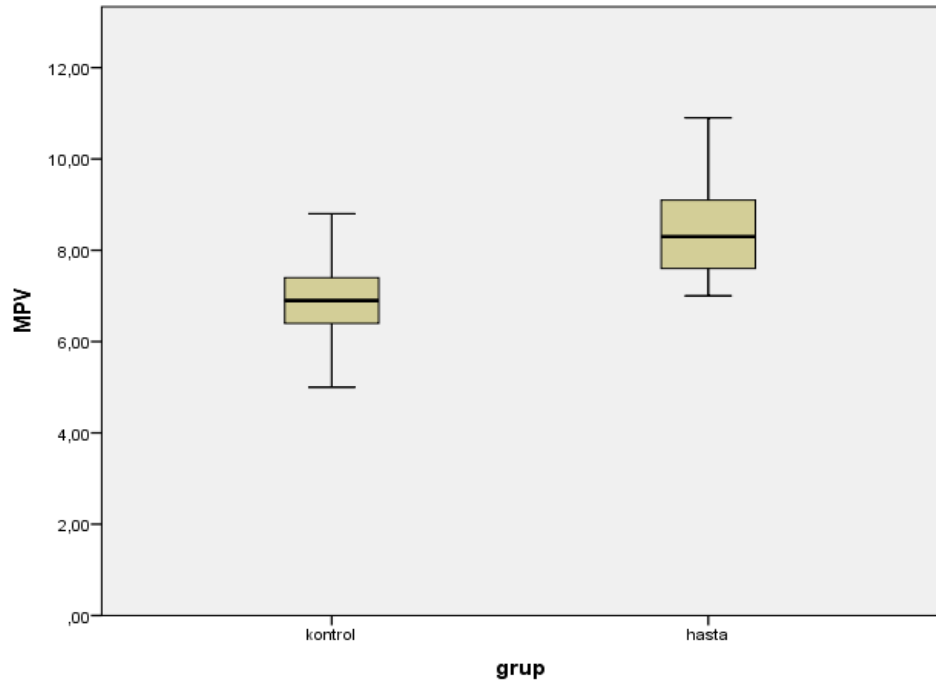
Hasta grubunda PLT'nin ortalama değeri  $320,840 \pm 127,2229$ , kontrol grubunda ise  $317,470 \pm 146,3302$  idi. istatiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p: 0,862$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanı Anındaki Değerleri**

	Hasta Grup	Kontrol Grubu	
	Mean±Std. Deviation	Mean±Std. Deviation	p
Yaş	6,434 ±5,6336	5,400 ±4,7779	0,164
WBC	9,4676 ±2,85063	8,694 ±2,91211	0,059
HGB	12,6811 ±1,96863	10,9990 ±1,78945	0,331
HCT	38,835 ±5,8986	32,614 ±5,5399	0,519
PLT	320,840 ±127,2229	317,470 ±146,3302	0,862
MPV	8,4076 ±0,97010	6,8580 ±0,66987	0

Hasta grubunda MPVnin ortalama değeri  $8,4076 \pm 0,97010$ , kontrol grubunda ise  $6,8580 \pm 0,66987$  idi. İstatiksel olarak hasta grupta MPV ortalaması kontrol gruba göre çok ileri derecede anlamlı bir şekilde yüksek idi  $p:0,0000001$  (Tablo 4)(Grafik 1).

**Grafik 1. Kontrol ve Hasta Gruplarının MPV Düzeylerinin Kıyaslaması**



## 5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları yeni doğan döneminde en sık görülen, acil tedavi gerektiren en önemli majör anomalilerdir. Konjenital kalp hastalıklarının insidansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 8-10 civarında olup, bebeklerin %40-50'si ilk bir haftada, %50-60'ı ilk bir ayda tanı almaktadır( 8). Farklı prognozlara sahip olmalarına karşın konjenital kalp hastalıklı çocukların yarısı bir yaşına girmeden kaybedilmektedir, bu nedenle tanının erken konularak tedavi planının yapılması KKH' lı çocukların morbidite ve mortalitelerini azaltma adına önemlidir. Amerika birleşik devletlerinde 2004 yılında pediatrik malpraktis davalarında 1,73 milyon dolar ödenmiştir. En önemli davalar tanıda yetersizlik, tanı ve tedavide gecikmeden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda konjenital kalp hastalıkları deneyimli obstetrisyen ve perinatoloğun titiz gebe izlemi gelişmiş ultrasonografi cihazları sayesinde tanımlanabilmekte fötüsün gelişimi izlenerek uygun zamanda doğurtulup önceden planlanan tedavi basamakları uygulanmaktadır. Özellikle duktus arteriozusa bağımlı kompleks kardiyak anomaliler için prenatal tanı hayat kurtarıcıdır. Doğum salonunda yenidoğanın adaptasyonu sırasında hipoksi, asfiksi resüsitasyon gereksinimi yaşaması kardiyak sorunu olan bebeğin myokard fonksiyonaları açısından olumsuz etki yapar ve kalp yetmezliğine zemin hazırlar.

Anneye ait bazı risk faktörlerinin KKH etyolojisinde rol oynamaktadır bunlar maternal diabetes mellitus, fenilketonüri, sistemik lupus eritematosus, konjenital rubella sendromu ve maternal ilaç alımı lityum, etanol, varfarin, talidomid, antimetabolitler, antikonvülzanlar olarak rapor edilmiştir (9).

Yenidoğan döneminde konjenital kalp hastalığında klinik semptom ve bulgularının geç çıkması çocuk hastalıkları uzmanının tanı koymasını zorlaştırmaktadır, bu durum nedenlerine bakıldığında postnatal dolaşım ve solunum sisteminin adaptasyon süresinde olması, pulmoner damar basıncının yüksek olması duktus arteriosuzun tam kapanmaması başlıca faktörler olarak sayılabilir.

Trombositlerin inflamasyon, tromboz ve ateroskleroz gelişiminde önemli olan çok sayıda maddeyi salgıladığı bilinmektedir . Trombositler bireyler arasında boyut ve dansite bakımından farklılık göstermektedir. Ortalama trombosit hacmi (MPV),

trombosit boyutunu değerlendirilmesinde kullanılan bir belirteç olup, aynı zamanda trombosit reaktivitesinin de bir göstergesidir. Daha büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir. Aynı zamanda daha fazla protrombotik özelliğe sahiptir.

Diyabetes mellitus (DM) hipertansiyon, hiperlipidemi, enfeksiyon, hipoksi, hiperkarbi, kronik miyeloid lösemi (KML), immun trombositopeni, hipertroidi gibi çeşitli durumlarda MPV'nin artmış olduğu ve makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Kemotrapı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), enfeksiyolar, malignensiler MPV düşöklüğüne sebep olabilecek durumlar olarak sayılabilir.

Ağır obströktif uyku apne sendromunda olduğu gibi hipoksi ve strese maruziyet sonrası konjenital kalp hastalıklarında da MPV düzeyinde artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında Ocak 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında serviste ve poliklinikte takip edilen konjenital kalp hastalarında bakılan hemogramdaki mean platelet volüm ile sağlam çocuk polikliniğinde izlenmekte olan vakaların mean platelet volüm düzeylerinin karşılaştırılmıştır.

100 er tane kesin tanı almış hasta saptandı. Hastaların demografik değerleri saptandı. Hastaların hastaneye gelişteki hemogram tetkiklerinden MPV, Hb, platelet, WBC değerleri arşiv taraması ile saptandı. Hasta grupta %48 bayan % 52 erkek mevcut olup kontrol grubunda %51 bayan % 49 erkek saptandı.

MPV giriş değerleri ile yaşın ilişkisine bakıldı. Pozitif yönlü bir ilişki bulundu. Yaş ilerledikçe MPV değerleri artmakta idi.

MPV değerleri ile platelet değerleri arasında negatif yönlü kuvvetli bir ilişki mevcuttu. Bu ilişki doğal olarak platelet sayısı azaldıkça yeni platelet artışına bağlı hacimlerinin artmasından kaynaklanmaktadır. Tersininde doğru olduğu saptandı.

MPV giriş değerleri ile hastaların geliş şikayetleri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki mevcuttu. Klinik nekadardır ağır ise hastalığın şiddeti o kadar ağırdı.

MPV giriş değerleri ile WBC değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki bulundu. Bir değer artarken diğesinde azalma görülüyordu. Enfeksiyona sekonder olabileceği düşünöldü.

Literatürde yapılan çalışmalarda kız ve erkekler arasında trombosit parametrelerinin sabit olduğu, yaşla değışmediğı belirtilmiştir (82). Bancroft ve arkadaşlarının, 10 ile 67 yaşları arasında, 141 erkek ve 82 kadından oluşan gönüllü 223 kişiden tam kan alarak yaptığı çalışmada, MPV değeri ortalama 7,43fL (7,01-7,84) bulunmuş, kadın ve erkekler arasında ortalama trombosit volümleri açısından fark olmadığı bildirilmiştir (83). MPV düzeyleri kız ve erkek cinsiyet arasında fark saptanmadı.

Trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçler arasında yer alan MPV'nin, konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda değerlendirilmesi amacı ile yaptığımız bu çalışmada, hastalarımızın MPV değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma grubunda değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ) (Tablo 4). Literatürde benzer çalışma yoktu. Bu sonuçlara göre, hastalarımızda MPV değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması, hipoksi ve strese sekonder bir gösterge olabileceğini düşündürdü.

Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ve trombosit volumünün çarpımına eşittir. Trombosit kitlesi sabit olduğundan, MPV ile trombosit sayısı arasında ters orantı vardır. Bessman ve arkadaşları bazı patolojik durumlarda trombosit sayısı ile MPV arasında ilişki olabileceğini göstermişlerdir (75). Yazar ve arkadaşları tarafından nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, MPV ve PLT sayısı arasındaki korelasyon araştırılmış ve hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde MPV değeriindeki değışiklikler incelenmiş, sonuçta ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Literatürde yapılan diğerk çalışmalarda kronik İTP, sepsis, KBY, demir eksikliği ve talasemi gibi hastalıklarda PLT sayısı ile MPV arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (75).



## 6. SONUÇ

- 1) Trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesi olan ortalama trombosit hacmi düzeylerinin, sigara içiminde, gebelikte, hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovaskuler hastalıklarda, diyabette, obezitede, kronik böbrek yetmezliğinde, imflamatuar hastalıklarda olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar ve konjenital kalp hastalıklarında da hipoksi ve strese maruziyete sekonder yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- 2) Yüksek MPV düzeylerinin, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli hasta gruplarının saptanmasında önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır.
- 3) Kız ve erkek cinsiyetler, hem çalışma grubunda, hemde kontrol grubunda bakılan MPV değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Ankara: Antıp AŞ-Baran ofset, 2002:1065–84.
2. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit Size: Measurement, Physiology and Vascular Disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7:157-61.
3. Anderson AWP. Myocardial devolapmant. In: Long Wa (ed). Fetal and Neonatal Cardiolgy, Philedelphia: W. B.Saunders 1990:17-38
4. Bernstein D. Devolopmental Biology of The Cardiovascular System. Nelson Texbook of Pediatrics (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB),16.baskı. Philadephia.W.B. Saunders Company; 2000, 1475-81.
5. Sadler TW. Kardiyovasküler Sistem. Langman's Medicalesmbryology (Ed. Sadler TW), 6. baskı, Williams& Wilkins, USA, 1990, 171-215.
6. Aydoğan Ü. Fetal ve Neonatal Dolaşım. Neonataloji (Ed. Dadaloğlu T) Nobel tıp kitapevleri, Ankara, 2000, 387-90.
7. Guyton AC, Hall JE. Fetal ve Neonatal Fizyoloji. Tıbbi Fizyoloji (Ed. Guyton AC, Hall JE. Çeviri Ed. Çavuşoğlu H), 19. baskı (Türkçe), Nobel Kitapevi, İstanbul, 1047-56
8. Hoffman JIE. Congenital Heart Disease: Incidence and İnheritance. The Pediatric Clinics of North America- Congenital Heart Disease (Ed. Gilette PC), Philadelphia.W.B. Saunders Company,1990; 37, 25-43.
9. Bernstein D. Epidemiology and Genetic Basis of Congenital Heart Disease. Nelson Texbook of Pediatrics (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB), 16.baskı. Philadephia .W.B. Saunders Company 2000, 1499-150
10. Güven H, Rahmi Bakiler A, Kozan M, Aydınlioğlu H. Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan Servislerinde Konjenital Kalp Hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi 2006; 49(1):8-11
11. N Karabıyık, S. Kavuncuoğlu, R Beşikçi, K. Öztarhan, E. Altuncu, Z. Albayrak, S. Özbek. Yaşamın İlk Haftasında Konjenital Kalp Hastalığı Sıklığı. Çocuk Dergisi 2003, 3(2): 114-8.

12. Gürakan B. Konjenital Kalp Hastalıklarının Değerlendirilmesi. Neonataloji (Ed. Yurdakök M, Erdem G) Ankara 2004,63: 503-12.
13. Balci M M, Akdemir R. NKX2.5 Mutations and Congenital Heart Disease: Is it a Marker of Cardiac Anomalies? Int J Cardiol 2011;17;147(3):e44-5.
14. Bernstein D. Congenital Heart Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. United States of America: Saunders; 2004: 400.
15. Kılıç S Ş, Aydoğdu H. Di George Sendromu, Güncel Pediatri Dergisi 2004;2: 98-100.
16. Götze CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. Prevalence of Cardiovascular Malformations and Association with Karyotypes in Turner's Syndrome. Arch Dis Child 1994; 71(5): 433-6.
17. Luther K. Marfan Syndrome In Kliegman RM, Nelson Textbook Pediatrics 19th eds. Philadelphia: Elsevier 2011:890.
18. Bruce R Korf, Human Genetics In Kliegman RM, Nelson Textbook Pediatrics 19th eds. Philadelphia: Elsevier 2011:513.
19. Bruce R Korf, Human Genetics In Kliegman RM, Nelson Textbook Pediatrics 19th eds. Philadelphia: Elsevier 2011:514
20. DeSantis M, Carducci B, Cavaliere AF, DeSantis L, Straface G, Caruso A. Drug-induced Congenital Defects. Strategies to Reduce the Incidence. Drug Saf 2001;24:889-901
21. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. Pediatrics 2004;4,1058.
22. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects in the Baltimore-Washington Infant Study. Pediatrics 2011;127(3):e647-53.
23. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. The P2 C2 HIV Study Group. Cardiovascular Status of Infants and Children of Women Infected with HIV-1 (P2C2 HIV): a Cohort Study. Lancet 2002;360(9330):368.

24. Way RC. Cardiovascular Defects and Rubella Syndrome. *Can Med Assoc J* 1967;97(22): 1329.
25. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital Heart Disease: Prevalence at Livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121,31–36.
26. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2010, 2. cilt s. 1157-86.
27. Bernstein D. Congenital Heart Disease. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme ST, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed). Philadelphia, Elsevier Saunders 2011:1549-605
28. Botto LD, Goldmuntz E, Lin AE. Epidemiology and Prevention of Congenital Heart Defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents* (7th ed). Philadelphia, Lippincott and Wilkins 2008:524-43.1
29. Lauer RM. Symptoms of Cardiovascular Disorders. In: Laurence F (eds). *Saunders Manual of Pediatric Practice* (1st ed). Pennsylvania, WB Saunders Co, 1998:532-33.
30. Patterson K, Donnelly WH. The Cardiovascular System. In: Stocker JT, Dehner LP (eds). *Pediatric Pathology* (2th ed). Philadelphia, 2002:519-20.
31. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of Pediatrics* (17th ed). Pennsylvania, WB Saunders Co, 2008:1499-503
32. Canbaz S. Atrial septal defekt ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006, 2(12):28-35.
33. Heper C, Heper Y, Moğol E. *Kardiyoloji* 2000. 1. baskı. İstanbul: Alfa yayınları, 2000.75-110
34. Bernstein D. Congenital Heart Disease. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB) 16.baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000, 1499-554.
35. Park MK. Congenital Heart Disease. In Park MK, eds. *Pediatric cardiology for Practitioners*. 5 th ed. St. Louis: Mosby, 2009:161-287.

36. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The Platelet as a Sponge: A review. *Blood* 1961;17:767-74
37. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. *Wintrobe's Clinical Hematology*; 9th ed. Philadelphia-London.
38. Guyton, Arthur C. *Textbook of Medical Physiology* Eighth edition. 1991 W. B. Saunders Company Philadelphia, USA Ch 36 Hemostasis and blood coagulation p 390 and 397.
39. Kaushansky K, Roth GJ. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:605-50.
40. Stenberg PE, Hill RJ. Thrombocytes and Megakaryocytes. *Wintrobe's Clinical Haematology* (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASS 63 publishing. Vol 1, 615-660, 1999
41. Pitchford SC, Riffo-Vasquez Y, Sousa A, Momi S, Gresele P, Spina D, Page CP. Platelets are necessary for airway wall remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Blood*. 2004; 103(2): 639-47.
42. Threatte GA. Usefulness of the Mean Platelet Volume. *Clin Lab Med* 1993;13:937-50.
43. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and Vascular Disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 157-161
44. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15
45. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Thrombosit* 2000;11: 379-87.
46. Jackson SR, Carter JM. Platelet Volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993; 7(2):104-113.
47. Bessman JD, Williams LC, Gilmer PR. Mean Platelet Volume: The inverse relation between platelet size and count, and an artifact of other particles. *Am J Clin Path* 1981; 76: 189-93.

48. Thompson CB, Love DG, et al. Trombosit size does not correlate with trombosit age. *Blood* 1983;62: 487-94.
49. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24: 405-08.
50. Schoene N W. Design Criteria: Tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1665–1668.
51. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46: 321-34.
52. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
53. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-334. 141. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-36.
54. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosit* 2000;11:379-87.
55. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost.* 1987 Aug 4;58(2):714-7.
56. Threatte GA, Arados C, Ebbe S. Mean trombosit volume: the need for reference method. *Am J Clin. Pathol.* 1984;81:769-72.
57. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399
58. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.

59. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-13.
60. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-87.
61. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-17.
62. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes n trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19:80-84.
63. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M ve ark. Başarılı perkutan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Turkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17:11-17.
64. Peter U, Uzzo NJ, Chu CR et al. Tonic activation of hypoxia inducible factor 1 alpha in avaskular articular cartilage and implications for metabolic homeostasis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:3181-91
65. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-87.
66. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
67. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, et al. The trombosit count, mean trombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11-14.
68. Aliberti G, D'Erasmus E, Vecchi E, et al. Trombosit parameters in aged non-insulin dependent diabetics. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 21991;255-58.
69. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:739-42.

70. Tschöpe, D., Langer, E., Schausseil, S., Rosen, P., Kaufmann, L., & Gries, F.A. Increased trombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus. *Klinische Wochenschrift*, 1989;15: 253–59.
71. Toplak H, Washer TC. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 778-80.
72. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean trombosit volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59 (8):981-82.
73. Deykin D. Uraemic bleeding. *Kidney Int* 1983;24: 698-705.
74. Livio M, Benigni A, Remuzzi G. Coagulation abnormalities in uraemia: *Semin Nephrol* 1985;5:82-90.
75. Yazar B. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. *Uzmanlık Tezi*, Ankara: Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
76. Wasilewska AM, Zoch-Zwiers WM, Tomaszewska B, Biernacka A. Platelet-derived growth factor and platelet profiles in children nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 36-41.
77. Kamath S, Blann AD, Lip GYH. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001; 22: 1561–71.
78. Makay B, Türkyılmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:975-78.
79. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31: 251-59.
80. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica* 1997;82: 375-81.
81. Kisacık B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadağ O, Akdoğan A, Oztürk MA, Kiraz S, Ertelenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008; 75: 291-94.



82. Jackson SR, Carter JM. Platelet Volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993; 7(2):104-13.
83. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11: 379-87.
84. Bessman DJ, Williams LJ, Glimmer PR. Trombosit size in health and haematologic disease. *Am J Clin Pathol.* 1982; 78: 150- 53



## 8. ÖZGEÇMİŞ

23 Nisan 1985 yılında Gaziantep’ de doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi 1992-2003 yılları arasında Gaziantep’in İslahiye ilçesinde tamamladım. 2003 yılında Gaziantep İslahiye OPET Anadolu Lisesi’ nden mezun olduktan sonra 2004 yılında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi’ ni kazandım. 2010 yılında mezun olarak, 2011 yılına kadar kamu kuruluşlarında pratisyen hekimlik yaptım. 23 Aralık Temmuz 2011 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’ nda asistan doktor olarak göreve başlamış olup halen bu görevimi sürdürmekteyim.

**Dr. Ali ERSOY**