

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI VE HOMOSİSTEİN
METABOLİZMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Leziz GÖZCÜ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal YILMAZ

ELAZIĞ
2011

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve şahsında diğer öğretim üyelerine,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a,

Beraber çalıştığım hemşire ve hastane personeline,

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoşgörü ve paylaşmanın değerini öğreten aileme,

Asistanlık eğitimim süresince her durumda yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kardeşlerime teşekkür ederim.

ÖZET

Homosistein metabolizmasında vitamin B12, folat, vitamin B6 kofaktör olarak görev almaktadır. Bu çalışmanın amacı konjenital kalp hastalığı (KKH) bulunan çocuk hastalarda ve annelerinde homosistein, vitamin B12, folat ve vitamin B6'nın konsantrasyonlarını belirlemek ve doğumsal kalp hastalıklarıyla ilişkisini saptamaktır.

Çalışmaya konjenital kalp hastalığı tespit edilen yaş ortalaması 3,6 ay olan 50 çocuk ile bu çocukların yaş ortalaması 30,4 yıl olan anneleri alındı. Kontrol grubundaki 50 çocuğun yaş ortalaması 4,4 ay, annelerin yaş ortalaması 29,1 yıldır.

Homosistein düzeyleri KKH'ı olan olgularda $12,1 \pm 2,76$ mmol/L, kontrol grubu olgularda $7,21 \pm 2,40$ mmol/L bulunmuş olup çalışma grubunda homosistein seviyesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Vitamin B12 düzeyleri KKH'ı olan olgularda $375,1 \pm 236,3$ pg/mL, kontrol grubu olgularda $474,3 \pm 270,7$ pg/mL bulunmuş olup çalışma grubunda vitamin B12 seviyesinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Folat düzeyleri KKH'ı olan olgularda $13,2 \pm 4,55$ ng/mL, kontrol grubu olgularda $12,5 \pm 4,21$ ng/ml bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Vitamin B6 düzeyleri KKH'ı olan olgularda $12,02 \pm 3,75$ ng/ml, kontrol grubu olgularda $10,42 \pm 3,64$ ng/ml bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Homosistein düzeyleri KKH'ı olan olguların annelerinde $14,9 \pm 2,35$ mmol/l, kontrol grubu olgularda $12,4 \pm 3,04$ mmol/l bulunmuş olup çalışma grubunda homosistein seviyesinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Vitamin B12 düzeyleri KKH'ı olan olguların annelerinde $234,8 \pm 91,6$ pg/ml, kontrol grubu olgularda $299,5 \pm 146,1$ pg/ml bulunmuş olup çalışma grubunda vitamin B12 seviyesinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Folat düzeyleri KKH'ı olan olguların annelerinde $5,88 \pm 3,46$ ng/ml kontrol grubu olgularda $7,96 \pm 3,87$ ng/ml bulunmuş olup çalışma grubunda folat seviyesinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Vitamin B6 düzeyleri KKH'ı olan olguların annelerinde $11,1 \pm 3,41$ µg/l, kontrol grubu olgularda $11,4 \pm 3,13$ µg/l bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Sonuç olarak, konjenital kalp hastalığı olan çocukların annelerinde homosistein düzeyinin yüksek, vitamin B12 ve folat düzeyinin düşük olduğu görüldü. Maternal hiperhomosisteineminin doğumsal kalp hastalığı riskinde artışa yol açabileceği dşnld.

Anahtar kelimeler: Homosistein, vitamin B12, folat, vitamin B6, konjenital kalp hastalığı

ABSTRACT
CONGENITAL HEART DISEASE AND HOMOCYSTEINE
METABOLISM

Vitamin B12, folate and vitamin B6 are cofactors of homocysteine metabolism. The purpose of this study is to identify the levels of homocysteine, vitamin B12, folate and vitamin B6 in child patients with congenital heart disease (CHD) and to determine the relationship of homocysteine and these cofactors between children and their mothers.

The average ages of 50 children with congenital heart disease and their mothers are respectively 3,6 months and 30,4 years. In control group the average ages of 50 children and their mothers are 4,4 months and 29,1 years, respectively.

Homocysteine levels from the study group with congenital heart disease and control group were $12,1 \pm 2,76$ mmol/L and $7,21 \pm 2,40$ mmol/L, respectively. Homocysteine levels from the case group with congenital heart disease were significantly higher than group ($P < 0,05$). Vitamin B12 levels from the study group with congenital heart disease and control group were $375,1 \pm 236,3$ pg/mL and $474,3 \pm 270,7$, respectively. Vitamin B12 levels from the study group with congenital heart disease were significantly lower than control group ($P < 0,05$). Folate levels from the study group with congenital heart disease and control group were $13,2 \pm 4,55$ ng/mL and $12,5 \pm 4,21$ ng/mL, respectively. There was no significance in folate levels between study group and control group ($P > 0,05$). Vitamin B6 levels from the study group with congenital heart disease and control group were $12,02 \pm 3,75$ ng/mL and $10,42 \pm 3,64$ ng/mL, respectively. There was no significance in vitamin B6 levels between study group and control group ($P > 0,05$).

Homocysteine levels from the mothers of study group with congenital heart disease and control group were $14,9 \pm 2,35$ mmol/L and $12,4 \pm 3,04$ mmol/L, respectively. Homocysteine levels from the study group with congenital heart disease were significantly higher than control group ($P < 0,05$). Vitamin B12 levels from the mothers of the study group with congenital heart disease and control group were $234,8 \pm 91,6$ pg/mL and $299,5 \pm 146,1$ pg/mL, respectively. Vitamin B12 levels from the mothers of the study group with congenital heart disease were significantly lower when compared with control group ($P < 0,05$). Folate levels from the mothers of the

study group with congenital heart disease and control group were $5,88 \pm 3,46$ ng/mL and $7,96 \pm 3,87$ ng/mL, respectively . Folate levels from the mothers of the study group with congenital heart disease were significantly lower than our control group ($P < 0,05$). Vitamin B6 levels from the mothers of the study group with congenital heart disease and control group were $11,1 \pm 3,41$ ng/mL and $11,4 \pm 3,13$ ng/mL, respectively. There was no significance in vitamin B6 levels between study group and control group ($P > 0,05$).

As a result, levels of homocysteine were higher and vitamin B12 and folate levels were lower in mothers of children with congenital heart disease. It was thought maternal hyperhomocysteinemia might an increased risk in the children with congenital heart disease.

Key words: Homocysteine, vitamin B12, folate, vitamin B6, congenital heart disease

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
GİRİŞ	1
1.1. Kardiyovasküler sistem embriyolojisi	2
1.2. Konjenital Kalp Hastalıkları	4
1.2.1. Tanım	4
1.2.2. Epidemiyoloji	4
1.2.3. Etyoloji	5
1.2.4. Konjenital kalp hastalıklarının sınıflandırılması	8
1.2.4.1. Asiyantotik doğumsal kalp lezyonları	8
1.2.4.1.1 Artmış hacim yüküne neden olan lezyonlar	9
1.2.4.1.2. Artmış basınç yüküne neden olan lezyonlar	9
1.2.4.2. Siyanotik konjenital kalp lezyonları	10
1.2.4.2.1. Azalmış pulmoner kan akımı ile birlikte olan siyanotik lezyonlar	11
1.2.4.2.2. Artmış pulmoner kan akımı ile birlikte olan siyanotik lezyonlar	11
1.3. Homosistein ve Metabolizması	12
1.3.1. Homosistein metabolizması	13
1.3.2. Plazma homosistein ölçümü	16
1.3.3. Homosistein düzeyinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi	16
1.3.4. Hiperhomosisteinemi ve Gebelik	18
1.4. Vitamin B12, Folik Asit , Vitamin B6	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. Hasta Seçimi	21

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	21
2.3. Hasta Takibi	22
2.4. Homosistein, Vitamin B12, Vitamin B6, Folik asit ölçümü	22
2.5. İstatistiksel Analiz	23
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	41
6. EKLER	52
7. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı	5
Tablo 2.	Gebelik döneminde doğumsal kalp anomalisi açısından teratojen etkiler	6
Tablo 3.	Konjenital kalp hastalığının genetiği	7
Tablo 4.	Anne veya babada doğumsal kalp anomalisi bulunması durumunda doğacak çocuk için hesaplanan risk	8
Tablo 5.	Soldan sağa şanta neden olan asiyanotik konjenital kalp hastalıkları	9
Tablo 6.	Obstrüktif lezyona neden olan asiyanotik konjenital kalp hastalıkları	10
Tablo 7.	Regurjitan lezyona neden olan asiyanotik konjenital kalp hastalıkları	10
Tablo 8.	Azalmış pulmoner kan akımı ile ilişkili siyanotik lezyonlar	11
Tablo 9.	Artmış pulmoner kan akımı ile ilişkili siyanotik lezyonlar	12
Tablo 10.	Açlık plazma homosistein düzeyleri	16
Tablo 11.	Olguların demografik özellikleri	24
Tablo 12.	Konjenital kalp hastalığı olan olguların tiplere göre dağılımı	25
Tablo 13.	Çalışma grubu ve kontrol grubunda annelerin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması	26
Tablo 14.	Konjenital kalp hastalıklı olgularla kontrol grubunun homosistein(hcy), vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 15.	Konjenital kalp hastalıklı olguların anneleri ile kontrol grubunun homosistein (Hcy), vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 değerlerinin karşılaştırılması	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Homosisteinin kimyasal yapısı	12
Şekil 2.	Homosistein metabolizması	14
Şekil 3.	Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyon yolları	15
Şekil 4.	Vitamin B12 nin kofaktör olarak rol oynadığı reaksiyonlar	19
Şekil 5.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasındaki ilişki	26
Şekil 6.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki	27
Şekil 7.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun folik asit düzeyleri arasındaki ilişki	28
Şekil 8.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun vitaminB6 düzeyleri arasındaki ilişki	28
Şekil 9.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların anneleri ile kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasındaki ilişki	29
Şekil 10.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguları anneleri ile kontrol grubunun vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki	30
Şekil 11.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların anneleri ile kontrol grubunun folik Asit düzeyleri arasındaki ilişki	31
Şekil 12.	Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguları anneleri ile kontrol grubunun vitamin B6 düzeyleri arasındaki ilişki	31

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACO	: Aort Koarktasyonu
AS	: Aort Stenozu
ATP	: Adenozintrifosfat
BAT	: Büyük Arter Transpozisyonu
BHMT	: Betain Homosistein Metiltransferaz
CBS	: Sistatyonin β sentetaz
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalıkları
Hcy	: Homosistein
HSKS	: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
İUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
KKH	: Konjenital Kalp Hastalıkları
KVS	: Kardiyovasküler sistem
MS	: Metiyonin sentetaz
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
PA	: Pulmoner Atrezi
SAH	: S-adenozilhomosistein
SAM	: S-adenozilmetiyonin
TA	: Triküspit Atrezis
tHcy	: Total Homosistein
TPVDA	: Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi

GİRİŞ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) embriyonik dönemde anormal organogenezisten kaynaklanmaktadır. Yenidoğanlarda majör konjenital malformasyonların en yaygın görülen grubunu oluşturmaktadır (1). KKH diğer sendromik hastalıkların bir parçası olarak görülmekle birlikte, genellikle izole bir anomali olarak ortaya çıkmaktadır. Dünya çapında yaklaşık her yıl bir milyon çocuk konjenital kalp hastalığı ile doğmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her 1000 canlı doğumda 9, Hollanda' da ise her 1000 canlı doğumda 6 oranında görülmektedir (3, 4). Doğum defektleri bebek ölümlerinin önde gelen nedenidir. Doğumsal anomalilere bağlı bebek ölümlerinin 1/3' ü doğumsal kalp hastalığına (DKH) bağlı görüldüğü bildirilmektedir (5, 6). Amerika Birleşik Devletlerinde 1995 ile 1997 yılları arasında KKH' a bağlı mortalite incelenmiş ve senede 5822 ölüme yol açtığı rapor edilmiştir. Bu ölümlerin %51'i bebeklerde ve %7'si ise 1-4 yaş grubundaki çocuklarda görülmüştür (7).

Konjenital kalp hastalığı ile doğan çocukların önemli bir kısmına cerrahi veya kompleks medikal tedavi uygulanmaktadır. Bu durum genellikle ciddi fiziksel ve psikolojik sorunları beraberinde getirmektedir. Aynı zamanda artmış mali giderler nedeniyle bu çocukların ailelerinde yaşam kalitesinde düşmeye neden olmaktadır (8). ABD' de bu hastaların yaşam maliyetleri belirgin olarak yüksektir (9). KKH'nın önlenmesi morbidite ve mortaliteyi ve aynı zamanda sağlık maliyetlerini düşürecektir.

Konjenital kalp hastalıklarının etyolojisi henüz iyi bilinmemekle beraber %90'ının oluşumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktoriyel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır (10). Konjenital kalp defektlerinin %80' i parental ve fetal genler arasındaki yatkınlık ve annenin yaşamında etkili olan çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (11).

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi görev üstlenmiştir (12). Metiyonin esansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınır veya endojen proteinlerin bozulması sonucu homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)' e de dönüşebilir (13-15).

SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığı ile koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (15, 16). Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerden özellikle metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metiyonin sentetaz (MS) enzimlerinin hatalı veya eksik sentezlenmesi homosisteinemi ve homosisteinüriye neden olmaktadır (17, 18). Homosistein metabolizmasında vitamin B12, folik asit, vitamin B6 koenzim olarak görev yapar. Bu vitaminlerin konsantrasyonlarındaki artış plazma homosistein düzeyini düşürür (19-22).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda konjenital kalp hastalığı olan kadınların gebelik dönemlerinde folat metabolizmasında değişiklikler olduğu belirtilmektedir (23).

Bu çalışmanın amacı, konjenital kalp hastalığı tespit edilen hastaların annelerinde homosistein düzeylerini değerlendirmek, konjenital kalp hastalığı ile maternal homosistein arasındaki olası ilişkiyi saptamaktır. Uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile doğumsal kalp hastalığı ile doğan bebek sayısının azaltılması planlanmaktadır.

1.1.Kardiyovasküler sistem embriyolojisi

Kardiyovasküler sistem (KVS), embriyoda fonksiyon gösteren ilk sistemdir. İnsanlardaki embriyonik kardiyovasküler gelişmeler gebelikten sonraki üçüncü ve sekizinci haftalar arasında oluşur. Böylece KVS' in temeli antenatal dönemde atılmış olur (24). Bu bilgiler genellikle hayvan modellerinden elde edilir. Primordial kalp ve damar sistemi embriyonik gelişimin üçüncü haftasının ortasında belirir. Bu erken kalp gelişimi hızla gelişen ve bu nedenle kendi besin ve oksijen ihtiyacını sadece difüzyon yoluyla daha fazla karşılayamayan embriyo için gereklidir. Gerekli oksijen ve besin maddelerinin anne kanından alınması ve yerine karbondioksit ve artık maddelerin verilmesi için etkili bir düzene ihtiyaç vardır. KVS başlıca splanknik mezoderm, paraksiyal mezoderm, lateral mezoderm ve nöral krest hücrelerinden gelişir (25, 26).

Kalp gelişiminin en erken belirtisi üçüncü haftada, endotelial kordon çiftinin (anjyoplastik kordonların) belirmesidir. Anterior endodermin induktif etkisi, kalbin erken oluşumunu uyarır. Bu kordonlar kanalize olarak ince kalp tüplerini oluşturur.

Lateral embriyonik katlanmalar oluşunca, endokardiyal tüpler birbirine yaklaşır ve birleşerek tek kalp tüpünü yapar. Kalp tüplerinin birleşimi gelişen kalbin kranial ucundan başlar ve kaudal'e uzanır (26).

Kalp tüpleri birleşince embriyonik kalbin dış tabakası (primordiyal miyokardiyum) perikardiyal sölomu saran splanknik mezodermden oluşur. Bu aşamada gelişen kalp ince endotelyal bir tüptür. Kalın müsküler bir tüp primordiyal myokardiyum'dan jelatinöz bir bağ dokusu ile ayrılır. Endotelyal tüp, kalbin iç endotelyal örtüsünü yapar yani endokardiyum'u oluşturur. Primordiyal myokardiyum, kalbin kas duvarını yapar yani miyokardiyum'u oluşturur. Visseral perikardiyum veya epikardiyum ise sinüs venosus'un dış yüzünden köken alan ve miyokardiyumun üzerine dağılan mezotelyal hücrelerden farklıdır (26).

Primordiyal kalp anjiyoplastik agregattaki kardiyojenik mezenşimden çıkar. Ve anjiyoplastik kord içinde gelişir. Bu kord lateral endokardiyal tüpün bir parçasıdır ve ilk dört haftadaki tek primitif kalp tüpü olarak bölünür. Beş ve sekizinci haftalar arası tüp şekil değiştirir ve septlar oluşur (27). Kardiyak gelişim boyunca endokardiyal hücreleri mezenkimal transformasyon için endokardiyal yastık içine göç edeceklerdir (28). Bu yastıklar atriyoventriküler alanın çıkış kısmını oluşturacaklardır. Atriyal ve ventriküler septumun beraber oluşumu kanın akış yönüne göre kalp dört bölmeye ayrıldıktan sonra tamamlanır. Hemen hemen tüm bölümler muskuler yapıdadır. Septumun bir bölümü muskuler yapıda değildir. Membranöz septum atriyoventriküler yastıkçıklarda yer alır. Ve kan akışının çıkışındaki yastıkçığın proksimalindeki bölümdedir (29).

Çıkış lümeni bir septa ile pulmoner trakt ve aorta ayrılır. Nöral krest hücrelerini içeren yol atriyoventriküler septumu oluşturan mezenkim yapıya katkıda bulunur (30, 31).

Nöral krest hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu, apoptozisi ve intraselüler belirlenmesi kardiyak ve vasküler sistemin modelinin temelini oluşturur. Kan akımı çıkışına doğru oluşan yastıkçıklar arteriyal valve göre şekil alır (32). Bunun sonucu olarak aorta sol ventrikülden, pulmoner trakt sağ ventrikülden çıkar (27).

Kalbin ilk kasılmaları miyojenik kökenlidir. Atriyum ve ventriküllerin kas tabakaları devamlıdır ve kasılmalar sinus venozusda başlayan peristaltizm benzeri

dalgalar olarak oluşur. Primordiyal kalp boyunca ilk dolaşım yükselip alçalmalar şeklindedir. Dördüncü haftanın sonunda kalbin koordine kasılmaları tek yönlü akımla sonuçlanacak şekildedir (25).

1.2. Konjenital Kalp Hastalıkları

Çocuklarda kalp hastalıkları doğumsal veya edinsel olabilir. DKH' ı ile bazı disritmiler, miyokardit ve kardiyomyopatiler doğumsal kaynaklıdır. Başta romatizmal kalp hastalıkları olmak üzere doğumdan sonra çocukluk yaş grubunda değişik nedenlerle ortaya çıkabilen endokard, miyokard, ve perikard hastalıkları ile kardiyomyopati ve disritmiler edinsel kalp hastalıklarını oluşturur (33). İntrauterin yaşamın sekizinci haftasında kalbin ve başlıca kan damarlarının gelişimi tamamlanır. Gestasyonun erken döneminde etkili olan herhangi bir zarar KVS' in gelişiminde patolojiye yol açabilir (10).

1.2.1. Tanım

Konjenital kalp hastalığı kardiyovasküler sistemdeki doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içeren bir terimdir. Kalpteki yapısal bir kusur konjenital kalp defekti, konjenital kalp anomalisi veya kardiyovasküler malformasyon olarak isimlendirilebilmektedir (34, 35).

1.2.2. Epidemiyoloji

Konjenital kalp hastalıkları en sık görülen major konjenital anomalilerden biri olmakla birlikte, nedenleri hakkında en az bilgi sahibi olunan hastalık grubudur.

Doğumsal kalp anomalilerinin canlı yenidoğanlar arasında görülme sıklığı nadir görülen anomalilerden (trunkus arteriyozus) sık görülen anomalilere (Ventriküler septal defekt vb) göre % 0,5-0,8 arasında değişmektedir. Spontan düşüklerde bu oran yaklaşık %20' ye ölü doğumlarda %10' a yükselir. Bu nedenle total insidans, canlı doğanlar için verilen oranlardan daha yüksektir (10). DKH' nın görülme sıklığı yapılan farklı çalışmalarda canlı doğumlar arasında 4/1000-50/1000 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (36). Güven ve ark.'nın (37) tarafından 2002–2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada yenidoğan servisine yatırılan prematür ve matür bebeklere yapılan ekokardiyografik inceleme neticesinde konjenital kalp hastalığı sıklığı % 4,9 olarak bulunmuştur.

Konjenital kalp hastalığı' nın sıklığı ırka bağlı değişiklik göstermemektedir. KKH dağılımı içinde cinsiyet ile bazı hastalık tipleri arasında ilişki olduğu

bildirilmiştir. Tüm kalp defektlerinin doğumsal sıklığı, önemli ve ciddi kalp defektleri, özellikle siyanotik ve kompleks olanları erkeklerde kızlardan daha fazladır. Çift çıkışlı sağ ventrikül, hipoplastik sol kalp sendromu (HSKS), büyük arter transpozisyonu (BAT), aort stenozu (AS), pulmoner atrezi (PA), triküspit atrezisi (TA), aort koarktasyonu (ACO) erkeklerde daha fazla görülürken atriyal septal defekt (ASD), atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent ductus arteriyozus (PDA) kız cinsiyette daha fazla görülmektedir (38, 39). Doğumsal kalp hastalıkları birçok ülkede benzer bir dağılım göstermektedir. Tablo1’ de doğumsal kalp anomalilerinde rastlanan defektlerin tüm kojenital kalp hastalıkları içindeki dağılımı verilmiştir (10).

Tablo 1. Doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı *(10)

Defektin tipi	Tüm KKH içindeki sıklığı (%)
VSD	25-30
ASD	6-8
PDA	6-8
AORT KOARKTASYONU	5-7
FALLOT TETRALOJİSİ	5-7
PULMONER VALVÜLER STENOZ	5-7
AS	4-7
BAT	3-5
HİPOPLASTİK SOL VENTRİKÜL	1-3
HİPOPLASTİK SAĞ VENTRİKÜL	1-3
TRUNKUS ARTERİYOZUS	1-2
TPVDA	1-2
TRİKÜSPİT ATREZİSİ	1-2
TEK VENTRİKÜL	1-2
ÇİFT ÇIKIŞLI SAĞ VENTRİKÜL	1-2
DİĞERLERİ	5-10

*Bu dağılım preterm doğanlardaki duktus arteriyozus açıklığı, biküspit aortik valv, fizyolojik periferik pulmoner stenoz ve mitral valv prolapsusu vakalarını içermemektedir

1.2.3. Etyoloji

Doğumsal kalp anomalilerinin etyolojisi henüz iyi bilinmemekle beraber %90’ nın oluşumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktöryel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır. Vakaların %3-5’ i ailevi ya da kalıtsal sendromların (Noonan, Holt-Oram, Ellis Van Creveld, Tuberozskleroz, Marfan Sendromu) bir parçası olarak, %5’ i kromozom anomalileri (Trizomi 21,18,13,

Turner sendromu) ile birlikte görülür. Vakaların %2-3' ünden ise kızamıkçık virüsü gibi antenatal etkisi kesin olarak bilinen viruslar, talidomid, bazı hormonlar ve antikonvulsif ilaçlar, iyonize radyasyon gibi diğer teratojenler ile annede diyabet, annenin alkol, sigara kullanımı gibi KKH' a yol açabileceği varsayılan çevresel etkenler ve anneye ait durumlar sorumludur (10). Tablo 2' de kalp anomalisi açısından teratojen olduğu saptanmış durumlarda anomali tipi gösterilmiştir (10).

Tablo 2. Gebelik döneminde doğumsal kalp anomalisi açısından teratojen etkiler (10)

En sık görülen defektler	
Enfeksiyonlar	
Rubella	PDA, PS, Septal defektler
İlaçlar/toksik etkiler	
Alkol	Septal defektler, PDA
Hidantoin	PS, AS, ACO, PDA
Trimetadion	BAT, Fallot tetralojisi, Hipoplastik sol kalp sendromu
Lityum	Ebstein anomalisi, Triküs pit atrezisi, ASD
Anneye ait durumlar	
Diyabet	BAT, Septal defektler, Koarktasyon
Fenilketonüri	Fallot tetralojisi
SLE	Kalp bloğu

Doğumsal kalp hastalığı' nın etyolojisinin multifaktoriyel olduğu öngörülmekte ise de coğrafi bölgeler arasında sıklık açısından fark bulunmaması temel nedenin gen anomalileri ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Vakaların yaklaşık %8' inde doğumsal kalp anomalisinin genetik bir defekt ile ilişkisi saptanabilir, çoğu vakada ise genetik bir etyoloji belirlenemez (10).

Tek gen mutasyonları (otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı) genellikle kompleks anormalliklerin bir parçası olarak KKH' na sebep olmaktadır. Bunların en yaygın olan Noonan Sendromu, en sık kardiyak lezyonu pulmoner stenoz ile karşımıza çıkar. Apert Sendromu (ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu), Holt-Oram Sendromu (Atriyal ve Ventriküler septal defekt) ve Ellis-van Creveld Sendromu (tek atriyum) çeşitli kardiyak lezyonları içinde barındıran diğer sendromlardır.

Kromozomal anormallikler de kompleks lezyonlarının bir parçası olarak KKH' na sebep olurlar (40). Örneğin; Down sendromu (trizomi 21) ile ilişkili

konjenital kalp defektleri iyi tanımlanmış ve bu sendroma sahip çocukların yaklaşık % 40' ında kalp hastalığı gösterilmiştir. Atriyoventriküler septal defektli çocukların % 75' i Down Sendromuna sahiptir. Bu durum 21. kromozomun özellikle kalbin endokardiyal yastık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir. Trizomi 13 ve 18 septal defektler ile tetrazomi 22p (cat-eye sendromu) total pulmoner venöz dönüş anomalisi ile ve Turner Sendromu sol taraf obstrüktif lezyonları ile sendromik konjenital kalp defektleri içerisinde teşhis edilen diğer kromozomal anormalliklerdir (39). Kromozomal 22q11 lokalizasyonundaki mikrolelesyonun nonsendromik kalp defektlerinin (özellikle konotrunkal defektler) bazı tipleriyle ilişkili olduğu önceki yıllarda tarif edilmiştir (41). Benzer bölgedeki delesyonlar Di George sendromlu vakaların % 70-90' nından ve trunkus arteriyozus, kesintili aortik ark, fallot tetralojisi, izole ventriküler septal defekt ile ilişkili kardiofasial sendromlardan mesul tutulmuştur (42).

Çoğu konjenital kalp lezyonlarının genetik temelini belirlemede hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Konjenital kalp hastalığı vakalarının çoğunun multifaktoriyel olduğu ve genetik predispozisyon ile çevresel uyarının bir bileşimi ile ortaya çıktıkları bilinmektedir. Konjenital kalp hastalığının bilinen genetik nedenleri tablo 3' de verilmiştir (43).

Tablo 3. Konjenital kalp hastalığının genetiği (43)

Kardiyovasküler hastalık	Kromozom	Mutasyon
CATCH 22 (DiGeorge sendromu)	22q11	Bilinmiyor
Kalp bloğu ile birlikte familial ASD	5q35	Nkx2.5
Alagille sendromu	20p12	Jagged1
Holt-Oram sendromu	12q2	TBX5
Trizomi	21q22	Bilinmiyor
Familial TPVDA	4p13-q12	Bilinmiyor
Noonan sendromu	12q24	PTPN11
Ellis-vanCreveld sendromu	4p16	EVC
Char sendromu	6p12-21.1	TFAP2B
Williams sendromu	7q11	Elastin
Marfan sendromu	15q21	Fibrillin
Familial yan anomaliler	Xp24-2q7	ZIC3

Konjenital kalp defektlerinin oluşumunda bazı çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (44). Aynı gestasyon haftasında doğan doğum ağırlığı düşük

olan bebeklerde doğumsal kalp hastalığının daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (37, 45).

Anne ve babada doğumsal kalp anomalisi varlığı da riski artırır. Bu durum özellikle sol kalbi ilgilendiren obstrüktif lezyonlar için geçerlidir. Bu nedenle aile bireylerinden herhangi birinde kalp hastalığı bulunduğunda hamilelik döneminde fetus kalbinin ekokardiyografik olarak incelenmesi doğumsal kalp anomalisinin erken tanınması ve doğumda gerekli önlemlerin alınması ya da aileye medikal abortus önerilmesi açılarından yararlıdır (Tablo 4) (10).

Tablo 4. Anne veya babada doğumsal kalp anomalisi bulunması durumunda doğacak çocuk için hesaplanan risk (10)

Defektin tipi	Babada KKH (%)	Annede KKH (%)
Aort stenozu	3-8	13-18
Atriyal septal defekt	1-7	4-18
Atriyoventriküler kanal	1	14
Duktus arteriyozus açıklığı	2.5	4-9
Pulmoner stenoz	2	6-15
Fallot tetralojisi	1.5	2.5
Ventriküler septal defekt	2	6-17

1.2.4. Konjenital Kalp Hastalıklarının sınıflandırılması

Doğumsal kalp hastalıkları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki başlık altında değerlendirilir. Siyanozlu doğumsal kalp hastalıkları da pulmoner kan akımı azalmış (örn; fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, pulmoner stenoz ile birlikte olan büyük arter tanspozisyonu) ya da artmış olanlar (örn; büyük arterlerin taranspozisyonu, trunkus arteriozus, tek ventrikül) şeklinde iki alt gruba ayrılır. Siyanozsuz doğumsal kalp hastalıklarında sağ ya da sol kalpte basınç yükünün (örn; aort stenozu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz) veya volüm yükünün (ventrikül septum defekti, duktus arteriyozus açıklığı, atriyal septal defekt, mitral yetersizlik) artışı dikkate alınarak yine iki alt gruba ayrılarak değerlendirilir (10).

1.2.4.1. Asiyanotik Doğumsal Kalp lezyonları

Asiyanotik konjenital kalp lezyonları kalpte sahip oldukları baskın fizyolojik yüke göre sınıflandırılabilirler. En yaygın lezyonlar hacim yükü oluşturanlardır ve bunların en yaygın olanları soldan sağa şant lezyonlarıdır. Atriyoventriküler(AV) kapak regurjitasyonu ve kardiyomyopatilerin bazıları artmış hacim yükünün diğer

nedenleridir. Lezyonların ikinci majör sınıfı, en yaygın olarak ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonuna (pulmoner veya aort kapak stenozu) ya da büyük damarlardan birinin daralmasına (aort koarktasyonu) sekonder olarak basınç yükünde bir artışa neden olur. Göğüs radyografisi ve elektrokardiyogram bu majör aşırı hacim ve basınç yükü lezyonlarını ayırt etmede faydalı tetkiklerdir (43).

Asiyantik konjenital kalp hastalıkları üç başlık altında sınıflandırılır.

1. Soldan sağa şant lezyonları

2. Obstruktif lezyonlar

3. Regurjitan lezyonlar

1.2.4.1.1 Artmış hacim yüküne neden olan lezyonlar

Bu gruptaki en yaygın lezyonlar soldan sağa şant oluşumuna neden olanlardır. Bu gruptaki ortak patofizyolojik payda, dolaşımın sistemik ve pulmoner tarafları arasında tamamen oksijenlenmiş kanın akciğerlere geri dönmesine neden olan bağlantıdır (Tablo 5) (43).

Tablo 5. Soldan sağa şanta neden olan asiyantik konjenital kalp hastalıkları (43)

-
1. Atriyal septal defekt
 2. Ventriküler septal defekt
 3. Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş
 4. Atrioventriküler septal defekt
 5. Aort yetersizliği ile birlikte olan suprakristal ventriküler septal defekt
 6. Patent duktus arteriyozus
 7. Aortikopulmoner pencere defekti
 8. Koroner-arteriyovenöz fistül (koroner-cameral fistül)
-

1.2.4.1.2. Artmış basınç yüküne neden olan lezyonlar

Bu lezyonların patofizyolojik ortak noktası normal kan akımındaki bir obstrüksiyondur. En sık görülenler ventriküler dış akım obstrüksiyonlarıdır (Valvuler pulmoner stenoz, valvuler aort stenozu ve aort koarktasyonu). En az yaygın olanlar ventriküler iç akım obstrüksiyonlarıdır (Triküspit stenozu, Mitral stenoz ve Kor triatriatum) (Tablo 6). Ventriküler dış akım obstrüksiyonu kapakta, kapağın altında ya da üstünde meydana gelebilir. Obstrüksiyon şiddetli olmadıkça, kardiyak debi

sürdürülecektir ve kalp yetersizliğinin klinik semptomları belirsiz olacak ya da bulunmayacaktır. Bu kompensasyon ön planda kardiyak duvar kalınlığında bir artışı kapsar fakat ileri evrelerde dilatasyonu da içerir (43).

Tablo 6. Obstrüktif lezyona neden olan asiyanotik konjenital kalp hastalıkları (43)

-
1. İntakt ventriküler septum ile birlikte pulmoner kapak stenozu
 2. İnfundibüler pulmoner stenoz ve çift odacıklı sağ ventrikül
 3. İntrakardiyak şant ile kombine pulmoner stenoz
 4. Periferik pulmoner stenoz
 5. Aort stenozu
 6. Aort koarktasyonu
 7. Ventriküler septal defekt ile birlikte koarktasyon
 8. Diğer kardiyak anomaliler ve kesintili aortik ark ile birlikte koarktasyon
 9. Konjenital mitral stenoz
 10. Pulmoner venöz hipertansiyon
-

Tablo 7. Regurjitan lezyona neden olan asiyanotik konjenital kalp hastalıkları (43)

-
1. Pulmoner kapak yetersizliği ve pulmoner kapağın konjenital yokluğu
 2. Konjenital mitral yetersizlik
 3. Mitral kapak prolapsusu
 4. Triküspit yetersizliği
-

1.2.4.2. Siyanotik konjenital kalp lezyonları

Sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden doğrudan sistemik arteriyel dolaşıma karışması, sağ-sol şant olarak tanımlanır. Sağ –sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desatürasyonun klinik sonucu siyanozdur. Konjenital kalp lezyonlarının bu grubu patofizyolojiye göre pulmoner kan akımının azalmasına ya da artmasına göre iki kategori altında incelenir (10).

1.2.4.2.1. Azalmış pulmoner kan akımı ile birlikte olan siyanotik lezyonlar

Bu lezyonlar hem bir pulmoner kan akımı obstrüksiyonunu hem de sistemik venöz kanın sağdan sola şant yapabildiği ve sistemik dolaşıma girebildiği (Patent Foramen Ovale, ASD veya VSD aracılığıyla) bir yolağı kapsamalıdır. Bu lezyonlarda, siyanozun derecesi pulmoner kan akımındaki obstrüksiyonun derecesine bağlıdır. Eğer obstrüksiyon hafif ise, istirahatte siyanoz olmayabilir. Bu hastaların stres durumunda hipersiyanotik nöbetleri olabilir. Eğer obstrüksiyon şiddetli ise, pulmoner kan akımı duktus arteriozusun açıklığına bağlıdır. Duktus yaşamın ilk birkaç günü sırasında kapanınca, yenidoğan derin hipoksemiye ve şoka girer (Tablo 8) (43).

Tablo 8. Azalmış pulmoner kan akımı ile ilişkili siyanotik lezyonlar (43)

-
1. Fallot tetralojisi
 2. VSD ile birlikte pulmoner atrezi
 3. İntakt ventriküler septum ile birlikte pulmoner atrezi
 4. Triküspit atrezisi
 5. Pulmoner stenoz ile birlikte çift çıkışlı sağ ventrikül
 6. VSD ve PS ile birlikte BAT
 7. Triküspit kapağın Ebstein anomalisi
-

1.2.4.2.2. Artmış pulmoner kan akımı ile birlikte olan siyanotik lezyonlar

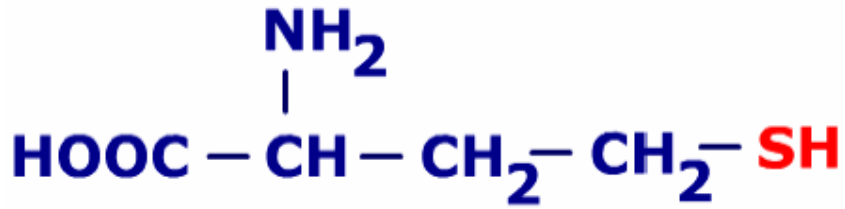
Lezyonların bu grubu pulmoner kan akımının obstrüksiyonu ile ilişkili değildir. Siyanoza anormal ventriküler-arteriyal bağlantılar veya kalp içerisinde sistemik venöz ve pulmoner venöz kanın total karışımı neden olur. Bu grupta, deoksijene sistemik venöz kan ve oksijenlenmiş pulmoner venöz kan kalpte tamamen karışır ve sonuç olarak oksijen saturasyonu pulmoner arter ve aortta eşittir. Pulmoner kan akımında obstrüksiyon yoksa, bu bebeklerde siyanoz ve kalp yetersizliğinin bir kombinasyonu olur. Bunun tersi olarak, eğer pulmoner stenoz mevcutsa bu bebeklerde fallot tetralojisi bulunan hastalara benzer şekilde, tek başına siyanoz olur (Tablo 9) (43).

Tablo 9. Artmış pulmoner kan akımı ile ilişkili siyanotik lezyonlar

1. Büyük arterlerin d-Transpozisyonu
2. İntakt ventriküler septum ile büyük arterlerin d-Transpozisyonu
3. VSD ile birlikte BAT
4. PS olmaksızın çift çıkışlı sağ ventrikül
5. BAT ile birlikte çift çıkışlı sağ ventrikül (Taussig-Bing Anomalisi)
6. Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
7. Trunkus arteriozus
8. Tek ventrikül (çift girişli ventrikül, univentriküler kalp)
9. Hipoplastik sol kalp sendromu

1.3.Homosistein ve Metabolizması

Homosistein (2-amino-4-merkaptobütirik asit), ilk olarak 1932 yılında Butz ve du Vigneaud tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar insülin ile ilgili bir çalışma yaparken konsantre asit ile muamele edilmiş metiyoninden bir ara ürün elde etmişlerdir. Deney sırasında araştırmacıların insülinde bulunan sülfürü hesaba katmaları ve insülinde metiyoninin yokluğunu bilmemeleri homosisteinin keşfini sağlamıştır. Homosistein proteinlerin yapısına katılmayan, kükürtlü bir aminoasittir (Şekil 1) (46).

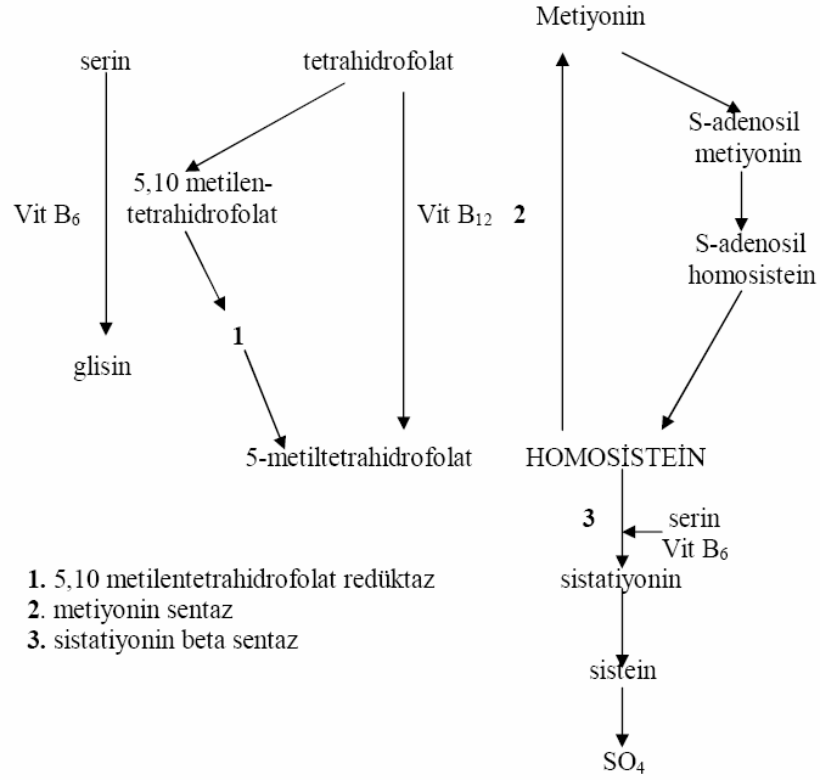


Şekil 1. Homosisteinin kimyasal yapısı (46)

Homosistein normal olarak diyetle alınmaz, vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir amino asit olan metiyonindir. Homosistein, metionin metabolizması esnasında bir ara ürün olarak oluşmakta, serin ve glutasyonu oluşturarak veya tekrar metiyonine dönüşerek metabolize olmaktadır. Metabolizması bazı vitaminlerle yakından ilişkilidir ve homosistein metabolizmasındaki değişiklikler, ateroskleroz, venöz tromboz, malignite ve nöral tüp defekti gibi pek çok patolojide etkili bir faktör olarak görülmektedir (46-50).

1.3.1. Homosistein metabolizması

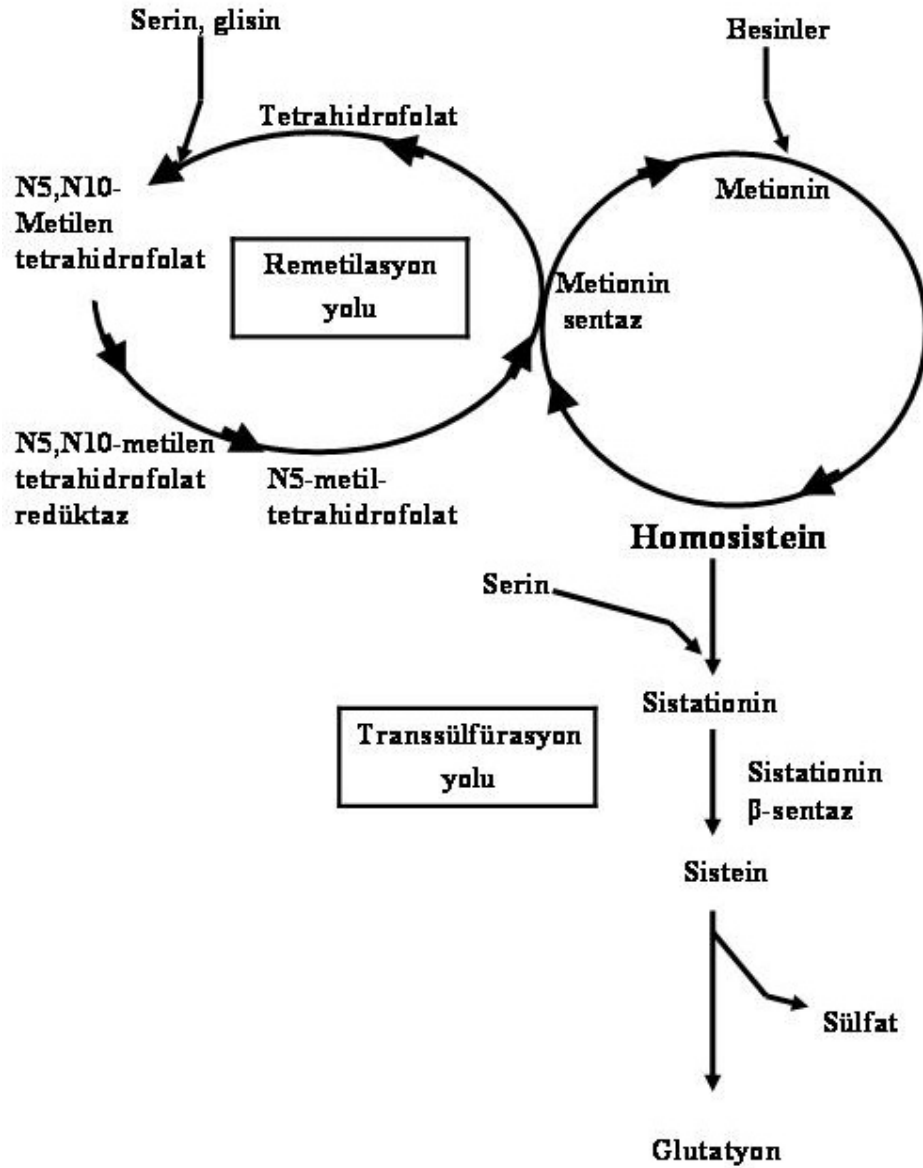
Homosistein insan fizyolojisinde önemli metabolik yollarda görev almaktadır. (Şekil 2). Homosistein hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Metiyonin, diyetle alınır ve endojen proteinlerin bozulması ya da homosisteinin reversibl olarak remetilasyonu ile oluşur. Homosisteinin, metiyonin aminoasitine dönüşümü metiyonin sentaz enzimi tarafından vitamin B12 (kobalamin) eşliğinde katalizlenir. Homosistein ayrıca folik asit yolundan metil grupları da alır. Bu yaşayan organizmalarda yaşamsal önemi olan bir basamaktır. Metiyonin, yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonyum bileşiği olan SAM' e dönüşebilir. SAM, metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, SAH' e dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (51). Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. İlk olarak serin aminoasiti ile irreversibl transsülfürasyon yolunda birleşerek sistationini oluşturur. Bu birleşmeyi vitamin B6 (piridoksin) eşliğinde sistationin beta sentaz enzimi katalizler (52). Daha sonra sülfür içeren bileşiklerden kurtularak ve böylece indirgenerek sisteine dönüşür ve atılabilir hale gelir. Remetilasyon yolunun kısa yolunda betain homosistein metil transferaz enzimi (BHMT); uzun yolunda ise MTHFR enzimi etkilidir (53). Vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit eksikliği ya da yokluğunda homosistein konsantrasyonu artacaktır. Aynı şekilde homosistein metabolizmasındaki enzimler genetik poliformizm ile beraber inaktive olduğunda veya etkinlikleri azaldığında da homosistein konsantrasyonu artacaktır.



Şekil 2. Homosistein metabolizması(54)

Remetilasyon ve transsülfürasyonun herbiri homosistein metabolizmasında %50'şer paya sahiptir. Sisteinden farklı olarak, homosistein protein sentezi esnasında polipeptidlerle birleşmez (Şekil 3).

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistatyonin β sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır.



Şekil 3. Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyon yolları (55)

Remetilasyon yolunda; homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; BHMT enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise 5- metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5- metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan MS aracılığı ile homosisteine aktarılarak

metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür (56).

1.3.2. Plazma homosistein ölçümü

Total homosistein değeri kromatografi ve immunoassay yöntemleri olmak üzere başlıca iki yöntemle belirlenir. Bununla birlikte literatürde pek çok yöntem bildirilmiştir. Bunun sonucu olarak değişik referans değerleri belirlenmiştir. Uygulamada, total homosistein (tHcy) üst sınırı 12 µmol/L ve bu sınırın üzeri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmiştir (57). Klinik çalışmalarda genel olarak homosistein “total plazma homosisteini” olarak ölçülür. Bu ölçüm; homosistein, miks disülfid içeren homosistein, homosistein tiolakton, serbest homosistein ve proteine bağlı homosistein formlarını içermektedir. Total miktarın %70-80'i proteine bağlı formdur. Normal total plazma homosistein konsantrasyonları açlık durumunda 5-15 µmol/L arasındadır. Bazı yayınlarda 12-15 µmol/L arasındaki değerler “borderline” olarak kabul edilmektedir. Homosistein değerleri, yaşla birlikte artış gösterir. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda daha yüksektir. Homosistein düzeyi, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, etnik özellikler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Toplumların bu özellikler doğrultusunda kendi homosistein referans aralıklarını belirlemeleri gerekmektedir. Türk toplumu için yapılan referans çalışmasında, homosisteinemi üst sınırı 12 µmol/L bulunmuştur (58, 59).

1.3.3. Homosistein düzeyinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi

Plazma homosistein konsantrasyonları genetik ve beslenme faktörleri tarafından regüle edilir. Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerdeki genetik bir defektten veya nutrisyonel olarak vitamin yetersizliğinden veya her ikisinin birlikteliğinden oluşabilmektedir (60-62). Kang ve ark'ı (56) aç olarak alınan kandaki total plazma homosistein seviyelerini, normal , hafif derecede yüksek, orta derecede yüksek ve yüksek olarak 4 gruba ayırmışlardır (Tablo 10).

Tablo 10. Açlık plazma homosistein düzeyleri (56)

Normal	5-15 mmol/L
Hafif derecede yüksek	15-30 mmol/L
Orta derecede yüksek	30-100 mmol/L)
Yüksek	100 mmol/L ve üzeri

1.3.5. Hiperhomosisteinemi nedenleri

Hiperhomosisteinemi plazma total homosisteinin yükselmesi ile karakterize patolojik durumdur. Normal plazma homosistein düzeyi 12 µmol/L'nin altındadır. Sağlıklı çocuklar erişkinlere göre yaklaşık %30 daha düşük plazma homosistein düzeyine sahiptirler (63).

Hiperhomosisteinemiye, homosistein veya metiyonin metabolizmasındaki genetik defektler, folik asit, pridoksin (Vitamin B6) veya kobalamin (Vitamin B12) eksikliği sebep olabilir. Fiziksel özellikler, genetik faktörler, diyetel faktörler, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hipotiroidide, alkoliklerde ve birtakım ilaçların (niasin, metotreksat, izoniazid, L-dopa, teofilin, fenitoin, nitroz oksit ve trimetoprim gibi) kullanımına bağlı olarak yükselebilir (64).

Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar

CBS eksikliği

MTHFR eksikliği

MS eksikliği

Kronik Hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği

Akut lenfoblastik lösemi

Diyabet

Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozuklukları

Vitamin B12

Folat

Vitamin B6

Kişisel Özellikler

İleri yaş

Erkek cinsiyet

Sigara kullanımı

Fiziksel inaktivite

Menapoz

İlaçlar

Metotreksat (Dihidrofolat redüktaz inhibitörü)

Fenitoin ve karbamezapin (Folat antagonistleri)

Nitröz oksit (Vitamin B12 antagonisti)

6-azouridin triasetat (Vitamin B12 antagonisti)

1.3.4. Hiperhomosisteinemi ve Gebelik

Walker ve ark.'nın (65) gebe ve gebe olmayan kadınlarda plazma homosistein düzeylerini araştırmışlar, gebe olanlarda homosistein konsantrasyonunun gebe olmayanlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Homosistein konsantrasyonunun birinci trimesterde azalması gösterdiği, ikinci trimesterde minimum düzeye indiği ve üçüncü trimesterde artarak gebelik öncesi düzeye yükseldiği bildirilmiştir.

Malinow ve ark.'nın (66) gebelikte homosistein düzeyindeki düşme nedenini araştırmışlardır. Umlikal ven ve umbilikal arterdeki homosistein düzeyi bakılmış umlikal vende 1mmol/l daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedenin fetusun artmış metiyonin kullanımına bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

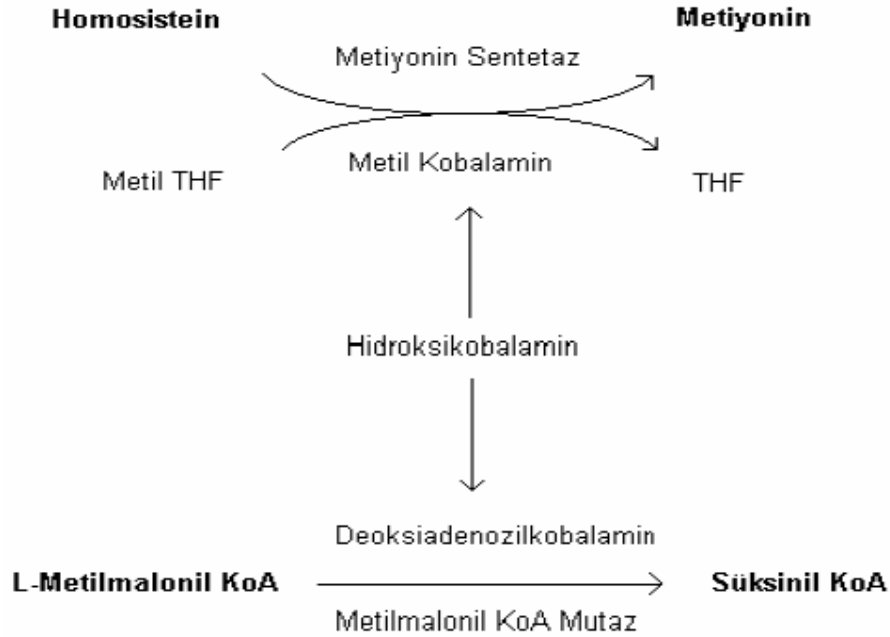
Yüksek homosistein düzeylerinin gebelik komplikasyonları ve doğum defektleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (67). Preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, plasental yetmezlik, spontan abortus ve preeklampsi hiperhomosisteinemi ile ilişkili gebelik komplikasyonları arasında sayılmaktadır (68). Homosisteinin insan miyometriyumunda spontan kontraksiyonları artırarak preterm doğuma sebep olduğu bildirilmiştir (69).

Hiperhomosisteineminin gebelik üzerine etkileri geliştiği döneme göre değişir. Konsepsiyon ve implantasyon sırasında fetal kromozomal anomaliler, birinci üç ayda konjenital anomaliler ve tekrarlayan erken gebelik kayıpları, ileri gebelik haftalarında ise plasental vaskülopati (plasenta dekolmanı, plasental infarktlar, preeklampsi) şeklinde görülür.

1.4. Vitamin B12, Folik Asit , Vitamin B6

B12 vitamini bir hidrojen akseptör koenzimi olarak çeşitli metabolik fonksiyonları yürütür. En önemli fonksiyonu gen replikasyonunda gerekli bir basamak olan ribonükleotidin deoksiribonükleotide indirgenmesinde bir koenzim olarak fonksiyon görmesidir (70). Vitamin B12, kimyasal sınıflandırmalarda kobalaminler veya korrinoidler olarak bilinen esansiyel bir maddedir. Kobalt içeren korrin halkasından (tetrapirrol halkası) oluşan bu kompleks molekül grubu, hidrojen atomu (-H), hidroksil (-OH), amino (-NH₂), alkil (CH₂), ve karboksil (COOH) gibi

bazı grupların molekül içinde yer değiştirmesinde ve metil (-CH) grubu transferinde rol alır. Aktif formları olan metilkobalamin ve adenoşilkobalamin insanda fizyolojik olarak önemli iki reaksiyonda rol alır. Bunlar homosisteinin remetilasyonu ile metiyonin sentezi ve metilmalonil koenzim A (KoA)'nın süksinil KoA ya dönüşümü reaksiyonlarıdır (Şekil 4) (71).



Şekil 4. Vitamin B12 nin kofaktör olarak rol oynadığı reaksiyonlar

Kobalamin temel olarak hayvansal gıdalardan alınır. Genellikle koenzim formunda deoksiadenoşilkobalamin ve metilkobalamin olarak hayvan proteinleri ile birlikte ve aktif olabilmesi için bu proteinlerden ayrılması gerekir. İnsanlar için günlük vitamin B12 gereksinimi yaş ve fizyolojik duruma göre değişim gösterir. İlk altı aydaki bebekler için günlük ihtiyaç 0,4 µg/gün iken yaşla birlikte bu ihtiyaç artar (72). Gebe kadınlar 2,6 µg/gün, emziren kadınlarda 2,8 µg/gün vitamin B12 gereksinimi duyarlar.

Folik asitin yapısında bir pteridin halkası ve buna bağlı paraaminobenzoik asit vardır. Her ikisi birlikte pteroiik asidi oluştururlar. Pteroiik aside glutamik asit gruplarının konjuge olmasıyla folik asit oluşur. Folik asit özellikle yeşil lifli sebzelerde bol olarak bulunmaktadır. Dihidrofolat redüktaz ve tetrahidrofolat redüktaz enzimleri ile redükte edilir ince barsak proksimal kısmından aktif ve pasif transportla emilir. Plazmada 5-metiltetrahidrofolat şeklindedir ve hücre içinde

metiyonin sentetazın katalizlediği kobalamin gereksinimi olan bir reaksiyonla aktif formu olan tetrahidrofolata dönüşür. Tetrahidrofolat DNA sentezi ve hücre bölünmesinde önemli olan pürin ve pirimidin biyosentezinde rol oynar. DNA sentezindeki bu önemli rolünden başka 5,10 metiltetrahidrofolat ile nükleik asitler, fosfotidil kolin gibi lipitler, myelin basic protein gibi proteinler ve bazı hormonlar gibi farklı fonksiyonlar gösteren yapıların metilasyonu için metil grupları sağlarlar. Bu folatın tek karbon atomu taşınmasına aracılık ederek metil grubu oluşması reaksiyonu olarak bilinir (73). Birçok metiltransferaz enzim reaksiyonunda metil donörü olarak rol oynayan SAM' e metil grubu transfer edilerek SAH oluşur. Metiltransferazlar, DNA gibi birçok substratın metilasyonunda görevli enzimlerdir (74). SAH' de hidrolize olarak homosisteini oluşturur. Homosistein indirgenerek veya katabolize olarak sistatyoninden sisteine ve sonunda da sülfat ve pirüvata dönüşür. Alternatif olarak homosisteinin karbon sülfür yapısına metil grubu eklenerek metiyonine dönüşerek hücre içinde kalır. Homosistein metiyonin sentezi için vitamin B12'ye bağımlı bir enzim yanı sıra koenzim olarak folata gereksinim vardır. Metiyonin, ATP ile aktive edilerek bir başka S-adenozilmetiyonin oluşturur (metilasyon döngüsü) (75).

Vitamin B6 (pidoksin) hücrelerde pidoksal fosfat şeklinde bulunur. Aminoasit ve protin metabolizmasıyla ilgili birçok kimyasal reaksiyonlar için koenzim olarak görev yapar. En önemli rolü, aminoasitlerin sentezindeki transaminasyon olayındaki koenzim görevidir. Pridoksin özellikle protein metabolizmasının bir çok kilit noktasında rol oynar. Aynı zamanda bazı aminoasitlerin hücre membranlarında taşınmasında da görev yaptığı kabul edilmektedir (70).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından 03.06.2010 tarih ve 04 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra Haziran 2010- Ağustos 2010 tarihleri arasında, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji kliniğinde gerçekleştirildi. Hasta aileleri, çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. Anneler için kendilerinden, çocuklar için ebevyenlerinden onam alındı. Homosistein, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 ölçümleri için gerekli finansal destek, Fırat Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)' ın 2074 nolu projesi ile sağlandı. Homosistein, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 ölçümleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı.

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran siyanotik veya asiyanotik kalp hastalığı bulunan 50 hasta ve bu hastaların anneleri alındı. Yaşları 0-24 ay arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastanemiz sağlam çocuk polikliniğine başvuran herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 bebek ve anneleri alındı. Prematür ve intrauterin gelişme geriliği (İUGR) olanlar, majör konjenital malformasyonu olanlar, kromozomal anomalisi olanlar, vitamin desteği alanlar ve kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma ve kontrol grubu annelerden kronik hastalığı olanlar, gebelik döneminden sonra vitamin kullanım öyküsü olanlar, komplikasyonlu gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma dört grupta yapıldı:

Grup 1 (Çalışma grubu çocuk): Konjenital kalp hastalığı tespit edilen 50 hasta

Grup 2 (Çalışma grubu anne): Konjenital kalp hastalığı tespit edilen 50 hastanın annesi

Grup 3(Kontrol grubu çocuk): Herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 çocuk

Grup 4 (Kontrol grubu anne): Herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 çocuğun annesi

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Yirmi dakikalık istirahat periyodunu takiben, homosistein, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 ölçümü için hastalardan ve annelerinden, kontrol grubu için bebek

ve annelerinden, yatar pozisyonda 2 ml kan örneği alındı. Alınan kan örneği düz tüpe konulduktan sonra bir saat içinde 4000 devir/dk.'da 5 dakika süreyle santrifuj edilip serum elde edildi. Serum örneği, daha sonra aynı zamanda homosistein, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 çalışılmak üzere -20 °C'de saklandı.

2.3. Hasta Takibi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk kardioloji polikliniğine başvuran siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalığı tespit edilenlerden homosistein, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 ölçümü için kan örneği alındı. Annelerinden kan örnekleri 8 saatlik açlığı takiben alındı. Hastaların yaş, cinsiyet ve tespit edilen konjenital kalp hastalığı tipi kaydedildi. Sağlam çocuk polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyetleri kaydedilen ve herhangi bir sağlık problemi olmayan bebekler ve anneleri kontrol grubu olarak alındı. Homosistein, vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 ölçümü için kan örneği alındı. Annelerinden kan örnekleri 8 saatlik açlığı takiben alındı.

2.4. Homosistein, Vitamin B12, Vitamin B6, Folik asit ölçümü

Konjenital kalp hastalığı tespit edilen bebeklerden ve annelerinden alınan kan örnekleri ve kontrol grubu olarak herhangi bir sağlık problemi olmayan çocuk ve annelerinden alınan kan örnekleri bir saat içinde santrifuje edildikten sonra -20 °C'de saklanıp daha sonra toplu olarak çalışıldı.

Homosistein HP1100 serisi HPLC cihazı ile çalışıldı. Immuchrom gmbh marka kit kullanılarak ölçüm yapıldı. Üretici firmanın verdiği homosistein referans aralığı 5-15 mmol/L idi. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve serum örneklerinin oda ısısına (+25°C) gelmesi beklendi.

Vitamin B6 HP1100 serisi HPLC cihazı ile çalışıldı. Recipe marka kit kullanılarak ölçüm yapıldı. Üretici firmanın verdiği vitamin B6 referans aralığı 3.6-18 µmol/L idi.

Vitamin B12 ve folik asit Immulite 2000 marka kitlerle (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Lianberis, Gwynedd LL55 4EL United Kingdom) çalışıldı. Üretici firmanın verdiği vitamin B12 referans aralığı 174-878 pg/mL, folik asit 3.1-17.5 ng/mL idi. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve serum örneklerinin oda ısısına (+25°C) gelmesi beklendi.

2.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnek kolmogrov-smirnov testiyle incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılığı göstermek açısından bağımsız iki örnek t testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen çalışma ve kontrol grubu arasındaki farklılığın gösterilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Çalışma SPSS 12.0 paket programında incelenmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya konjenital kalp hastalığı tespit edilen 50 hasta ve bu hastaların anneleri alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir sağlık problemi olmayan 50 bebek ve bunların anneleri alındı. İzole KKH olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Konjenital kalp hastalığı olan hastaların yaşları 1 ile 18 ay arasında idi. Yaş ortalaması 3,68 ay ($\pm 2,5$ ay) idi (Grup 1). Kontrol grubunu oluşturan çocukların yaş ortalaması 4,41 ay ($\pm 3,5$ ay) idi (Grup 3). KKH' lı annelerin yaş ortalaması $30,44 \pm 5,48$ yıl idi (Grup 2). Kontrol grubu annelerin yaş ortalaması $29,14 \pm 4,87$ yıl idi (Grup 4). Cinsiyet dağılımı çalışma grubu çocuklarda 25' i erkek (%50), 25' i kız (%50) idi. Kontrol grubu çocuklarda 26' sı erkek (%52), 24' ü kız (%48) idi (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların demografik özellikleri

	Grup I (n=50) Ort\pmSD	Grup II (n=50) Ort\pmSD	Grup III (n=50) Ort\pmSD	Grup IV (n=50) Ort\pmSD
Yaş (min-max)	3,68 \pm 2,5 ay (1-18 ay)	30,44 \pm 5,48 yıl (19-43 yıl)	4,41 \pm 3,5 ay (1-13 ay)	29,14 \pm 4,87 yıl (20-44 yıl)
Cinsiyet(E/K)	25/25		26/24	

Ekokardiyografik inceleme sonucunda KKH tespit edilen 50 hastanın incelemesinde VSD (%48) en sık görülen konjenital kalp hastalığıydı. Hastaların 40' 1 (%80) asiyanotik KKH , 10' u (%20) siyanotik KKH' ydı. Asiyanotik grupta en sık görülen VSD iken, siyanotik grupta en sık (%8) Fallot Tetralojisi görüldü.

Tablo 12. Konjenital kalp hastalığı olan olguların tiplere göre dağılımı

Asiyantotik KKH	Tüm grup içindeki sıklığı (%)
VSD (n=24)	%48
ASD (n=9)	%18
ASD+VSD (n=7)	%14
Siyanotik KKH	
Fallot Tetralojisi (n=4)	%8
Bat (n=2)	%4
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (n=2)	%4
Pulmoner Atrezi+Triküspit Atrezisi (n=1)	%2
Tek Ventrikül+Pulmoner Stenoz (n=1)	%2

Konjenital kalp hastalığı olan olguların anne-babalarında akrabalık durumu incelendi. Olguların 4' ünde (%8) akrabalık olduğu, 46' sında (%92) akrabalık olmadığı tespit edildi. Kontrol grubunda anne-baba arasında akrabalık 5' inde (%10) saptandı.

Konjenital kalp hastalığı olan olguların gebelik döneminde 33' ü (%66) takipli, 17' si (%34) takipsiz idi. Kontrol grubu olguların (grup 2) gebelik döneminde 43' ü (%86) takipli, 7' si (%14) takipsiz idi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KKH' lı olgularda takipsiz gebelik oranı daha yüksekti. Takipli gebeliklerin %96'sı gebelik tespit edildikten sonraki dönemde ortalama 1-3 ay arasında vitamin desteği almışlardı. Takipsiz gebelikli vakaların gebelik süresince vitamin kullanım öyküsü yoktu.

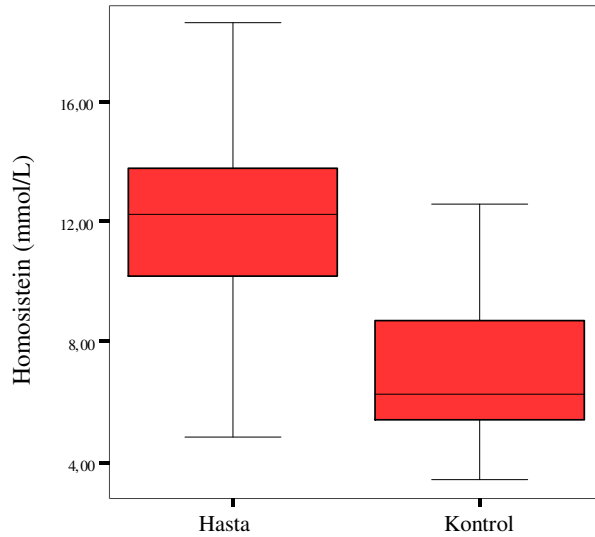
Konjenital kalp hastalığı bulunan olguların diğer kardeşlerinde KKH sıklığı 5 olguda (%10) bulundu. Konjenital kalp hastalığı olan olguların annelerinde ve babalarında KKH öyküsü yoktu.

Çalışma ve kontrol grubu annelerin eğitim düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma grubunda annelerin 9' u (%18) okur yazar değil, 22' si (%44) ilköğretim mezunu, 15' i (%30) ortaöğretim mezunu, 4' ü (%8) üniversite mezunu idi. Kontrol grubunda annelerin 6' sı (%12) okur yazar değil, 17' si (%34) ilköğretim mezunu, 21' i (%42) ortaöğretim mezunu, 6' sı (%12) üniversite mezunu idi. Çalışma grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubunda annelerin eğitim düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma grubu ve kontrol grubunda annelerin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=50)	Çalışma grubu (n=50)
Eğitim durumu	Okur yazar değil	6 (%12)	9 (%18)
	İlköğretim	17(%34)	22(%44)
	Ortaöğretim	21(%42)	15(%30)
	Üniversite	6(%12)	4(%8)

Konjenital kalp hastalığı olan olgularda (Grup 1) homosistein düzeyi $12,1 \pm 2,76$ mmol/L, kontrol grubu olgularda (Grup 3) homosistein düzeyi $7,21 \pm 2,40$ mmol/L bulundu (Şekil 5). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 14).

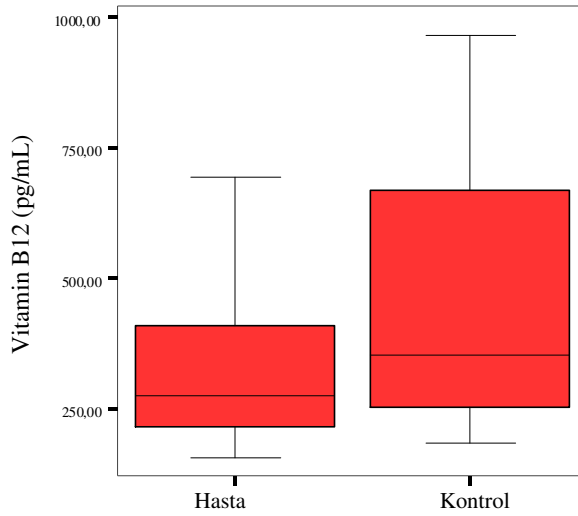


Şekil 5. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 14. Konjenital kalp hastalıklı olgularla kontrol grubunun homosistein(hcy), vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 değerlerinin karşılaştırılması

	Grup I (n=50) (Ort±SD)	Grup III (n=50) (Ort±SD)	p değeri
Hcy (mmol/l) (Min-max)	12,1±2,76 (4,8-17,8)	7.21±2.40 (3,4-14,8)	p<0,05
Vitamin B12 (pg/ml) (Min-max)	375,1±236,3 (155-990)	474,3±270,7 (183-968)	p<0,05
Folat (ng/ml) (Min-max)	13,2±4,55 (3.22-23.1)	12,5±4,21 (3.47-19.6)	p>0,05
Vit B6 (µg/l) (Min-max)	12,02±3,75 (4,8-17,8)	12,5±4,21 (3,47-19,6)	p>0,05

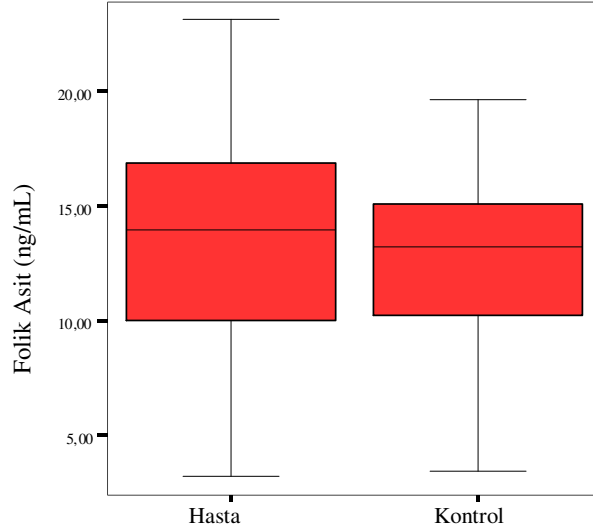
Konjenital kalp hastalığı olan olgularda (Grup 1) vitaminB12 düzeyi 375,1±236,3 pg/mL, kontrol grubu olgularda (Grup 3) vitamin B12 düzeyi 474,3±270,7 pg/mL bulundu (Şekil 6). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05) (Tablo 14).



Şekil 6. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki

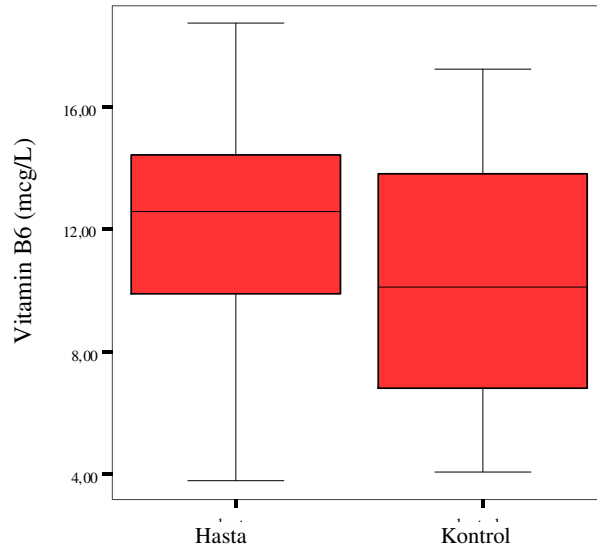
Konjenital kalp hastalığı olan olgularda (Grup 1) folik asit düzeyi 13,2±4,55 ng/mL, kontrol grubu olgularda (Grup 3) folik asit düzeyi 12,5±4,21 ng/mL bulundu

(Şekil 7). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 14).



Şekil 7. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun folik asit düzeyleri arasındaki ilişki

Konjenital kalp hastalığı olan olgularda (Grup 1) vitamin B6 düzeyi $12,02\pm 3,75$ mcg/L, kontrol grubu olgularda (Grup 3) vitamin B6 düzeyi $10,42\pm 3,64$ mcg/L bulundu (Şekil 8). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 14).



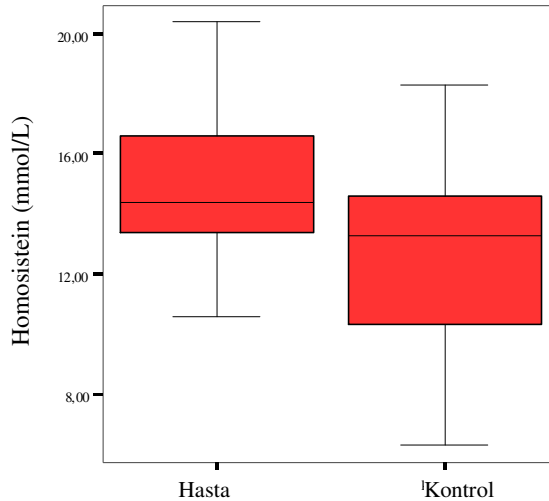
Şekil 8. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olgularla kontrol grubunun vitamin B6 düzeyleri arasındaki ilişki

Konjenital kalp hastalığı olan olguların annelerinde (Grup 2) homosistein düzeyi $14,9 \pm 2,35$ mmol/L kontrol grubu olguların annelerinde (Grup 4) homosistein düzeyi $12,4 \pm 3,04$ mmol/L bulundu (Şekil 9). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Konjenital kalp hastalıklı olguların anneleri ile kontrol grubunun homosistein (Hcy), vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 değerlerinin karşılaştırılması

	Grup II (n=50) (Ort±SD)	Grup IV (n=50) (Ort±SD)	p değeri
Hcy (mmol/l) (min-max)	$14,9 \pm 2,35$ (10,8-22,6)	$12,4 \pm 3,04$ (6,3-18,3)	$P < 0,05$
Vitamin B12 (pg/ml) (min-max)	$234,8 \pm 91,6$ (150-435)	$299,5 \pm 146,1$ (150-850)	$P < 0,05$
Folat (ng/ml) (min-max)	$5,88 \pm 3,46$ (1,71-17,8)	$7,96 \pm 3,87$ (2,2-18,3)	$P < 0,05$
Vit B6 (μ g/l) (min-max)	$11,1 \pm 3,41$ (4,6-17,6)	$11,4 \pm 3,13$ (6-16,4)	$P > 0,05$

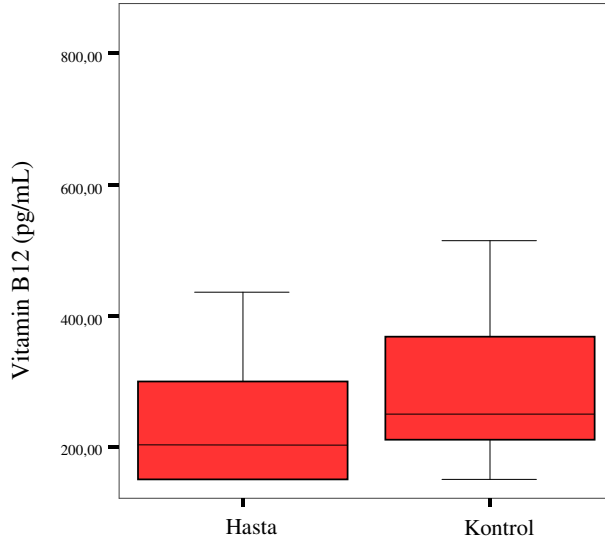
Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların annelerinin 22' sinde (%44) homosistein düzeyi yüksek, 28' inde (%56) homosistein düzeyi normal olarak bulunmuştur.



Şekil 9. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların anneleri ile kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

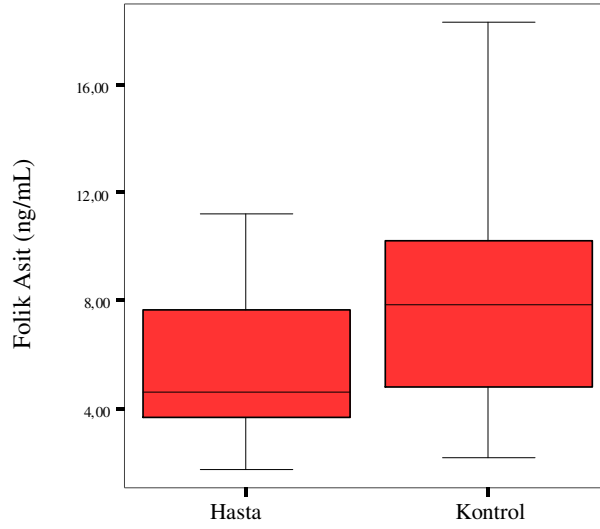
Konjenital kalp hastalığı olan olguların annelerinde (Grup 2) vitamin B12 düzeyi $234,8 \pm 91,6$ pg/mL kontrol grubu olguların annelerinde (Grup 4) vitamin B12 düzeyi $299,5 \pm 146,1$ pg/mL bulundu (Şekil 10). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 15).

Homosistein düzeyi yüksek olan annelerin vitamin B12, folik asit, vitamin B6 düzeyleri karşılaştırıldığında; 4' ünde (%18) vitamin B12 ve folik asitin düşük olduğu, 10' unda (%45,4) vitamin B12'nin düşük olduğu, 7' sinde (%31,8) folik asit düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Bir olguda ise vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Homosistein düzeyi normal olan kontrol grubu annelerin ikisinde vitamin B12 düzeyleri düşük olarak bulundu.



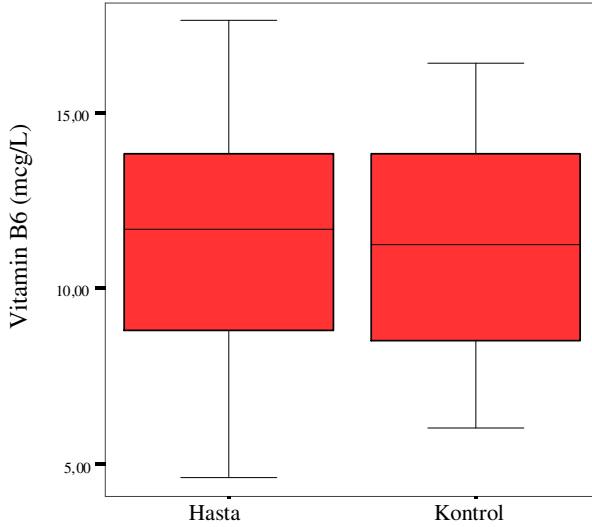
Şekil 10. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların anneleri ile kontrol grubunun vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki

Konjenital kalp hastalığı olan olguların annelerinde (Grup 2) folik asit düzeyi $5,88 \pm 3,46$ ng/mL kontrol grubu olguların annelerinde (Grup 4) folik asit düzeyi $7,96 \pm 3,87$ ng/mL bulundu (Şekil 11). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) (Tablo 15).



Şekil 11. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların anneleri ile kontrol grubunun folik Asit düzeyleri arasındaki ilişki

Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguların annelerinde (Grup 2) vitamin B6 düzeyi $11,1 \pm 3,41 \mu\text{g/L}$, kontrol grubu olguların annelerinde (Grup 2) vitamin B6 düzeyi $11,4 \pm 3,13 \mu\text{g/L}$ bulundu (Şekil 12). Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 15). Homosistein düzeyi yüksek olan 22 çalışma grubu annenin hiçbirinde vitamin B6 düşüklüğü tespit edilmedi.



Şekil 12. Konjenital kalp hastalığı tespit edilen olguları anneleri ile kontrol grubunun vitamin B6 düzeyleri arasındaki ilişki

Konjenital kalp hastalıklı olgularla (Grup 1) kontrol grubu (Grup 3) karşılaştırıldığında, homosistein düzeyinin kontrol grubunda daha düşük olduğu, buna karşılık vitamin B12 düzeyinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Fakat homosistein ve vitamin B12 düzeyleri her iki grupta normal referans aralığında idi. KKH'lı olgularla kontrol grubu olguların folik asit ve vitamin B6 düzeylerinin her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubu vaka annelerin 8'inde (%16)'da homosistein yüksekliği tespit edildi. Bunların birinde vitamin B12 düşüklüğü, ikisinde ise folik asit düşüklüğü bulunmuştur. Diğer 5 olguda ise vitamin B12, folik asit, vitamin B6 düzeyleri normal olarak bulunmuştur.

Çalışma grubu annelerle (Grup 2) kontrol grubu (Grup 4) karşılaştırıldığında çalışma grubunda homosistein düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek, vitamin B12 ve folik asit düzeyinin ise kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Vaka ve kontrol grubunda vitamin B6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Konjenital kalp hastalığı olan olgular ve annelerinin homosistein düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur. KKH'lı olgular ve annelerinde vitamin B12 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Konjenital kalp hastalığı olgularla anneleri karşılaştırıldığında folik asit düzeyinin hasta grubu çocuklarda normal, annelerinde düşük olduğu bulunmuştur. Vitamin B6 düzeyinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu bulunmuştur.

4. TARTIŞMA

Dünyada KKH ile yaklaşık her yıl bir milyon çocuk doğmaktadır. Bu kompleks malformasyon infantlarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmakta ve beraberinde yüksek sağlık harcamaları getirmektedir (15, 16). Bu malformasyonlar yenidoğanlarda görülen konjenital malformasyonlar arasında en sık görülenidir ve konjenital anomalilere bağlı infant ölümlerinin 1/3'den daha fazlasını oluşturmaktadır (76, 78).

Literatürde DKH prevalansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Konjenital kalp hastalığı Hollanda'da her 1000 doğumda 6, ABD' de her 1000 doğumda yaklaşık 9 oranında görülmektedir (3). Ferencz ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada DKH prevalansı 1000 canlı doğumda 3,7 oranında bulunmuştur. Fyler ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada çalışmada DKH prevalansı 1000 canlı doğumda 2 oranında bulunmuştur. Grabitz ve ark.'nın (81) yaptığı çalışmada prevalansın 1000 canlı doğumda 5,5 olduğu bildirilmiştir. Ölü doğumlarda prevalansın yaklaşık 10 kat arttığı bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer oranların olduğu görülmektedir (37).

Konjenital kalp hastalığının etyolojisini genetik ve çevresel faktörler oluşturur. Yapılan çalışmalarda yaklaşık %15'nin nedeni bilindiği ve %85'de nedenin bilinmediği rapor edilmiştir (82). Etiyolojide birçok faktörün rol oynayabileceği belirtilmektedir. KKH vakalarının çoğunun multifaktoriyel olduğu ve genetik predispozisyon ile çevresel uyarının bir bileşimi nedeniyle ortaya çıktıkları düşünülmektedir (43).

Genetik geçişin oldukça önemli olduğu DKH'da akrabalıkla ilişkisi açısından birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kan bağı olan akrabaların, toplumun genelinde görülen ortak gen yüzdesinin dışında, akraba oldukları için ayrıca daha da fazla ortak genleri vardır. Akraba evliliği genetik hastalıkların epidemiyolojisini etkileyen önemli durumlardan biridir ve dünya toplumunun %20'sini etkilemektedir. Doğan çocukların en az %8.4'ü akraba evliliklerinden doğmaktadır. Akraba evliliği yapan popülasyonda özürlü çocuk doğma riski diğer popülasyona göre iki kat fazla (%8-9) olmaktadır. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte (Güneydoğu Anadolu ve Karadeniz bölgesinde yüksek Trakya bölgesinde düşük) genel olarak %20-25 arasında olduğu

bildirilmektedir. Bu evlilikler, bazı hastalıkların ortaya çıkması bakımından “biyolojik olarak riskli” gruba giren kardeş çocukları ve kardeş torunları arasında yapılmaktadır (83). Bizim çalışmamızda çalışma grubunda akrabalık oranı %8, kontrol grubunda %10 bulunmuştur.

Gatrad ve ark.’nın (84) yaptığı çalışmada 4690 infant ve çocukta anne baba akrabalığı incelenmiş. 4476 ingiliz ile 214 asya kökenli grup karşılaştırılmış. Konjenital kalp anomalisi olan hastalardan kompleks lezyonların Asyalı grupta daha fazla olduğu gösterilmiş. Akriba evliliği Asya popülasyonunda daha yüksek oranda bulunmuştur. Basit kardiyak lezyonların görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kanıt olarak kompleks kardiak lezyonların önemli bir resesif genetik geçiş gösterdiği fakat segragasyon analizinin saf genetik kalıtımı desteklemediği sonucuna varılmıştır.

Nabulsi ve ark.’nın (85) Lübnan’lı hastalarda yaptığı çalışmada izole KKH ve akrabalık arasındaki ilişkisi incelenmiş. Birinci derece kuzen evliliği olanlarda diğer akrabalık gruplarına göre daha yüksek oranda KKH’na rastlandığı görülmüştür. Birinci derece akriba olanlarda büyük damar lezyonları ve koroner arter anomalileri dışındaki kardiyak malformasyonların daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Aort anomalileri, ASD, çift çıkışlı sağ ventrikül, pulmoner atrezi, PDA, pulmoner stenoz, fallot tetralojisi akrabalık evliliği olanlarda daha belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Homozigot resesif genlerin bu durumda rol oynayabileceği vurgulanmıştır.

Becker ve Halees’ in (86) yaptığı çalışmada birinci ve ikinci derece kuzen akrabalığı olanlarda ASD, valvüler AS, MVP ve fallot tetralojisi sıklığında anlamlı fark tespit edilmesine rağmen diğer KKH’da anlamlı fark saptanmamıştır.

Subramanyan ve ark.’nın (87) 139707 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalığı 992 infantta tespit edilmiştir (7,1/1000). En sık görülen KKH tipi VSD (%24,9) olarak bulunmuştur. Bu hastaların ebevyenlerinde akrabalığın %3,3 olduğu görülmüş ve akrabalık ile KKH arasında ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda KKH tespit edilen hastalarda akrabalık oranı % 8 oranında bulunmuştur. KKH bulunan 50 olgumuzun beşinde akrabalık olduğu, beş hastanın ikisinin siyanotik KKH olduğu tespit edildi. Literatürde KKH ile akrabalık arasında

farklı oranlar bildirilmektedir. Akraba evliliği bazı toplumlarda sık olmasına rağmen özellikle Avrupa ve ABD’de bu oranın daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. KKH’ nın dünyada farklı coğrafyalarda benzer oranlarda görülmesi akraba evliliği ile ilişkisinin belirgin olmadığını göstermektedir. Fakat özellikle kompleks kardiyak lezyonların akraba evliliği olanlarda daha yüksek oranda görüldüğünü yapılan çalışmalar desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda doğumsal kalp hastalığının bir sonraki doğacak kardeşte tekrarlama riskinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda KKH’ ı tespit edilen hastaların kardeşlerinde KKH olanların oranı %10 bulunmuştur. Literatürde anne ve babada KKH olması durumunda doğacak çocuk içinde risk olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda hiçbir hastanın anne ve babasında KKH hastalığı yoktu. İkiz olan kardeşlerde de benzer veya birbiriyle aynı kalp defektlerine rastlandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda KKH tespit edilen hataların (n=50) ikisi ikizdi (n=4). İkizlerin bir çiftinde birbiriyle aynı KKH tespit edilirken, diğer ikiz çiftinde birbirinden farklı KKH’ nın olduğu bulunmuştur.

Caputo ve ark.’nın (88) yaptığı çalışmada ikiz olmayan 1743 hasta incelenmiştir. 67’ sinde KKH tespit edilmiştir (%3,8). 67 hastanın kardeşleri incelenmiş 35’inde(%52,2) benzer veya birbiriyle aynı KKH tespit edilmiş. 66 ikiz incelenmiş ve bunların 9 çiftinde %100 aynı olan KKH saptanmıştır. Bu durumun çift yumurta ikizlerinde KKH’ nın tekrarlama ve uyumunun daha yüksek oranda olacağı ve bununla bilinmeyen bir çevresel riske bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Genellikle hasta kadınların çocuklarında erkeklere göre daha yüksek risk olduğu kabul edilmektedir ve bu durumun bozukluğun tipine göre değişebileceği bildirilmiştir. Birçok kuşakta DKH’ı olan aileler vardır. Bu durumda Mendelyen faktörler ve teratojenite açısından değerlendirilmesi öncelikle önerilmektedir. Aynı kalp defektinin olup olmadığına bakılmaksızın hasta iki kardeş varlığında, gelecek 3. kardeşte risk, nadir defektler için %5, VSD gibi sık görülenler için riskin daha fazla olduğu (%10) gösterilmiştir (89).

Baltimore-Washington Bebek çalışmasında daha önceden KKH’ lı çocuğu olan gebeliklerin %3,5’ de, takip eden diğer gebeliklerde KKH’ lı doğum öyküsü olduğu bildirilmiştir (9). Sol taraflı tıkaçıcı (obstrüktif) hastalıklar, pulmoner arter stenozu ve Ebstein anormalliği alt gruplarında yüzdeler %4,5 ile 13,8 arasında

değişmektedir. Sol kalp hastalığı olan çocukların kardeşlerinin %9,4'ünde KKH olduğu gösterilmiştir (90). Fetal ekokardiyografi kullanılan bir çalışmada hasta kardeş sayısı ikiye çıktığında, bir sonraki kardeşte risk %10 olarak hesaplanmıştır (91).

Çalışmamızda kontrol grubundaki annelerin eğitim düzeyi, çalışma grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubundaki annelerin gebelikleri döneminde %66'sının takipli olduğu, kontrol grubundaki annelerin ise %86'nın takipli olduğu bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubu anneler gebelik öncesi dönemde vitamin desteği almamışlardı. Takipli gebeliklerin %96'sı gebelik tespit edildikten sonraki dönemde ortalama 1-3 ay arasında vitamin kullanım öyküsü vardı. Takipsiz gebeliklerin ise gebelikleri dönemine herhangi bir vitamin desteği almamışlardı.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gebelik döneminde folik asit alımının KKH gelişimini engellediği gösterilmiştir. Kalp gelişiminin duyarlı olduğu periyotta annenin vitamin kullanımının özellikle kalp defekti riskini azalttığını göstermiştir.

İnsan ve hayvanlarda folik asit eksikliği ile yapılan diyet çalışmalarında metilasyon genom yayılımının azaldığı saptanmış ve folat replasmanı sonrasında bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. DNA metilasyonundaki bozukluğun malformasyon gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (92).

Hernandez-diaz ve ark.'ları (93) folatın kardiyovasküler gelişimde anahtar faktör olduğu, gebeliğin ilk trimestirinden sonra annenin folat antagonistlerine maruz kalmasının kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını göstermiştir. Folik asit içerikli multivitamin kullanımını ile riskin azaldığı bildirilmiştir.

Shaw ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmada hiç vitamin desteği almayan annelerle günlük folik asit alan anneler arasında yapılan karşılaştırmada folik asit alan anne bebeklerinde KKH'nın %83 oranında daha az görüldüğü bildirilmiştir.

Lorenzo ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada nonsendromik KKH hastalığı olan 958 infant ile herhangi bir doğum defekti olmayan infantaların, anelerinin gebelikten önceki ve gebelik dönemindeki vitamin alımı sorgulanmıştır. Gebelik öncesi 3 ay ile gebelik başlangıcından itibaren 3 aylık periyotta multivitamin alanlarda KKH riskinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Gebeliğin 1. ayından sonra multivitamin alanlarda ise riskin azalmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak

multivitaminlerin gebelik öncesi 3 ay süre ile kullanılması ve gebelikten sonra 3 ay devam edilmesi durumunda riskin %25 oranında azalacağı belirlenmiştir. Çalışma grubuna göre kontrol grubunda eğitim seviyesi daha yüksek oranda bulunmuştur. Eğitim seviyesi yüksek olanlarda prekonsepsiyonel dönemde multivitamin kullanımı daha yüksek oranda bulunmuştur. Hiçbir dönemde multivitamin desteği almayanlarda kompleks kardiyak defektler daha yüksek oranda görülmüştür.

Yüksek eğitim seviyesi olan kadınlara göre düşük eğitim seviyeli kadınların beslenmede vitamin B12 alımının daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diyetteki vitamin B12 yalnızca hayvansal gıdalardan karşılandığı, düşük eğitim seviyeli insanların bu yiyecekler konusunda, sağlıklı yiyecek hazırlama ve alma konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları bildirilmiştir (96).

Protein alımı B vitamini alımı ile dengededir. Homosisteinin tek prokürsörü metionindir ve metionin kaynağı diyetle alınan proteindir. Yüksek protein diyeti homosistein konsantrasyonunu gün içinde artırır. Özellikle folat homosistein remetilasyonunda önemli bir substrattır. Bu nedenle maternal protein alımında dengesizlik ve folat eksikliği homosistein metabolizmasını bozar ve kolayca hafif hiperhomosisteinemi oluşumuna yol açar (97, 98).

Çalışmamızda çalışma grubu annelerde homosistein düzeyininin yüksek olduğu, vitamin B12 ve folik asit düzeyinin ise kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Gebelik döneminde diyetle vitamin B12 alımının yetersiz olduğu anne bebeklerinde KKH riskinin 2 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük kan vitamin B12 konsantrasyonu artmış nöral tüp defekti ve orofasial bozukluklarla ilişkilidir (99). Düşük vitamin B12 alımı sonucunda homosistein konsantrasyonu artar. Maternal hiperhomosisteinemi ile çocuklarda KKH arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (100).

Tavuk embriyolarında yapılan çalışmalarda nöral krest hücre migrasyonunun olduğu dönemde nöral tüp lümeni içine yapılan 30µM homosistein enjeksiyonundan sonra %83 oranında subarteryal VSD saptanmıştır (101, 102). Bu homosistein konsantrasyonu insanda hafif hiperhomosisteinemiye denk gelmektedir.

Yapılan deneysel çalışmalar hafif hiperhomosisteineminin teratojenik etkilerinin olduğunu göstermiştir (103). Folat ve vitamin B12 homosisteinin

metiyonine remetilasyonunu sağlar. Sınırlı folat desteği protein ve lipidlerin DNA metilasyonunu bozarak metilasyon döngüsüne etki eder. Homosistein oksidatif stresi provoke ederek reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksit oluşumuna neden olur (104).

Kopusta ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk defa hafif maternal hiperhomosisteinemi ile KKH arasındaki risk gösterilmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalarda bu bulguları doğrulamıştır (105,106).

Hiperhomosisteineminin ana nedeni düşük B vitamini alımıdır. Folik asit ve vitamin B12 homosisteinin remetilasyonunu sağlar. Vitamin B6 homosisteinin transsülfürasyonunda önemlidir. Vitamin B6 alım yetersizliği biyokimyasal bozukluk yaparak hiperhomosisteinemiye neden olur. Sonuç olarak DNA hipometilasyonu gelişir ve KKH gelişimine yol açar (107). Diyetle folik asit ve vitamin B12 alımının artışı DNA hipometilasyonunu minimalize eder (108). Bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda vitamin B6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Verkleij ve ark. (109) yaptıkları çalışmada 98 anne, 134 kontrol grubunu oluşturan anne, 149 çocuk ile 173 kontrol grubu çocuktan oluşan olguları incelemişlerdir. Çalışma ve kontrol grubu çocukların yaşları 11-18 ay arasında değişmektedir. İki grubun kız ve erkek oranı benzer bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubu arasında hiçbir ailesel akrabalık tespit edilmemiştir. Hiperhomosisteinematik çalışma grubu annelerde, normohomosisteinematik çalışma grubu annelere göre serum folat ve vitamin B12 konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur. Serum ve RBC folat düzeyleri kontrol grubu çocuklarına göre çalışma grubu çocuklarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Maternal homosistein konsantrasyonunun 14 mmol/L' nin üzerinde olması durumunda çocuğun KKH' lı olabilme riskinin artabileceği belirtilmiştir. Homosistein konsantrasyonunun artması ile riskin dahada yüksek olabileceği belirtilmiştir. Kısmen düşük folat ve vitamin B12' ye bağlı olarak maternal hiperhomosisteineminin artmış KKH riskiyle ilişkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda çalışma grubu annelerin homosistein düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Vitamin B12 ve serum folik asit düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Çalışma grubundaki

çocuklarla kontrol grubu çocuklarda serum folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Anna ve ark.'nın (110) yaptığı çalışmada KKH'lı çocuğu olan 192 anne ve KKH'lı çocuğu olmayan 216 kontrol grubu annenin homosistein, vitamin B12, folik asit, vitamin B6 düzeylerine bakılmış ve annelerin diet alımı sorgulanmıştır. Homosistein düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir. Normohomosisteinemik gruba göre hiperhomosisteinemilerde vitamin B12 alımının daha düşük olduğu ve bunun anne eğitim düzeyiyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda vitamin B12 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Eğitim seviyesi düşük olanlarda vitamin B6 ve folat alımının çalışma ve kontrol grubunda benzer olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da homosistein düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Eğitim seviyesinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu, kontrol grubunda multivitamin kullanımının daha yüksek oranlarda olduğu bulunmuştur.

Hobbs ve ark.'nın (111) yaptığı çalışmada 224'ü KKH ile sonuçlanmış, 90'ı ise kontrol grubundan oluşan gebeliklerin folat bağımlı metiyonin ve homosistein metabolizmasının biyomarkırları karşılaştırılmıştır. Nonsendromik KKH bulunanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Folik asit, homosistein, SAM, SAH, vitamin B12 ve adenozinin plazma konsantrasyonları, yaşam stili ve sosyodemografik özellikleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma grubunun olguları daha yüksek homosistein ve SAH ortalama konsantrasyonuna sahipken ortalama metiyonin ve SAM konsantrasyonları daha düşük olarak bulunmuştur. Vitamin B12, folik asit ve adozin konsantrasyonlarının çalışma ve kontrol grubularında birbirinden farklı olmadığı bulunmuştur. Çalışmanın aksine bizim çalışmamızda vitamin B12 ve folik asit kontrol grubuna göre çalışma grubunda daha düşük iken vitamin B6 her iki grupta benzer konsantrasyonda bulundu.

Hiperhomosistenemi yetişkin kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörüdür (112). Prenatal dönemde yüksek homosistein düzeyi ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan ateroskleroz için birincil neden olarak gösterilmektedir. Bu nedenle hiperhomosisteinemili anneler ve çocuklarının ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler hastalık gelişme açısından riskli olabileceği belirtilmiştir (113).

Çalışmamız sonucunda, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, daha önce KKH'lı doğum öyküsü olanlarda, anne veya babada KKH öyküsü olanlarda KKH'lı çocuk doğurma oranı yüksektir. Yapılan çalışmaların neticesinde homosistein yüksekliğinin, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin KKH'lı doğum riskini arttırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamız bu bulguları desteklemektedir. Bu bulgular ışığında KKH' da homosistein, vitamin B12 ve folik asitin kritik rol oynadığı bulunmuştur. Maternal homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyinin gebelikten önce tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması durumunda konjenital kalp hastalığı riskinin azalacağı kanaatindeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet* 2000; 97: 319-325.
2. March of Dimes Birth Defects Foundation. Global report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. New York: White Plains, 2006: 28.
3. European Registration Of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT). Department of Medical Genetics, University Medical Centre Groningen. Groningen, the Netherlands, 2005. Accessed on August 20, 2010. (<http://www.eurocatnederland.nl>)
4. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol* 2003; 18: 111-121.
5. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53:1-89.
6. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 660-666.
7. Boneva RS, Botto LD, Morre CA. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103: 2376-2381.
8. Lawoko S, Soares JJ. Quality of life among parents of children with congenital heart disease, parents of children with other diseases and parents of healthy children. *Qual Life Res* 2003; 12: 655-666.
9. Economic costs of birth defects and cerebral palsy. United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 694-709.
10. Tanman B, Cantez T, Dindar A, Aydoğan Ü. Doğumsal kalp hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1157-1186.

11. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr* 2003; 18: 111-121.
12. Rozen R. Methylenetetrahydrofolate Reductase in Vascular Disease, Neural Tube Defects and Colon Cancer. Chapter 6, Europharma, SA 1998.
13. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, Stevens E, Trijbels F, HJ Blom, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 142-150.
14. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-sagie T, Gutman A, Hares Nissenkorn A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999; 15: 539-543.
15. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999; 12: 230-240.
16. Telefoncu A. Tıp ve Fen Bilimleri Biyokimya. 1. Baskı, İstanbul: Akta Tıp Kitapları Sermet Matbaası, 1988: 178-179.
17. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar* 2001; 29: 181-190.
18. Akar N, Akar E, Özel D. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research* 2001; 102: 115-120.
19. Berg K, Malinov MR, Kierulf P, Upson B. Population variation and genetics of plasma homocysteine level. *Clin Genet* 1992; 4: 315-321.
20. Dekou V, Whincup P, Papacost O, Ebrahim S, Lennon L, Ueland P, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 659-666.
21. Kaye JM, Stanton KG, Mccann VJ, Vasikaran SD, Burke V, Taylor RR, et al. Homocysteine, folate, methylenetetrahydrofolate reductase genotype and vascular morbidity in diabetic subjects. *Clin Sci* 2002; 102: 631-637.

22. Schmitz C, Lindpainter K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:1812-1818.
23. Hobbs CA, Cleves MA, Melnyk S, Zhao W, James SJ. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 147-153.
24. Larsen WJ. Development of the heart. In: Schmitt WR, Otway M, Bowman Schulman E, editors. *Human embryology*. New York, Churchill Livingstone, 1993: 131-165.
25. Baldwin HS, Artman M. Recent advances in cardiovascular development: Promise for the future. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 456-468.
26. Keith LM, Persaud T. İnsan Embriyolojisi. Dalçık H, Yıldırım M (çeviri editörü) s 286-337 İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri 2009.
27. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, DeRuiter MC, Poelmann RE. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res* 2005; 57: 169-176.
28. Markwald R, Eisenberg C, Eisenberg L, Trusk T, Sugi Y. Epithelial-mesenchymal transformations in early avian heart development. *Acta Anat (Basel)* 1996; 156: 173-186.
29. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: septation of the atriums and ventricles. *Heart* 2003; 89:949-958.
30. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 1983; 220: 1059-1061.
31. Bartelings MM, Wenink AC, Gittenberger-De Groot AC, Oppenheimer-Dekker A. Contribution of the aorticopulmonary septum to the muscular outlet septum in the human heart. *Acta Morphol Neerl Scand* 1986; 24: 181-192.

32. Qayyum SR, Webb S, Anderson RH, Verbeek FJ, Brown NA, Richardson MK. Septation and valvar formation in the outflow tract of the embryonic chick heart. *Anat Rec* 2001; 264: 273-283.
33. Ertuğrul T, Ömeroğlu R, Dindar A, Aydoğan Ü. Kalp Damar Sisteminin Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1131-1155.
34. Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*. Ankara: Antıp AŞ-Baran Ofset, 2002: 1065–1084.
35. Botto LD and Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol*; 2003; 18 :111-121.
36. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 155-65.
37. Güven H, Rahmi Bakiler A, Kozan M, Aydınlioğlu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg* 2006; 49: 8-11.
38. Gürkan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, Erdem G (editörler). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı*. 1. Baskı. Ankara: Alp Ofset, 2004: 503-512.
39. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; 1: 5-13.
40. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. *Rudolph's Pediatrics*. 20th ed. The United States of America: Prentice Hall International, 1996: 1457-1471.
41. Wilson DI, Goodship JA, Burn J, Cross IE and Scambler PJ. Deletions within chromosome 22q11 in familial congenital heart disease. *J Med Genet* 1992; 24: 573-575.
42. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 492-498.

43. Öztarhan K. Konjenital Kalp hastalığı. Akçay T (çeviren) s 1475-1551. Nelson Pediatri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2008.
44. Mone SM, Valentin F, Robert A, Rourke R, Wayne A. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. *Pediatrics* 2004; 4:1058-1069.
45. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1991; 1273-1281.
46. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-1128.
47. Matthew MR, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis Research* 1993; 71: 337-359.
48. Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
49. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
50. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
51. Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, Lennon L, Ueland P, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 659-666.
52. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH, Stevens EM, trijbels FJ, Blom HJ. Thermolabile 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 142-150.

53. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Eskes T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 1998; 128: 1336-1341.
54. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 459-469.
55. Scott JM, Molloy AM, Kennedy DG, Kennedy S, Weir DG. Effects of the disruption of transmethylation the central nervous system: an animal model. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154: 27-31.
56. Kang S, Passen EL, Ruggie N, Woong PV, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:1463-9.
57. Dinavahi R, Falker B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin hypertens* 2004; 6: 494-500.
58. Taşkın G, Yılmaz SE, Yıldırımkaaya M, Nadirler F, Halloran M, et al. Plasma homocysteine levels in a healthy Turkish population sample. *Acta Cardiologica* 2006; 61: 35-42.
59. Sipahi E, Taskin G, Kumbasar D, Halloran M, Yildirimkaya M, Nadirler F, et al. Hyperhomocysteinemia and coronary artery disease in the Turkish population. *Acta Cardiol* 2002; 57: 415-420.
60. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Toumilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19.
61. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1775-1781.

62. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European Society of cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-1248.
63. Misirlioğlu ED, Aliefendioğlu D, Doğru MT, Sanli C, Oktay A. Transposition of the great arteries in a newborn whose mother was treated with carbamazepine during pregnancy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 344-355.
64. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003; 4(4): 41-51.
65. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR, et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 660-664.
66. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM, et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 228-233.
67. Nelen WL. Hyperhomocysteinaemia and human reproduction. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 758-763.
68. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 157-165.
69. Ayar A, Celik H, Ozcelik O, Kelestimur H. Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 789-793.
70. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H, Aydın Z (çeviren) s 889-891. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996.
71. Basu TK, Dickerson JW. *Vitamins in Human Health and Disease*. Oxon: CAB International; 1996: 86-105.

72. Bailey LB. Dietary reference intakes for folate: the debut of dietary folate equivalents. *Nutr Rev* 1998; 56: 294-299.
73. Hunges J, Buttriss J. An update on folates and folic acid: contribution o MAFF-funded research. *Brith Nutr Found Nutrition Bulletin* 2000; 25: 113-124.
74. Scot JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 441-448.
75. Hoffbrand AV, Weir DG. Historical review. *Brith J Heamatol* 2001; 113: 579-589.
76. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001; 107: 32.
77. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1096-1103.
78. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet* 2000; 97: 319-325.
79. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Wilson PD, Brenner JI, Neill JA, et al. Congenital heart disease: prevalence at live birth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-37.
80. Fyler DC. Report of the New England regional infant cardiac program. *Pediatrics* 1980; 65: 377-461
81. Grabitz RG, Michel RJ, Collins NRL. Congenital heart disease: incidence in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 381-388.
82. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol* 2003; 18: 111-121.
83. Tekbaş ÖF, Oğur R, Uçar M. Genç erişkin erkekler arasında akraba evliliği sıklığının ve nedenlerinin araştırılması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2005; 4: 120-128.

84. Gatrad AR, Read AP, Watson GH. Consanguinity and complex cardiac anomalies with situs ambiguus. *Arch Dis Child* 1984; 59: 242-245.
85. Nabulsi MM, Tamim H , Sabbagh M , Mounir V, Obeid Y, Khaled A, et al. Parental consanguinity and congenital heart malformations in a developing country. *Am J Med Genet* 2003; 342-347.
86. Becker S, Halees ZA. First-cousin mating and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Community Genet* 1999; 2: 69-73.
87. Subramanyan R, Joy J, Venugopalan P, Sapru A, al Khusaiby SM. Incidence and spectrum of congenital heart disease in Oman. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 337-341.
88. Caputo S, Russo MG, Capozzi G, Esposito T, Martina L, Cardaropol D et al. Congenital heart disease in a population of dizygotic twins: an echocardiographic study. *Int J Cardiol* 2005; 102: 293-296.
89. Erçal D. Doğumsal kalp hastalıklarında genetik danışma. *T Klin J Cardiol* 2008; 1:133-138.
90. Gelb BD. Genetic basis of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:110-115.
91. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 923-929.
92. McKay JA, Williams EA, Mathers JC. Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 1006-1007.
93. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614.
94. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59: 536-545.

95. Botto D, Mulinare J, Erickson D. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 878-884.
96. Lu N, Samuels ME, Huang KC. Dietary behavior in relation to socioeconomic characteristics and self-perceived health status. *J Health Care Poor Underserved* 2002; 13: 241-257.
97. Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999; 135: 773-784.
98. Konings EJ, Roomans HH, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WH, van den Brandt PA. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 765-776.
99. van Rooij IA, Swinkels DW, Blom HJ, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Vitamin and homocysteine status of mothers and infants and the risk of nonsyndromic orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1155-1160.
100. Hobbs CA, Cleves MA, Melnyk S, Zhao W, James SJ. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:147-553.
101. Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, van Iperen L, Gittenberger-de Groot AC. Cardiac outflow tract malformations in chick embryos exposed to homocysteine. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 365-373.
102. Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, Van Iperen L, Lindemans J, Ursem NT, et al. Folic acid and homocysteine affect neural crest and neuroepithelial cell outgrowth and differentiation in vitro. *Dev Dyn* 2003; 227: 301-308.
103. Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, van Iperen L, Gittenberger-de Groot AC. Cardiac outflow tract malformations in chick embryos exposed to homocysteine. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 65-373.
104. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids* 2003; 25: 409-417.

105. Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999; 135: 773-784.
106. Hobbs CA, Cleves MA, Melnyk S, Zhao W, James SJ. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:147-153.
107. McKay JA, Williams EA, Mathers JC. Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 1006-1017.
108. Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 2001; 475:57-67.
109. Verkleij-Hagoort A, Verlinde M, Ursem N, Lindemans J, Helbing W, Lathrop M, et al. Maternal hyperhomocysteinaemia is a risk factor for congenital heart disease. *BJOG* 2006; 113: 1412-1418.
110. Anna C, Hagoort V, Vries J , Nicolette Ursem C, Jonge R , Wim CJ. Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect . *Eur J Nutr* 2006; 45: 478-548.
111. Hobbs CA, Mario A Cleves, Stepan Melnyk, Weizhi Zhao, S Jill James. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 147-153.
112. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Brattstrom L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246: 425-54.
113. Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, van Iperen L, Gittenberger-de Groot AC. Homocysteine induces endothelial cell detachment and vessel wall thickening during chick embryonic development. *Circ Res* 2004; 94: 542-549.

6. EKLER

EK A. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (1)

Amaç: Konjenital kalp hastalığı tanısı alan bebekler tespit edilip plazma homosistein, vitaminB12 ve folik asit düzeyleri çalışılacaktır. Konjenital kalp hastalığı bulunmayan sağlıklı bebeklerden de, plazma homosistein, vitaminB12 ve folik asit düzeyleri çalışılacaktır. Bu tetkikin yapılmasında amaç homosistein düzeyi ile konjenital kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Yapılan çalışmalar sonucunda konjenital kalp hastalığı ile anne homosistein düzeyi arasında ilişki belirlenmiş olup, gebelik döneminde yüksek homosistein düzeylerine sahip gebeliklerin tespit edilmesi ve buna bağlı oluşabilecek konjenital kalp hastalığı sıklığını azaltmak amaçlanmaktadır.

Araştırmanın ismi: Konjenital kalp hastalığı ve homosistein metabolizması

Sizin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizden nedeni çocuğunuzda konjenital kalp hastalığı gelişme riskinin bulunmasıdır. F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji Bilim Dalı, Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile plazma homosistein, vitaminB12 ve folik asit düzeyi araştırılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Biz bu çalışmada konjenital kalp hastalığı tespit edilen hastalarımızda, annede homosistein düzeylerinin belirlenmesi ve her ikisi arasında olası ilişkiyi belirlemeyi hedefledik. Konjenital kalp hastalığı en sık görülen majör konjenital anomalilerden biridir. Önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yaşam kalitesinde düşüklüğe neden olur. Yapılan çalışmalar sonucunda, konjenital kalp hastalığı, nedenleri hakkında en az bilgi sahibi olunan hastalık grubudur. Oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktoriyel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır. Yüksek homosistein düzeylerine sahip annelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalıklığı daha sık görüldüğü, homosistein düzeyi normal veya düşük olanlarda daha az sıklıkta görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Homosistein düzeyi yüksek tespit edilen gebeliklerde bunun önlenerek konjenital kalp hastalığı sıklığının azaltılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın PROF.DR.ERDAL YILMAZ başkanlığında Sayın Dr. LEZİZ GÖZCÜ tarafından F.Ü. Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için

araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Leziz GÖZCÜ'yü, 2333555-2315 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK B. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (2)

Amaç:Konjenital kalp hastalığı tanısı alan hastalar tespit edilip annelerinden plazma homosistein, vitaminB12 ve folik asit düzeyleri çalışılacaktır. Konjenital kalp hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllülerin annelerinden de plazma homosistein, vitaminB12 ve folik asit düzeyleri çalışılacaktır Bu tetkikin yapılmasında amaç homosistein düzeyi ile konjenital kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlemektir .Yapılan çalışmalar sonucunda konjenital kalp hastalığı ile anne homosistein düzeyi arasında ilişki belirlenmiş olup, gebelik döneminde yüksek homosistein düzeylerine sahip gebeliklerin tespit edilmesi ve buna bağlı oluşabilecek konjenital kalp hastalığı sıklığını azaltmak amaçlanmaktadır.

Araştırmanın ismi: Konjenital kalp hastalığı ve homosistein metabolizması

Sizin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.Araştırmaya davet edilmenizden nedeni çocuğunuzda konjenital kalp hastalığı gelişme riskinin bulunmasıdır. F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji Bilim Dalı, Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile plazma homosistein, vitaminB12 ve folik asit düzeyi araştırılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Biz bu çalışmada konjenital kalp hastalığı tespit edilen hastalarımızda, annede homosistein düzeylerinin belirlenmesi ve her ikisi arasında olası ilişkiyi belirlemeyi hedefledik. Konjenital kalp hastalığı en sık görülen majör konjenital anomalilerden biridir.Önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yaşam kalitesinde düşüklüğe neden olur. Yapılan çalışmalar sonucunda, konjenital kalp hastalığı, nedenleri hakkında en az bilgi sahibi olunan hastalık grubudur.Oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktoriyel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır. Yüksek homosistein düzeylerine sahip annelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalıklığı daha sık görüldüğü, homosistein düzeyi normal veya düşük olanlarda daha az sıklıkta görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Homosistein düzeyi yüksek tespit edilen gebeliklerde bunun önlenerek konjenital kalp hastalığı sıklığının azaltılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın PROF.DR.ERDAL YILMAZ başkanlığında Sayın Dr. LEZİZ GÖZCÜ tarafından F.Ü. Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için

araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Leziz GÖZCÜ'yü, 2333555-2315 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

7. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Gaziantep’te doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Gaziantep’te tamamladım. 1996 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. 2006 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2006 yılı Ağustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitime başladım. Halen eğitime devam etmekteyim.