

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

**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
TOTAL OKSİDAN (TOS) VE ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS)
İLE OKSİDATİF STRES İNDEKS (OSİ) DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyya ERCAN

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK
Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK

ŞANLIURFA
2008

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

**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
TOTAL OKSİDAN (TOS) VE ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS)
İLE OKSİDATİF STRES İNDEKS (OSİ) DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyya ERCAN

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK
Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK

ŞANLIURFA
2008

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Doç. Dr. Mansur TATLI, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Doç. Dr. C. Dost ZEYREK ve Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince sabrını ve bilgilerini esirgemeyen ve tez çalışmalarımnda çok büyük emeği olan değerli hocam **Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK'e** ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tez çalışmalarımndaki katkılarından dolayı kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Alpaz ÇAKMAK'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımnda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Abdurrahim ÇEKİN'e, Dr. İrfan ALTINTAŞ'a, Dr. Şadiye AKBIYIK'a, Dr. Fatih SARAÇOĞLU'na ve de fedakar değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımndaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocalarım Prof. Dr. Özcan EREL'e ve Doç. Dr. Nurten AKSOY'a ayrıca teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına, Dr. Hale ÇAKIR'a, Dr. Ali Rıza OCAK'a ve Biyolog Necla ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili eşime, anneme, babama, edebiyat öğretmeni Mehmet ERCAN'a ve kardeşlerime sevgilerimi sunarım.

Dr. Sümeyya ERCAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	iv
SİMGE ve KISALTMALAR	v
ÖZET	vi-vii
ABSTRACT	viii-ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fetal Dolaşım	3
2.2. Doğumla Birlikte Olan Değişiklikler	4
2.3. Doğumsal Kalp Hastalıkları	5
2.3.1. Etiyoloji	4
2.3.2. Sınıflandırma	6
2.3.2.1. Soldan Sağa Şanlı Lezyonlar	7
2.3.2.2 Primer Fonksiyonel Bozukluğun Hipoksemi Olduğu Durumlar	7
2.3.2.3. Sağ ve Sol Kalbin Obstrüktif Lezyonları	7
2.3.2.4. Sistemik Perfüzyonun Azaldığı Durumlar	8
2.3.2.5. Kapak Yetersizliği Gösteren Doğumsal Kalp Hastalıkları	8
2.3.3. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları	8
2.3.3.1. Ventriküler Septal Defekt	8
2.3.3.2. Atriyal Septal Defekt	11
2.3.3.3. Patent Duktus Arteriosus	13
2.3.3.4. Pulmoner Stenoz	15
2.3.3.5. Aort Stenozu	17
2.3.4. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları	18
2.3.4.1. Fallot Tetralojisi	19
2.3.4.2. Triküspit Atrezisi	23

2.3.4.3. Büyük Arter Transpozisyonu	24
2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	26
2.4.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu	26
2.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	28
2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	28
2.4.1.3. Hidroksil Radikali (HO^-)	28
2.4.1.4. Singlet Oksijen	29
2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	29
2.4.3. Membranların Lipid Peroksidasyonu	29
2.4.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	31
2.4.5. DNA Lezyonları	32
2.4.6. Karbonhidratlara Etkileri	33
2.4.7. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları	33
2.5. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI SAVUNMA MEKANİZMALARI	33
2.5.1. Antioksidan etki tipleri	33
2.5.2. Antioksidan Sistemler.	34
2.5.3. Enzimatik Antioksidanlar	35
2.5.3.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)	35
2.5.3.2. Katalaz (CAT)	36
2.5.3.3 Glutasyon Peroksidaz (GPx)	36
2.5.3.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)	37
2.5.3.5. Glutasyon Redüktaz (GR)	37
2.5.3.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	37
2.5.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)	37
2.5.5. Vücutta Serbest Radikallere Karşı Savunma Gelişmesi	39
3. MATERYAL VE METOD	40
3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)	40
3.2. Total Oksidant Seviye (TOS)	42
3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	42
3.4. İstatistiksel Analiz.	42
4. BULGULAR	43

5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	51

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1	Grupların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımları	43
----------------	--	----

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	Fetal Dolaşım
Şekil 2	Ventriküler Septal Defekt
Şekil 3	Atriyal Septal Defekt
Şekil 4	Patent Duktus Arteriosus ve Fetal Dolaşım
Şekil 5	Pulmoner Stenoz
Şekil 6	Aort Stenozu
Şekil 7	Aort Stenozu
Şekil 8	Triküspit Atrezisi
Şekil 9	Büyük Arter Transpozisyonu

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1	Gruplarının ortalama TOS düzeyleri
Grafik 2	Gruplarının ortalama TAS düzeyleri
Grafik 3	Grupların ortalama OSİ değerleri

SİMGE VE KISALTMALAR

Ark	: Arkadaşları
PDA	: Patent duktus arteriosus
VSD	: Ventriküler septal defekt
ASD	: Atriyal septal defekt
TOF	: Fallot tetralojisi
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
AVP	: Aortik valv prolapsusu
EKG	: Elektrokardiyografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NEC	: Nekrotizan enterokolit
AS	: Aort stenozu
Mg	: Miligram
Kg	: Kilogram
Sc	: Subkutan
Vs	: Vesaire
D-TGA	: Dextro transposition of great arteries
L-TGA	: Levo transposition of great arteries
GABA	: Gama amino bütirik asit
UV	: Ultraviole
DNA	: Deoksribonükleik asit
ARDS	: Akut respiratuvar distress sendromu
SOD	: Süperoksit dismutaz
MDA	: Malonsialdehit
IgG	: İmmün globülin G
Gpx	: Glutatyon peroksidaz
TAS	: Total antioksidant seviye
TOS	: Total oksidant seviye
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
DKH	: Doğumsal kalp hastalığı

ÖZET

DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN (TOS) VE ANTIOKSİDAN SEVİYE (TAS) İLE OKSİDATİF STRES İNDEKS (OSİ) DÜZEYLERİ

Amaç: Doğumsal kalp hastalıklarının sıklığı kadar cinsi, erken tanısı ve uygulanan tedavi yöntemi hastalığın mortalite ve morbiditesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle primer fonksiyonel bozukluğun hipoksemi olduğu patolojilerde doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak artan serbest oksijen radikalleri doku hasarına yol açmaktadır. Bu nedenle doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda oksidatif stresin yol açtığı komplikasyonların önceden belirlenip gerekli tedavisinin yapılması önemlidir. Literatüde doğumsal kalp hastalığında oksidatif stresin arttığını, özellikle de siyanotik hastalarda daha belirgin artış olduğunu gösteren tek bir çalışma vardır. Bu çalışmamızda siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki temel gruba ayırdığımız doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda doğumsal kalp hastalığı ile oksidatif stres arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: Çalışma grubuna 29' unda [yaş ort.: 30.2 (46.1) ay] siyanotik ve 30' unda [yaş ort.: 29.4 (42.3) ay] asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olan 59 hasta [yaş ort.: 30.7 (42.5) ay] alındı. Kontrol grubu ise ekokardiyografik incelemeleri normal olan masum üfürümlü 30 sağlıklı bebek veya çocuktan [yaş ort.: 32.3 (40.4) ay] oluşturuldu. Tüm gruplarda *Erel* yöntemi ile total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) çalışıldı ve oksidatif stres indeks (OSİ) değerleri hesaplandı.

Bulgular: Plazma TOS ve TAS düzeyleri, siyanotik grupta asiyanotik ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Asiyanotik ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama TOS düzeyleri (SD), sırasıyla 20.04 (16.7), 9.93 (3.7) ve 9.2 (3.5) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L iken ortalama TAS düzeyleri (SD), sırasıyla 2.32 (0.14), 2.17 (0.25) ve 2.10 (0.20) $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ idi.

Yorum: Oksidatif stres, siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda asiyanotik ve kontrol grubu hastalarına göre belirgin olarak yüksek, asiyanotik doğumsal kalp hastalığı

olan hastalarda ise sağlıklı çocuklara yakın düzeyde bulundu. Yüksek serbest oksijen radikallerinin organizmada uzun dönemde ortaya çıkaracağı hastalıklar dikkate alındığında siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda paliyatif veya tam düzeltme operasyonlarının mümkün olan en erken yaşta yapılması ve cerrahi tedavisi geciken hastaların ise dışarıdan güçlü antioksidan ilaçlarla desteklemesi gerektiği kanaatindeyiz

Anahtar Kelimeler: Doğumsal kalp hastalığı, çocuklar, oksidatif stres

ABSTRACT

TOTAL OXIDANT (TOS) AND ANTIOXIDANT (TAS) LEVELS AND OXIDATIVE STRESS INDEX (OSI) LEVELS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Aim: The types, early diagnosis and the applied treatment model play important role in the mortality and morbidity in congenital heart diseases as much as the frequency of these diseases. Especially, in cases where the primary functional problem is hypoxia, increased free radicals causes tissue damage due to the impairment of tissue perfusion. Because of this the early diagnosis and treatment of complications caused by oxidative stress in patients with congenital heart disease is crucial. There is only one reference in the literature that reports the increase of oxidative stress in congenital heart diseases, which increase is mentioned as significant in cyanotic patients. In this study we searched the relation between congenital heart disease and oxidative stress in the children who have congenital heart diseases by dividing them as cyanotic and acyanotic.

Method: Fifty-nine [mean age: 30.7 (42.5) month] of which 29 cyanotic [mean age: 30.2 (46.1) month] and 30 acyanotic [mean age: 29.4 (42.3) month] congenital heart disease patients were included in the study. Control group was consisted of 30 [mean age: 32.3 (42.5) month] healthy baby and children with innocent murmur, but normal ecocardiography. Total oxidant level and antioxidant capacity were studied in all groups by using Erel method and oxidative stress index (OSI) was calculated.

Results: Total oxidant level (TOS) and total antioxidant level (TAS) in cyanotic group were statistically significantly higher compare to acyanotic and control groups ($p < 0.01$). There were no statistically significant difference between acyanotic and control groups ($p > 0.05$). While the average TOS levels (SD) were 20.04 (16.7), 9.93 (3.7) and 9.2 (3.5) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L respectively, TAS levels (SD) were 2.32 (0.14), 2.17 (0.25) and 2.10 (0.20) $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ respectively.

Conclusion: Oxidative stress was found significantly higher in cyanotic congenital heart disease patients compare to acyanotic ones and the controls, but it was found almost at the same level in acyanotic congenital heart disease patients compare to healthy children. We believe that, considering the disorders caused by higher level of free oxigene radicals in the

organism in long term, paliative or total correction operations should be perform as early age as possible in these diseases. And the patients whose operation has been delayed, must be supplied with strong antioxidant drugs.

Keywords: Congenital heart disease, children, oxidative stress

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların yakılması, yani oksidasyona maruz kalmaları gerekmektedir. Böylece biyolojik sistemlerde gerekli enerji temin edildiği gibi pek çok sayıda da serbest oksijen radikalinin oluşumuna neden olabilecek reaksiyonlar gerçekleşmektedir (72). Serbest radikaller, çiftleşmemiş elektrona sahip kimyasal ürünlerdir. Canlılarda en önemli serbest radikaller, oksijenin radikal türevleridir. Serbest oksijen radikal reaksiyonları, normal metabolik yolların işleyişinin doğal bir sonucudur. Bunlar organizmanın yabancı maddelere ve enfeksiyöz ajanlara karşı mücadelesinde önemli rol oynamaktadırlar. Serbest radikallerin üretimi artarsa ve antioksidan sistemler ile arasındaki denge bozulursa, vücudun temel yapı elemanları olan proteinlerin, lipidlerin, nükleik asitlerin ve enzimlerin yapılarını ve fonksiyonlarını bozabilmektedirler (72-75).

Serbest oksijen radikallerin tahrip edici etkilerine karşı organizmada geliştirilmiş olan güçlü doğal savunma sistemleri vardır ve bunlar serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Hücrelerin korunmasına yönelik olan bu olay, normal koşullarda yeterli miktarda koruyucu enzim ve kimyasal bileşiklerin sentezlenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (72,73). Organizmada, sistemi etkileyen çeşitli preoksidatif faktörler ile bunları dengelemek amacıyla oluşan antioksidatif sistem arasında bir denge bulunmaktadır. Biyolojik sistemlerde, normalin üzerinde bir oksidatif stres olduğu zaman, organizma bu duruma uyum sağlayacak şekilde yanıt vermektedir. Oksidatif stresin boyutlarının fazla olması veya yanıtın yetersiz kalması durumunda ise oksidatif hasar oluşmaktadır ve bu da proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin oksidasyona uğraması ve buna bağlı olarak da hücre membranı başta olmak üzere çeşitli hücre elemanlarında oksidatif harabiyet meydana gelmektedir (72,74,76,).

Yüzden fazla hastalık serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir (95). Yenidoğan bebeklerde ilk günlerde oksijen radikallerine karşı anti-oksidatif kapasitesinin yeterli olmadığı gösterilmiştir (95). Özellikle prematüre bebeklerde bu duruma daha çok rastlanmaktadır. Çünkü antioksidan enzimlerin miktarı ve aktivitesinin artışı ancak gebeliğin son aylarında gerçekleşmektedir. Doğum sonrası

ilerleyen günlerde, total antioksidan kapasitenin yenidoğanlarda yükseldiği ve yetişkinlerden daha yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmektedir. Sağlıklı yenidoğan bebeklerin, bilirubin sayesinde oksidatif strese karşı yetişkinlerden daha iyi korunduğu tespit edilmiştir (84-90). Benzer şekilde doğumsal kalp hastalığı olan hastalar hem iskemi, re-perfüzyon ve kronik hipoksi hem de dokuların biyolojik ihtiyaçlarının yeterince karşılanamaması nedeniyle normal bireylere göre daha fazla oksijen radikallerine maruz kalmakta ve dolayısıyla hastaların mevcut durumları daha da kötüleşmekte ve tedavide zorluklar ortaya çıkmaktadır.

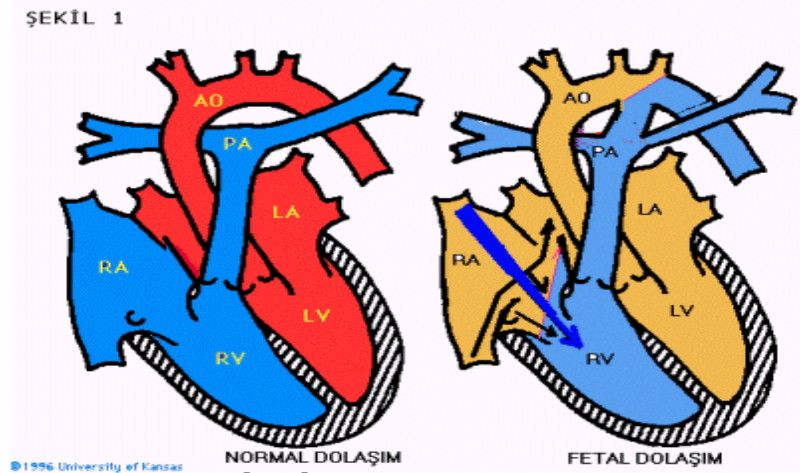
Literatürde doğumsal kalp hastalığı ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırıldığı tek çalışma Rokicki ve ark.'nın çalışmasıdır (139). Bu çalışma dışında patogenezi aydınlatmak amacıyla yapılmış doğumsal kalp hastalığı ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma vardır (139,143,144). Doğumsal kalp hastalığı ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla planladığımız bu prospektif çalışmada siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki temel gruba ayırdığımız doğumsal kalp hastalığı olan bebek ve çocuklarda total oksidan (TOS) ve antioksidan seviye (TAS) ölçümü yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal Dolaşım

Fetüste oksijen gereksinimi plasenta yoluyla karşılandığı için kan dolaşımı postnatal dönemden farklıdır. Plasenta oksijen transportu açısından akciğerlere oranla daha yetersiz bir organ olduğundan, fetüs kanının oksijen saturasyonu daha düşüktür.

Oksijenden nisbeten zengin olan plasental venöz kan vena umbilicalis yolu ile karaciğere ulaşır ve ikiye ayrılır. Bir bölümü hepatik venlere ve karaciğerin portal sistemine verilirken, daha fazla olan ikinci yarısı ise ductus venosus aracılığı ile vena cava inferiora geçer ve vücudun alt kısmından gelen venöz kanla birleşir. Vena cava inferior kanının yaklaşık % 40'ı sağ atriyum içerisinde foramen ovaleden geçerek sol atriyuma girer. Ductus venosus kanı vena cava inferior içerisinde çok az bir yol katettiği için tam bir karışıma uğramadan sağ atriyuma girer ve bu kan oksijenden zengin kandır. Bu kan sol atriyum içerisinde pulmoner venöz dönüş kanı ile birleşerek mitral kapak yolu ile sol ventriküle geçer ve asendan aorta pompalanır. Koroner, karotis ve subklaviyan arterlerin beslenmesi bu oksijenden zengin kan ile olur. Sol ventrikül debisinin yaklaşık 1/3'ü ise desendan aorta ulaşır ve duktus arteriosusdan gelen kanla birleşir (3).



Şekil 1. Fetal dolaşım

Vena cava inferior kanının % 60'lık diğer bölümü ise sağ atriyum içerisinde vena cava superior ve koroner sinus kanı ile birleşir, triküspit kapak yolu ile sağ ventriküle geçerek pulmoner artere pompalanır. Alveollerin sıvı ile dolu olması ve pulmoner arteriollerdeki konstriksiyon nedeni ile bu kanın ancak % 10 kadarı akciğerleri kanlandırır. Geri kalan % 90 ı ise duktus arteriosus yolu ile desendan aort ve plasentaya geçer (3).

2.2. Doğumla Birlikte Olan Değişiklikler

Doğumla birlikte solunum fonksiyonu akciğerler tarafından yüklenildiği için kardiyovasküler fizyolojide önemli değişiklikler olması gerekir. Spontan solunumun başlamasından hemen sonra umbilikal kordonun bağlanması ve umbilikal arterlerin doğal konstriksiyonu ile plaseenta dolaşım sisteminin dışında kalır. Düşük vasküler dirençli plaseenta, dolaşım dışı kaldığı için sistemik vasküler direnç aniden yükselir. Aynı dönemde spontan solunum başladığı için akciğer genişler ve alveoller hava ile dolar. Gerek alveollerdeki fiziksel ekspansiyon gerekse alveoller içerisindeki yüksek düzeydeki oksijenin neden olduğu kemoreseptör uyarıya bağlı vazodilatasyon pulmoner vasküler direncin düşmesine neden olur.

Sistemik vasküler dirençteki ani yükseliş ve pulmoner vasküler dirençteki ani düşüş sonucu duktal akım ters yöne doğru döner ve pulmoner akım artar. Umbilikal venöz dönüşün devre dışı kalması ile v.cava inferior debisinde, dolayısıyla sistemik venöz dönüşte ani bir düşüş olur. Bunun yanı sıra pulmoner kan akımındaki artışa bağlı olarak pulmoner venöz dönüş birden yükselir. Bu olaylar sol atrium basıncının yükselmesi ve sağ atriyum basıncının düşmesi sonucunu doğurur ve fossa ovalis (foramen ovale) flap tarzındaki kapakçığı crista dividens üzerine kapanarak sol-sağ ya da sağ-sol şant oluşmasını önler (4).

Normal bir bebekte doğumdan sonra birkaç saatle birkaç gün arasında değişen zamanda duktus arteriosus açık kalır. Pulmoner vasküler direnci yükselten asidoz, hipoksi, polisitemi, akciğer hastalığı gibi bir olay sağ-sol şant miktarını ve/veya süresini uzatabilir. Aksi takdirde doğumdan sonraki birkaç saat içerisinde pulmoner vasküler direnç, sistemik vasküler direncin altına düşer ve fizyolojik düzeyde sol-sağ şant başlar. 10-15. saatlerde duktus arteriosusun fizyolojik kapanması gerçekleşir. Kalıcı anatomik

kapanma ise 10-15. günlerde olur (3,4).

2.3. Doğumsal Kalp Hastalıkları

Doğumsal kalp hastalıkları en sık rastlanılan doğumsal anomaliler olup sıklığı 1000 canlı doğumda yaklaşık 8' dir. Yani her 1000 bebeğin 8' inde yaşamının bir döneminde doğumsal kalp hastalığı saptanmaktadır.

2.3.1.Etiyoloji

Doğumsal kalp hastalığı dışında anormallik bulunmayan bebeklerin çoğunda altta yatan bir neden bulunamaz. Bilinen nedenler şunlardır:

- **Kromozom bozuklukları:** Doğumsal kalp hastalıkları ile en sık birliktelik gösteren kromozom bozukluğu trisomi 21'dir (Down sendromu). Bu hastalardaki kalp hastalığı sıklığı %25-41 arasında bildirilmektedir. En sık anomaliler atriyoventriküler septal defekt, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, Fallot tetralojisi ve patent duktus arteriosustur (PDA). Trizomi 18, trizomi 13 ve Turner sendromu da kalp hastalığı ile birlikte bulunabilirler. Daha az sıklıkta translokasyonlar, delesyonlar, daha seyrek trizomiler nedenler arasında sayılabilir.
- **Kalıtsal sendromlar:** Doğumsal kalp hastalığı olan bebeklerde kalıtsal sendromlar genel popülasyona göre daha siktir. Bunlar arasında Ivemark, VACTERL (vertebra, anüs, kardiyovasküler sistem, trakea, özefagus, böbrek ve ekstremitte anomalileri), DiGeorge, Noonan ve Williams sendromları en çok görülenlerdir.
- **Çevresel etkenler:**
 - Annenin insülin bağımlı diyabetli olması önemli bir risk etkenidir. Diyabeti olan annelerin bebeklerinde kalp hastalığı sıklığı 5 kat daha fazladır. Gebelikte kan şekerinin yakın denetimi gerekmektedir. Gestasyonel diyabetin doğumsal kalp hastalığı riskini artırmadığı bildirilmektedir.

- Annenin gebelikte aldığı ilaçlar teratojenik rol oynayabilir. Örneğin warfarin, thalidomide, vitamin A, antimetabolitler.
 - Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar: Rubella, coxsackie B, sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüs, influenza, herpes simplex, kabakulak, toxoplazma gondii. Örneğin; gebelikte kızamıkçık geçiren annelerin bebeklerinde PDA sık görülür.
 - Kurşun, böcek ilaçları gibi zehirli maddeler
- **Genetik nedenler:** Birinci derece akrabalarında doğumsal kalp hastalığı olan bebeklerde doğumsal kalp hastalığı daha sıktır. Bir araştırmaya göre bir kardeşinde kalp hastalığı olan çocuklarda risk %3.4, anne ya da babasında olanlar için %1.8 bulunmuştur.
 - **Multifaktöriyel nedenler:** Tek gen defektleri, mevsimsel değişiklikler, genetik predispozisyon (2).

2.3.2. Sınıflandırma

Doğumsal kalp hastalıkları bugüne kadar anatomik özellikler, radyolojik bulgular veya klinik bulgular esas alınarak değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Ancak bu sınıflandırmalar, hastalıkların temel veya değişen fizyolojik özelliklerini tam olarak açıklamakta yetersiz kalmıştır. Örneğin pulmoner vasküler direnç artışı, soldan sağa şanlı bir lezyonda şant yönünü, klinik ve patofizyolojik bulguları değiştirirken; herhangi bir kompleks kardiyak malformasyonda birçok fizyolojik değişiklik bir arada bulunabilir. Bu durumlara açıklık getirmek üzere, sınıflandırma fizyolojik değişiklikler esas alınarak yapılmıştır.

Doğumsal kalp hastalıkları temel fizyolojik değişiklikler yönünden soldan sağa şanlı lezyonlar, primer fonksiyonel bozukluğun hipoksemi olduğu durumlar, sağ ve sol kalbin obstrüktif lezyonları, sistemik perfüzyonun azaldığı durumlar ve kapak yetersizliği gösteren doğumsal kalp hastalıkları şekilde sınıflandırılabilir:

2.3.2.1. Soldan Sağa Şanlı Lezyonlar

- a) Ventrikül veya büyük damarlar düzeyinde yüksek akımlı şanlı lezyonlar
- b) Ventrikül veya büyük damarlar düzeyinde PVR'ın düşük olduğu, küçük ve orta büyüklükte defektler
- c) Yüksek PVR, pulmoner stenoz veya aort yetersizliği ile birlikte olan sol-sağ şanlı lezyonlar
- d) Atriyal düzeyde sol-sağ şanlı lezyonlar
- e) Sol ventrikül – sağ atriyum arasındaki şantlar (Gerbode defekti ve primum ASD ile birlikte mitral yetersizliği)

2.3.2.2. Primer Fonksiyonel Bozukluğun Hipoksemi Olduğu Durumlar

- a) Pulmoner akımda obstrüksiyon ile birlikte sağdan sola şant (Fallot tetralojisi ve pulmoner stenozlu çift çıkışlı sağ ventrikül)
- b) Büyük arterlerin transpozisyonu
- c) Karışım lezyonları

Tek ventrikül fizyolojisi (tek ventrikül, tek atriyum, trunkus arteriosus)

Total anormal pulmoner venöz dönüş

Hipoplastik sağ kalp sendromları

2.3.2.3. Sağ ve Sol Kalbin Obstrüktif Lezyonları

- a) Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları. Bu gruptaki en önemli iki hastalık aort stenozu ve aort koarktasyonudur. Bu lezyonlar hastalığın ağırlığı ile ilgili olarak sistemik perfüzyonun azalmasına sebep olurlar.
- b) Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları (Pulmoner stenoz)
- c) Sol ventrikül giriş yolu obstrüksiyonları (Kortriatriatum, pulmoner venöz obstrüksiyon, mitral stenozu)

d) Sağ ventrikül giriş yolu obstrüksiyonları (Triküspid stenozu)

2.3.2.4. Sistemik Perfüzyonun Azaldığı Durumlar

Hipoplastik sol kalp sendromu

2.3.2.5. Kapak Yetersizliği Gösteren Doğumsal Kalp Hastalıkları

a) Atriyoventriküler kapak yetersizlikleri

b) Semilunar kapak yetersizlikleri

Ayrıca siyanozun olup olmamasına göre de doğumsal kalp hastalıkları **iki** ana gruba ayrılır:

2.3.3. Asiyantotik Doğumsal Kalp Hastalıkları

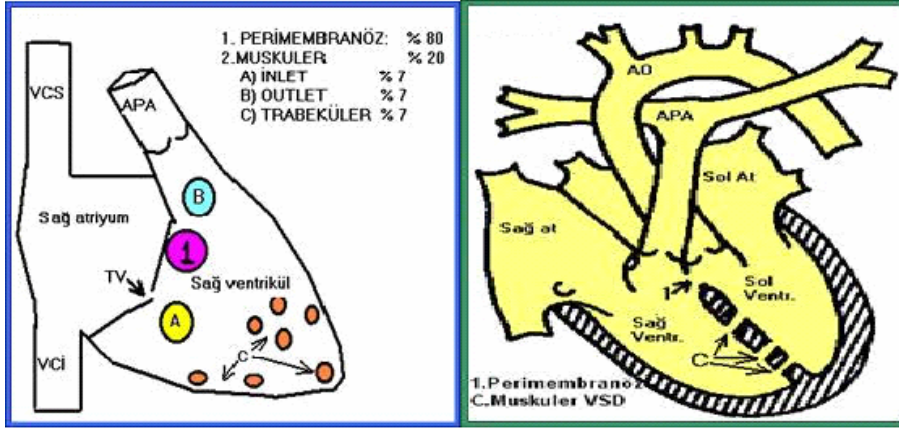
2.3.3.1. Ventriküler Septal Defekt (VSD)

En sık görülen doğumsal kalp hastalığı olup izole bir şekilde ya da diğer kardiyak defektlerle birlikte görülebilir. Tüm doğumsal kalp defektlerinin % 25'ini VSD ler oluşturmaktadır.

Defekt ventriküler septumun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte defektin anatomik yerleşimine göre VSD' ler 4 ana tipe ayrılır:

1. **İnlet Tip:** Defekt annulus ile triküspit kapak arasında olup hem triküspit kapak hem de sağ ventrikül duvarı ile ilişkilidir.
2. **Trabeküler Tip:** İner areadan apekse kadar, sağ ventrikül trabekülalarına kadar uzanan bölgede defekt bulunur.
3. **Outlet Tip:** Defekt infundibular septumdan pulmoner kapağa kadar uzanan bölümdedir.
4. **Membranöz Tip:** Trabeküler, inlet ve outlet tiplerin kesişme noktasında defekt vardır ve en sık bu tip görülür.

Bazı hastalarda ise birkaç tip bir arada görülür.



Şekil 2. Ventriküler septal defekt (128).

Klinik Bulgular: Ventriküler septal defektlerde klinik bulgular, defektin büyüklüğüne, pulmoner kan akımına ve basıncına bağlı olarak değişmektedir. Küçük VSD'ler erişkin yaşa kadar semptom vermeyebilir ya da tesadüfen üfürüm duyulması sonucu tanı alabilir. Eisenmenger sendromu yoksa fizik muayene tamamen normal olabilir. Küçük bir VSD ve küçük bir şant varlığında periferel nabazanlar normal olup sağ ventrikül yüklenme bulguları yoktur (6,7). Orta büyüklükteki bir VSD'de çarpıntı, terleme, çabuk yorulma, sık ASYE öyküsü ve kalp yetersizliği bulguları bulunabilir. Büyük VSD'lerde ise ağır kalp yetersizliği bulguları (takipne, taşikardi, aşırı terleme, emerken yorulma, kilo alamama), sık akciğer enfeksiyonu, ağırlarken hafif siyanoz veya renkte koyulaşma ortaya çıkar.

Tipik olarak VSD üfürümü, sternumun sol alt ya da sol orta bölgesinde 3-6/6 şiddetinde pansistolik olarak işitilir. İkinci kalp sesi şiddetlidir.

EKG değişiklikleri küçük VSD'lerde tamamen normal, orta derecede soldan sağa şanti olan hastalarda sol atrial genişleme ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları, geniş VSD'lerde ise sağ ventrikül hipertrofisi veya biventriküler hipertrofi şeklinde görülebilir. Cerrahi olarak VSD' si onarılmış kişilerde ise komplet sağ dal bloku görülebilir (8).

Telekardiyografide küçük VSD'ler herhangi bir bulgu vermezken orta ve büyük VSD'lerde sol atrial büyüme, sol ventrikülde genişleme ve pulmoner vaskülaritede artış

saptanabilir.

İki boyutlu renkli doppler ekokardiyografide defektin septum üzerindeki yeri, şantın yönü, pulmoner ve sistemik kan akımı belirlenir.

Tanı: Klinik bulgular ile şüphelenilir. Kesin tanı ise ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu ile konur.

Prognoz ve komplikasyonlar: Küçük VSD'lerin önemli bir kısmı (% 30-50 si) ilk 1-2 yıl içinde kendiliğinden kapanır. Küçük musküler VSD'lerin % 85'i, membranöz VSD'lerin ise % 35'i spontan kapanır (5), bu kapanma süreci büyük oranda 4 yaşından önce olur ancak erişkin çağda bile kendiliğinden kapanma bildirilmiştir. Hastalarda uzun dönem komplikasyon olarak infektif endokardit gelişebilir. Erişkin çağa kadar kapanmayan küçük musküler defektlerde aritmi, egzersiz intoleransı ve subaortik stenoz bildirilmiştir (9). Bununla birlikte Amerikan Pediatrik Kardiyoloji Kurumuna göre izole, küçük, hemodinamik olarak önemsiz VSD'lerde cerrahi endikasyon yoktur. Komplikasyon olarak vakaların % 5'inde aort valv prolapsusu (AVP) ve aort yetersizliği veya pulmoner infundibuler ve/veya subinfundibuler stenoz gelişebilir. Geniş VSD'li hastalarda sık akciğer enfeksiyonu atakları ve ağır kalp yetersizliği ile hasta kaybedilebilir. Veya önlem alınmaz ise Eisenmenger sendromu gelişerek inoperabl duruma gelebilir.

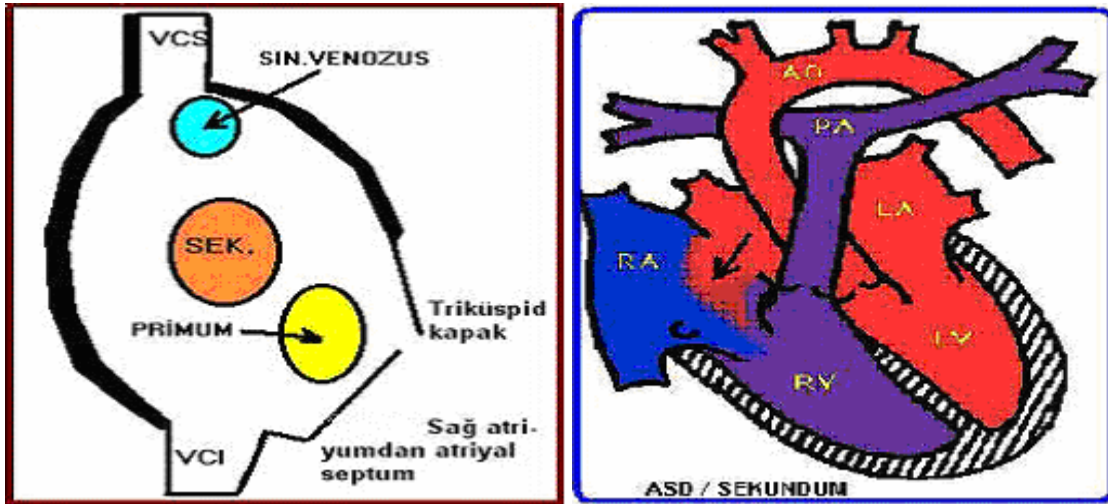
Tedavi: Tüm hastalara infektif endokardit profilaksisi yapılmalıdır. Büyük defekti olan hastalara iki nedenle tedavi verilir; kalp yetmezliğini kontrol etmek ve pulmoner vasküler hastalık gelişmesini önlemek. Bu hastalar tedavi ile normal büyüme ve gelişmelerini sürdürebilmeleri amacı ile izlenir ve cerrahi tedavi bir yaşından sonra yapılır. Cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

1. Hasta hangi yaşta olursa olsun büyüme gelişme geriliği var veya 6-12 ay arasındaki hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişmiş ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamıyorsa
2. Bir yaşından büyük hastalarda Qp/Qs oranı 2:1' in üzerindeyse
3. Supracristal VSD'ler (aortik kapak regürjitasyonu riskinden dolayı)

Ciddi pulmoner vasküler hastalık gelişmiş ise cerrahi tedavi ile defektin kapatılması kontrendikedir (10).

2.3.3.2. Atriyal Septal Defekt (ASD)

Atriumlar arasındaki septumun kapanmasındaki herhangi bir sorun atrial septal defekte neden olabilir. Atrial septal defektler tüm doğumsal kalp hastalıkları içinde % 10-15 lik bölümü oluştururlar (11). Kız/erkek oranı yaklaşık 2/1 dir. ASD'ler Halk-Oram sendromu, Trizomi 21 ve diğer genetik hastalıklar, fetal alkol sendromu ile birlikte bulunabilir. ASD' nin nadir görülen bir tipi ise otozomal dominant familial ASD' dir. Bu tipin genetik mutasyonu belirlenmiş olup suçlanan gen GATA4'tür.



Şekil 3. Atriyal Septal Defekt,(128).

ASD' lerde bilinen 4 tip vardır:

1. Ostium primum ASD
2. Ostium sekundum ASD
3. Sinüs venosus tip ASD
4. Koroner sinüs tipi ASD

En sık görülen tipi ostium sekundum tipi ASD olarak bilinmektedir (11). Bu tipte defekt fossa ovalis bölgesindedir.

Klinik Bulgular: Ostium primum defekti olan çoğu hasta asemptomatiktir ve rutin fizik muayenede üfürüm duyulması ile tanı alır (12). Eğer bu hastalarda orta derecede soldan sağa şant veya hafif mitral yetmezlik varsa ostium sekundum defekt gibi bulgu verir. Egzersiz intoleransı, çabuk yorulma ve sık pnömoni geçirme hikayesi varsa muhtemelen geniş ASD ve ciddi mitral yetmezlik vardır. Hastalarda telekardiyografide orta derecede kardiyomegali ve prekordiumda belirginleşme saptanır. Oskültasyonla birinci ses geniş, ikinci seste ise sabit çiftleşme duyulur.

Telekardiyografi ASD için nonspesifik olup sağ atrial ve sağ ventriküler dilatasyon, pulmoner arterde genişleme ve pulmoner vaskülaritede artış görülebilir.

EKG'de ise izole sağ ventrikül hipertrofisi veya biventriküler hipertrofi, sağ aks deviasyonu, PR uzaması, tipik olarak sağ ventrikül ileti gecikmesi (=V1'de RSR' paterni = inkomplet sağ dal bloğu) vardır.

İki boyutlu ekokardiyografi ASD tanısında devrim yaratmıştır. Böylelikle hem defektin yeri, hem soldan sağa şantın derecesi görülebilir. Bazı çocuklarda ise transözefagial ekokardiografik inceleme gerekebilir.

Kardiak MRI da tanı amacı ile kullanılabilir.

Prognoz ve Komplikasyonlar: ASD'lerde prognoz soldan sağa şantın derecesine, pulmoner vasküler rezistansın yükselme derecesine ve AV kapağın yetmezlik derecesine bağlıdır. ASD'de ölümler ise genelde erken çocukluk veya infantil dönemde yapılan cerrahi düzeltmenin komplikasyonu sonucu olur.

Ostium sekundum tipi hariç ASD'lerde spontan kapanma nadirdir. Diğer tiplerde ise en sonunda cerrahi tedavi gereklidir. Defektin çapı 6 mm'nin altında ise 1 yaşından önce spontan kapanabilir, bu oran ASD'lerde % 15 civarındadır (13).

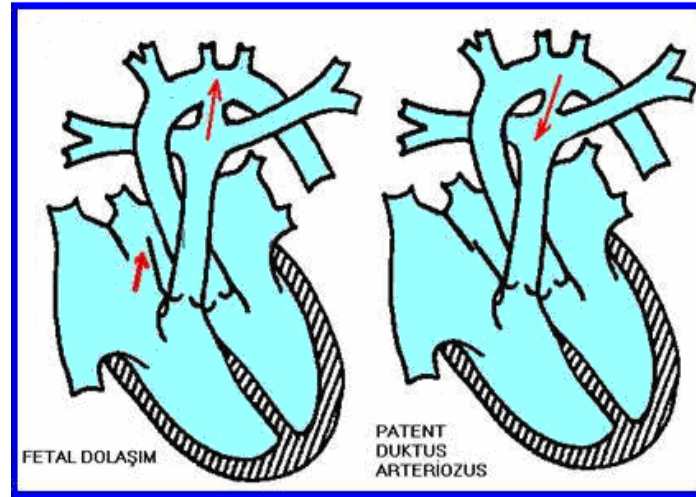
Tedavi: Küçük ASD'ler genelde asemptomatik olup tedavi endikasyonu yoktur. Geniş ASD var ve kalp yetmezliği gelişmişse digoxin, diüretik ve afterloodu azaltan ilaçlar kullanılabilir. Hastalara ostium sekundum tipi defekt hariç mutlaka enfektif

endokardit profilaksisi verilmelidir.

Cerrahi tedavinin başlıca endikasyonu pulmoner akım/sistemik akım oranının 1.5/1'in üzerinde olmasıdır (14). Günümüzde transkateter yolla ASD kapatılması artık cerrahi tedavinin yerini almaktadır (15).

2.3.3.3. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Duktus arteriosus, memeli türlerinde bulunan ve ana pulmoner arterle aorta arasındaki vasküler bir yapıdır. Fetal yaşam sırasında gelen kanı pulmoner yataktan aortaya yönlendirir, doğumdan sonra ise önce konstrikt olur daha sonra ise hızla oblitere olur. PDA ise duktus arteriosusun kapanmadaki yetersizlik nedeni ile ortaya çıkar.



Şekil 4. Patent duktus arteriosus ve fetal dolaşım(128).

PDA' nın insidansı son 2 dekatta dramatik olarak artış göstermekte olup bu durum, prematüre bebeklerin sürvisinin giderek uzaması ile ilişkilendirilmektedir. Term doğan bebekler arasındaki insidansı % 0.02 ile 0.04 arasında değişmekte ve hafif bir kız hakimiyeti bulunmaktadır. Preterm bebeklerde ise insidansı oldukça yüksek olup 28 haftadan önce doğan bebeklerde % 60 oranında görülmektedir (16,17,18).

Klinik Bulgular: PDA 'da klinik bulgular iki faktöre bağlıdır. Bunlar duktusun çapı ve doğumdaki gestasyonel yaştır. Küçük PDA'larda solunum eforunda zorluk ya da siyanoz gözlenmez, prekordial aktivite normal, birinci ve ikinci kalp sesi normaldir.

Üfürümün karakteri ise yaşla birlikte değişkenlik gösterir. Yenidoğanda sistol sırasında aortik basınç pulmoner basınçtan yüksek olup diastol esnasında üfürüm duyulmayabilir. Yenidoğan döneminden sonra ise aortik basınç hem sistol hem diastol esnasında pulmoner basınçtan yüksek olduğu için karakteristik devamlı üfürüm duyulabilir. Bu üfürüm en iyi sol infraklaviküler bölgeden duyulur ve pozisyonla değişkenlik göstermez (19,16).

Geniş PDA'lar ise infantil dönemde kalp yetmezliği bulguları, gelişme geriliği, emmede zayıflık ve solunum sıkıntısı ile bulgu verirler. Prematüre bebeklerde ise apne, solunum sıkıntısı, nekrotizan enterokolit gibi bulgular ön plandadır.

Ayrıncı tanıda devamlı üfürüme neden olan aşağıdaki durumlar ekarte edilmelidir:

1. Sağ taraftaki venöz üfürümlerin pozisyonel olarak değişmesi
2. Ekstrakardiyak lokalizasyondaki sistemik arteriovenöz fistüller
3. Prekordium üzerindeki koroner arter fistülleri
4. Aortopulmoner pencere (sadece sistolik üfürüm varsa)
5. Aortik regürjitasyonla beraber aort darlığı

Telekardiyografi genelde normaldir. Bazı vakalarda volüm artışı bulguları, pulmoner vaskülarite artışı, sol atrium ve sol ventrikülde genişleme tespit edilebilir.

EKG genellikle normal olup, geniş PDA'larda sol ventrikül hipertrofisi bulguları verebilir.

İki boyutlu ekokardiografi ve kalp kateterizasyonu tanı için altın standart olarak bilinmektedir. Duktusun çapı, şantın derecesi ve pulmoner basıncın derecesi ölçülebilir (20, 21).

Prognoz ve Komplikasyonlar: Prematüre bebeklerde spontan kapanma sıklıkla görülmektedir. Ancak, konjestif kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısı gibi durumlar acil kapatmayı gerekli kılar. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise PDA'ya bağlı kronik akciğer hastalığı gelişme riski yüksektir.

Enfektif endokardit, kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon önemli komplikasyonlarıdır.

Tedavi: PDA'da tedavi 3 şekilde yapılabilir:

1. Farmakolojik
2. Cerrahi
3. Transkateter

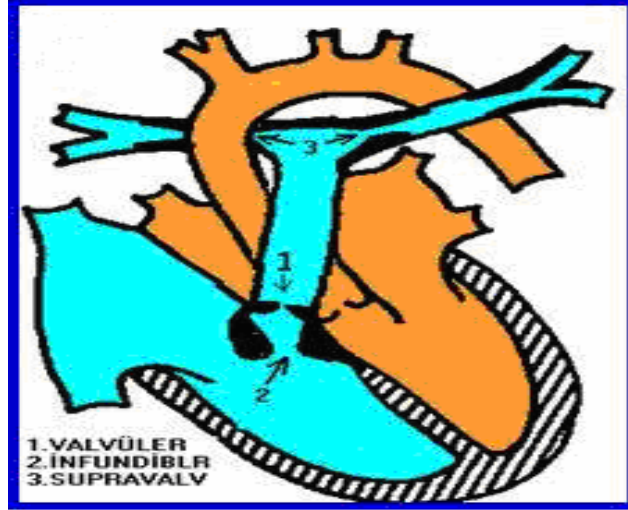
Farmakolojik tedavi sadece prematüre bebekler için geçerli olup bu amaçla indometasin ve ibuprofen kullanılabilir. İndometasin hemodinamik olarak önemli PDA'larda cerrahi tedaviden önce kullanılması gereken ilk basamak ilaçtır, etki mekanizması ise prostaglandin sentezini inhibe etmesidir. Yan etki olarak en sık gözlenen durum serum kreatininde geçici yükselmelerdir, ancak kalıcı böbrek yetmezliği ve oligüri de bildirilmiştir (22,23). Bunun yanında gastrointestinal yan etkiler (NEC v.s) de görülebilir.

İndometasin ilk seçenek olmasına rağmen özellikle renal yan etkileri nedeni ile hayvan deneylerinde ibuprofen kullanılmaya başlanmış, serebral kan akımı ve gastrointestinal etkileri göz önüne alındığında daha güvenilir bulunmuştur (24,25) . İlk dozu 5 mg/kg , 2. ve 3. günler 10 mg/kg olarak verilir (26).

İlk başarılı cerrahi duktus ligasyonu 1939 yılında bildirilmiştir (27). Cerrahi tedavi o zamandan beri birçok hasta için en hızlı hayati tehlikenin giderildiği yöntemdir. Doğum ağırlığı 600-750 gramın altında olan bebekler için bile halen güvenilir bir yoldur.

Daha büyük çocuklar için ise perkütan coil oklüzyon yöntemi geliştirilmiş olup çok çeşitli teknikleri içermektedir (28).

2.3.3.4. Pulmoner Stenoz (PS)



Şekil 5. Pulmoner Stenoz, (128).

Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonlarından olan pulmoner stenoz tüm doğumsal kalp hastalıkları arasında % 8-12 oranında görülmektedir. Kız/erkek oranı eşittir. Valvüler, subvalvüler veya supravalvüler tipleri vardır (44). En sık görüleni valvüler tip pulmoner stenoz olup patolojik olarak kubbe şeklinde kapak vardır. Noonan sendromunda görülen en sık doğumsal kalp anomalisidir (44). Supravalvüler pulmoner stenoz ise Williams sendromu ve doğumsal rubella sendromuna eşlik edebilir. İzole infundibular ve subvalvüler stenoz genellikle bir VSD ya da TOF ile ilişkilidir. Periferik pulmoner stenoz ise daha çok yenidoğan döneminde görülür. Ortaya çıkma yaşı obstrüksiyonun derecesi ile ilişkilidir, obstrüksiyon ciddi ise neonatal dönemde bile bulgu verebilir (50).

Klinik Bulgular: Çoğu hasta stenozun derecesi hafif ya da önemsenmeyecek kadar düşük olduğunda tesadüfen kardiyak üfürüm nedeni ile tanınırlar. Orta derecede stenozu olanlar egzersiz dispnesi, önemli derecede stenozu olanlar ise sistemik venöz konjesyon bulguları, senkop, göğüs ağrısı, ASD ya da foramen ovale açıksa sağdan sola şant nedeni ile siyanoz bulguları verirler.

Pulmoner stenozu olan çoğu hastanın büyüme ve gelişmesi normaldir (45). Muayenede ise sağ ikinci interkostal aralıkta sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur (49). Obstrüksiyonun ciddiyeti ile ilişkili olarak sistemik venöz konjesyon bulguları (hepatomegali, juguler dolgunluk, ödem) görülür.

Telekardiyografide kardiyomegali bulguları (özellikle sağ kalpte büyüme) görülür. Pulmoner vaskülarite genelde normaldir, sadece sağdan sola şant olan olgularda vaskülarite azalmış olabilir. Ayrıca poststenotik dilatasyon da görülebilir.

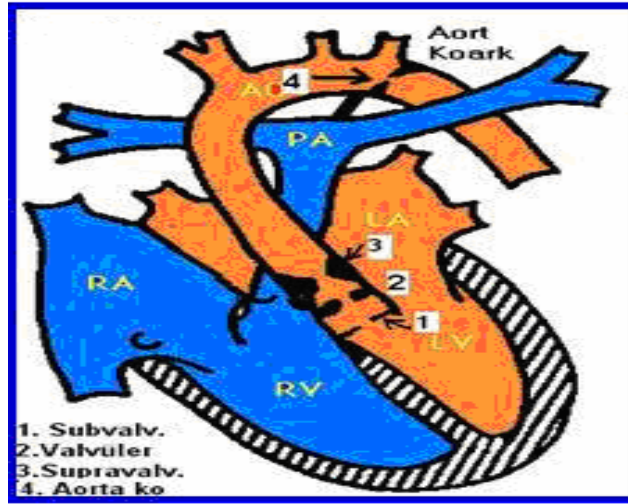
EKG 'de sağ aks ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları vardır.

İki boyutlu ekokardiyografide de darlığın yeri, derecesi, eşlik eden diğer kardiyak anomaliler görülebilir.

Tedavi: Hastaların tümüne, özellikle infundibular darlığı olanlara enfektif endokardit profilaksisi verilmelidir. Eğer kalp yetmezliği gelişmişse infundibuler kasları gevşetmesi için beta blokerler ve diüretikler, neonatal dönemde duktus bağımlı pulmoner dolaşımı sağlamak için alprostadil gibi prostaglandinler kullanılır.

Balon valvuloplasti, cerrahi pulmoner valvotomi ve açık kardiyak cerrahi uygulanabilir (46,47,48).

2.3.3.5. Aort Stenozu (AS)



Şekil 6. Aort Stenozu (128).

Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonları tüm doğumsal kalp hastalıklarının 1/6'sını oluşturmaktadır (30, (31).

Bilinen 4 tipi mevcuttur:

1. Valvüler AS
2. Subvalvüler AS
3. Supravalvüler AS
4. Aort koarktasyonu

Sol ventrikül çıkım yolu obstüksiyonlarının en sık nedeni olan valvüler aort stenozu hastaların % 70 ile 86' sını oluşturmaktadır (31,32) . Valvüler aort stenozunda hastaların büyük kısmı bikommissural ya da biküspit aortik kapağa sahiptir. Bu hastaların çoğunda sistemik kan basıncı ve kardiyak output normaldir, ancak sol ventrikül sistolik basıncı ve kalp yükü artmıştır (33).

Subvalvüler aort stenozu ise sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonları içinde ikinci sıklıkta görülen nedendir. Valvüler aort stenozunda olduğu gibi erkeklerde daha fazla görülmektedir (31,34). Yenidoğan ve infantil dönemde görülme olasılığı nadirdir, çünkü bu darlık zaman içinde gelişmektedir (35, 36,37).

Aort koarktasyonu ise çok sık görülen kardiyak malformasyonlardan olup erkeklerde kızlara nazaran 2-5 kat daha fazla görülmektedir. Bazı bilinen hastalıklara eşlik eder, bunlar Turner Sendromu, biküspit aort kapak, VSD, valvüler aort darlığı, PDA ve doğumsal mitral stenozdur. En sık eşlik eden ekstrakardiyak bulgu ise intraserebral anevrizmalardır.

Klinik Bulgular: Valvüler düzeyde aort stenozu olan hastalar genellikle asemptomatiktir (38). Bikommissüral tip kapak varlığında stenoz yoksa sürvi uzundur, çünkü darlık uzun sürede gelişir. Bu hastalarda hayatın 2. dekatında bulgular ortaya çıkar (39).

Kritik aort stenozunda intrauterin dönemde sıkıntı yoktur, çünkü sol ventrikül basıncı azalır, sağ ventrikül basıncı artar, böylece kan, duktus arteriosusa yönelir. Ancak doğumla birlikte duktus arteriosus kapanır, sol ventrikül yükü artar ve hastada kalp yetmezliği ya da kardiyojenik şok bulguları oluşur. İnfantil aort stenozunda ise kritik aort stenozundan daha hafif kalp yetmezliği bulguları (beslenme güçlüğü, emmede zayıflama veya gelişme geriliği) ortaya çıkar. Daha büyük çocuklarda ise valvüler aort

stenozu genellikle asemptomatik olup hastaların büyüme ve gelişmeleri normale yakındır. Bu hastalarda % 5 oranında angina ve senkop görülür (40).

Subvalvüler aort stenozu ise nadiren izole bir lezyon olarak yenidoğan ve infantlarda görülür. Çocukluk çağında daha ileri dönemde tesadüfen saptanır.

Aort koarktasyonunda ise en önemli bulgu üst ekstremitede kan basıncının alt ekstremiteden daha yüksek olmasıdır. Yenidoğan döneminde henüz PDA açıksa ya da koarktasyonun derecesi ciddi değilse asemptomatik olabilir. Ciddi koarktasyon ise bu dönemde kalp yetmezliği bulguları verir. Büyük çocuklarda baş ağrısı, göğüs ağrısı, bacaklarda “cladication intermittan” şeklinde belirtiler verebilir (38,40).

Aort stenozunda birinci kalp sesi genelde normal, ikinci kalp sesi sert ve sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Muayenede femoral nabızların alınamaması da önemli bir bulgudur.

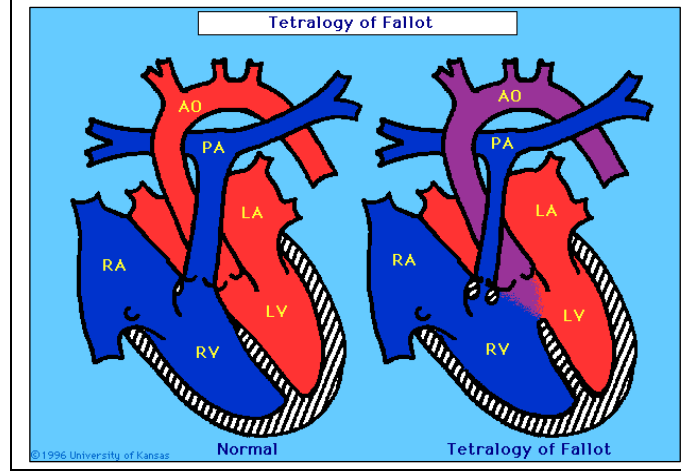
Telekardiyografide kardiyomegali bulguları. EKG de sol ventrikül hipertrofisi bulguları görülür. İki boyutlu ekokardiyografi ise kesin tanı gereklidir.

Tedavi: Tüm hastalara enfektif endokardit profilaksisi verilmelidir. Valvüler tipte balon valvüloplasti, cerrahi valvotomi ve kapak replasmanı yapılabilir. Subvalvüler tipte ve aort koarktasyonunda cerrahi düzeltme ameliyatı yapılır. Yenidoğan döneminde kalp yetmezliği bulguları varsa prostaglandin infüzyonları ile PDA açık tutulmaya çalışılır. Böylece hastanın oksijenizasyonu daha iyi sağlanmış olur.

2.3.4. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları

2.3.4.1. Fallot Tetralojisi (TOF)

Fallot tetralojisi tüm doğumsal kalp hastalıklarının % 10 kadarını oluşturmaktadır (51). En sık görülen siyanotik doğumsal kalp hastalığıdır (41) Aynı zamanda yaşamın ilk bir yılı içinde müdahale edilmesi gereken siyanotik doğumsal kalp hastalığıdır (42). Tam düzeltme ameliyatı artık % 85'in üzerinde erişkin çağa kadar sürviyi uzatmıştır (43).



Şekil 7. Fallot Tetralojisi (128).

Fallot tetralojisi olan hastalar genellikle diğer sistemler yönünden normaldir. Ancak % 15 kadarına ekstrakardiyak malformasyonlar eşlik eder. Down sendromu, Alagille sendromu (mutations in Jagged1), DiGeorge ve velocardiofacial sendromu (52,53,54) fallot tetralojisi ile birlikte görülebilir.

Dört major özelliği vardır:

1. Pulmoner Stenoz
2. VSD
3. Aortun dextropozisyonu
4. Konsantrik sağ ventrikül hipertrofisi

Klinik Bulgular: Fallot tetralojili hastalarda klinik prezentasyonu belirleyen faktör, sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonudur. Ciddi obstrüksiyonu olan ve yetersiz pulmoner akımı olan çocuklar tipik olarak neonatal dönemde belirgin siyanoz ile gelirler. Orta düzeyde obstrüksiyonu olan ve pulmoner akım ile sistemik akım arasındaki dengenin korunmuş olduğu durumlarda elektif şartlarda üfürüm nedeniyle başvururlar. Minimal obstrüksiyonu olan hastalar ise azalmış pulmoner akım ve kalp yetmezliği ile başvururlar.

Bu hastalar genelde semptomatik ve siyanotiktir. Hastalarda pulmoner akımın

yetersizliğine bağlı sistemik hipoksemi ilk başvuru nedenidir. Efor dispnesi, parmaklarda çomaklaşma ve polisitemi de yine başvuru nedenlerindedir.

Fizik muayenede en iyi sol sternal kenar alt kısmında duyulabilen 2-5/6 şiddetinde kreşendo-dekreşendo tarzında sistolik ejeksiyon üfürümüdür. Bu üfürümün nedeni VSD değil sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonudur. Dolayısıyla hipersiyanotik atak sırasında üfürüm duyulmaz.

Hastalarda efor dispnesi genellikle görülen bir bulgudur. Süt çocukluğu döneminde hasta oyun oynarken birkaç dakikadan sonra oturma ya da uzanma ihtiyacı hisseder. Daha büyük çocuklar ise oyun oynarken yorulduklarında klasik ‘ çömelleme ’ pozisyonuna geçerler. Bir süre bu pozisyonda kaldıktan sonra tekrar kalkıp oyunlarına devam ederler. Hastada siyanoz ve çömelleme ataklarının olması fallot tetralojisi için önemli bir işarettir.

Paroksizmal hipersiyanotik atak (hipoksik spell) da yine 1-2 yaş arasındaki çocuklarda sık görülen bir bulgudur. Daha çok sabah saatlerinde güçlü ağlamayı takiben önce huzursuzluk, ardından hiperpne ve gasping şeklinde solunum başlar. Daha sonra hasta kendinden geçer ve senkop gelişir. Bu ataklar birkaç dakika ile birkaç saat arasında sürer, nadiren fataldir. Spell’lerin nedeni pulmoner stenoz nedeni ile pulmoner kan akımının azalmasıdır.

Hastalarda büyüme ve gelişme geriliği sık görülen bulgulardandır. Özellikle oksijen saturasyonu % 70’in altında olan hastalarda daha belirgindir. Bunun yanında puberte gecikmesi de görülür (55).

Telekardiyografi’de karakteristik olarak ‘ tahta pabuç ’(coeur en sabot) görüntüsü vardır. Bu görünüm apeksin yukarı kalkması ile ana pulmoner arterin konkavitesinin birleşmesi sonucu oluşur. Pulmoner vaskülarite azalmıştır.

EKG’ de sağ atriyal genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks deviasyonu , anterioru gören derivasyonlarda R belirginleşmesi, posterioru gören derivasyonlarda S belirginleşmesi, V1 de T sivrileşmesi ve sağı gören derivasyonlarda qR paterni göze çarpar.

İki boyutlu ekokardiyografi cerrahi öncesi tanı ve tedaviyi yönlendirmede mutlaka yapılmalıdır. Ekokardiyografi ile tespit edilebilecek durumlar şunlardır:

1. VSD'nin lokalizasyonu ve büyüklüğü
2. Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunun anatomik yapısı ve derecesi
3. Koroner arterler ve aortik arkın anatomisi
4. Eşlik eden diğer anomaliler

Kardiyak kateterizasyon hem tanı hem tedavi amacı ile kullanılabilir. Kateterizasyon esnasında balon valvuloplasti ile pulmoner darlık genişletilebilir ve pulmoner kan akımı arttırılabilir.

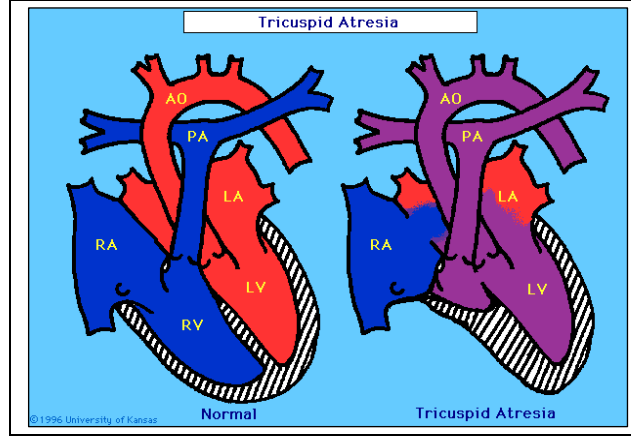
Komplikasyonlar: İyi tedavi edilen hastalarda komplikasyon nadirdir. Ancak, serebral tromboz, beyin absesi, bakteriyel endokardit ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar tedavisiz hastalarda gözlenebilir.

Tedavi: Fallot tetralojisinde tedavi, sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir. Asıl tedavisi cerrahi tam düzeltme operasyonu olmakla birlikte medikal tedaviler de kullanılabilir. Ancak bunlar semptomatiktir. Yenidoğan döneminde ciddi siyanoz varsa prostaglandin infüzyonları yapılarak duktus açık tutulur. Kalp yetmezliği bulguları varsa digoksin ve diüretikler verilebilir (56).

Hipersiyanotik spell tedavisinde ise hasta önce diz-dirsek pozisyonuna getirilip oksijen verilir. Hava yolu güvenliğe alındıktan sonra damar yolu açılır ve bu yolla beta blokerler (propranolol v.s) 0.1 mg/kg yavaş infüzyonla ve morfin sülfat 0.2 mg/kg sc ya da iv verilir. Bunun yanında sistemik vasküler rezistansı azaltmak için intravenöz fenilefrin kullanılabilir. Bu sırada hastadan alınan kan gazı asidoz ile uyumlu ise bikarbonat tedavisi yapılabilir; ancak bu konu tartışmalıdır. Tüm bunlara rağmen spell düzelmiyorsa acil aortopulmoner şant operasyonu gereklidir.

2.3.4.2. Triküs pit Atrezisi

Triküs pit kapağın doğumsal olarak agenezisi ile karakterize bir defektir. Siyanoz ve sol ventrikül hipertrofisi ile seyrederek (59,60). Yaşamın ilk yılında mortalitesi % 10-20'dir. Kız/erkek oranı eşit olup belirtileri yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkar.



Şekil 8. Triküs pit Atrezisi (128).

Sağ atrium büyük ve genişlemiştir, interatrial geçiş genellikle patent foramen ovale yoluyla olmaktadır. Bazen ostium sekundum ya da ostium primum tipi ASD' de bulunur. Sol atriumda benzer şekilde geniştir (59). İnterventriküler septum nadiren intakt olup genelde bir veya birden fazla VSD bulunur. En sık görülen VSD tipi musküler VSD'dir (60). Sağ ventrikül ise küçük ve hipoplastiktir.

Triküs pit atrezisi, D-TGA, L-TGA, Çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV), Çift çıkışlı sol ventrikül (DOLV), Büyük arterlerin diğer malpozisyonları ve Trunkus arteriosus ile birlikte görülebilir (61,62). Triküs pit atrezisi cat's-eye sendromu, Christmas hastalığı ve asplenia sendromu ile birlikte görülebilir (62).

Klinik Bulgular: Bu hastalar doğumda siyanotiktirler. Arteriyel oksijen saturasyonu pulmoner kan akımının derecesine bağlı olarak düşüktür. Hastalarda siyanozla birlikte dispne, halsizlik, emmede güçlük, terleme, kalp yetmezliği, ileri dönemde büyüme gelişme geriliği saptanır.

Oskültasyonda ikinci kalp sesi tekdir, alt sternal kenarda holosistolik karakterde bir üfürüm duyulur ki bu üfürüm genelde VSD'ye bağlıdır. Arteriyel kan gazında

parsiyel oksijen basıncı düşük olup tam kan sayımında hemoglobin konsantrasyonu yüksektir. Telekardiyografide pulmoner vaskülarite azalmıştır, sol atriyum ve sol ventrikül normalden geniştir. EKG’de sol aks deviasyonu, sol ventrikül hipertrofisi, sağ atrium genişlemesi, D2 ve sağ gören derivasyonlarda P dalgalarının amplitüdünün 2.5 mm’den yüksek olması gibi bulguları vardır. Ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu operasyon öncesi şarttır.

Tedavi: Hastada kalp yetmezliği bulguları varsa monitörizasyon, kan gazı izlemi, normoglisemi ve normokalseminin sağlanması, digoksin ve diüretik verilmesi, duktus açıklığının sağlanması için prostaglandin infüzyonu yapılması gereklidir.

Eğer interatrial septum intakt ise acil balon septostomi yapılmalıdır. Bunun yanında Blalock – Taussig operasyonu, modifiye Fontan ameliyatı veya bidirectional Glenn şantı (süperior vena cava ile pulmoner arter anastomozu) kullanılabilir (63,64,65).

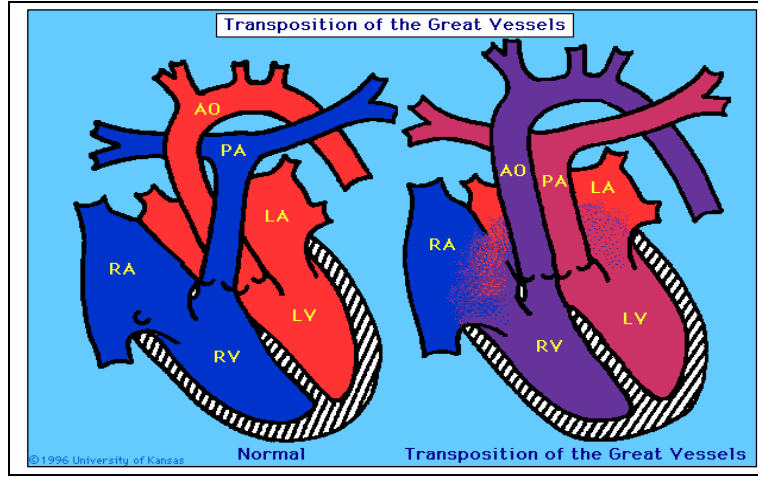
2.3.4.3. Büyük Arter Transpozisyonu (TGA)

Yenidoğan dönemde belirti veren en sık doğumsal siyanotik kalp hastalığıdır. Ventriküloarteriyel diskordans vardır. Öyle ki aorta sağ ventrikülden, pulmoner arterler sol ventrikülden çıkar. Tüm doğumsal kalp hastalıkları arasında görülme sıklığı % 5-7 olup genel popülasyonda insidansı 100.000 canlı doğumda 20-30’dur (66,67). TGA, % 90 hastada izole bir malformasyon olup nadiren diğer kardiyak defektlere ya da kromozomal anomalilere eşlik eder. En sık görüldüğü durum diyabetik anne bebeğidir (71). Erkek bebeklerde % 70 oranında daha fazla görülmektedir (66).

Büyük arter transpozisyonu infundibuler morfolojiye göre iki ana gruba ayrılır:

1. Hastaların % 60’ında aorta anteriorda olup pulmoner arterin sağındadır (dextro TGA, d-TGA)
2. Diğer grupta ise aorta anteriorda olup pulmoner arterin solundadır (levo-TGA, l-TGA)

Ayrıca TGA, intakt ventriküler septum, geniş VSD, VSD ve sol ventrikül çıkım yolunda obstrüksiyon ve VSD ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalık ile birlikte olabilir.



Şekil 9. Büyük Arter Transpozisyonu (128).

Klinik Bulgular: Doğumdan sonra saatler içinde ortaya çıkan siyanoz, taşikardi, takipne, terleme, kilo alamama gibi bulgularla seyreder. Arteriyel kan gazında oksijen parsiyel basıncı düşüktür. Hiperoksi testinde % 100 oksijene rağmen oksijen saturasyonu yükselmez.

Telekardiyografide intakt ventriküler septum ile birlikte ise hastaların % 30'unda tipik olarak 'yan yatmış yumurta' görünümü vardır. Eğer VSD ile birlikte ise kardiyomegali ve pulmoner vaskülarite artışı vardır (66). EKG'de tüm yenidoğanlarda olduğu gibi sağ aks deviasyonu vardır. Ekokardiyografi ile aortanın lokalizasyonu, eşlik eden VSD ya da PDA, koroner arterlerin anatomisi tanımlanır (67)

Tedavi: Medikal tedavide duktus açıklığının devamı için prostaglandin infüzyonu yapılabilir. Asidozu varsa bikarbonat replasmanı, solunum sıkıntısı varsa mekanik ventilatör desteği sağlanır. Eğer ciddi hipoksemi varsa transkateter yolla balon atriyal septostomi yapılarak atriyal düzeyde şant sağlanır (68). Cerrahi tedavide ise eğer TGA ve intakt ventriküler septum varsa arteriyel switch operasyonu, TGA ile birlikte VSD varsa ya arteriyel switch ile birlikte VSD kapatılması, ya da Rastelli tip intrakardiyak onarım, diğer tiplerde ise eşlik eden anomaliye göre onarım yapılmalıdır (69,70).

2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Bunun yanında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle oksijen, hayati bir öneme sahiptir. Yaşamları için mutlak oksijene ihtiyaç duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Oksijenin canlılardaki toksik etkileri başlıca iki tür mekanizma ile gerçekleşmektedir (78,94,95):

1. Aerobik canlılarda gözlenen oksijen toksisitesinin ilk açıklaması, moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe ettiği şeklindedir. Bu mekanizmaya örnek olarak oksijenin, glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA düzeyini düşürmesi gösterilmektedir (94).
2. Oksijenin enzim inhibisyonu etkisi sınırlı ve çok zayıftır. Oksijenin canlılardaki asıl toksik etkisinin “oksijen radikalleri” olarak adlandırılan ve oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında oluşan reaktif türlerden kaynaklandığı belirtilmektedir (94).

Serbest oksijen radikalleri, en dış elektron yörüngelerinde bir tek çiftleşmemiş elektron bulunduran stabil olmayan kimyasal bileşiklerdir. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırmaktadır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2p son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektronun, bir orbitali bırakıp diğerine geçmesi veya farklı yönde dönmesi durumunda “singlet oksijen” oluşmaktadır. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilmektedir (94).

2.4.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (94,96).

Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (72,78,94).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır

1. Kovalent bağların homolitik kırılması ile: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmakta ve radikal formu oluşmaktadır (72,94,96).
2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşmaktadır (94,96).
3. Normal bir moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa da radikal oluşumuna neden olabilir (94,96).

Vücutta üretilen radikaller her zaman tehlikeli kimyasal türler olarak değerlendirilmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiklerin ve eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, çok sayıdaki oksidaz ve hidrosilaz enzimleri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (96).

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır: (94,96)

1. O_2^- (Süperoksit) Radikali
2. H_2O_2 (Hidrojen Peroksit)
3. HO^- (Hidroksil Radikali)
4. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

2.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H_2O_2 kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Bazı biyolojik moleküller aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olmaktadır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilmektedir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (94,96,97,98).

Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (94,96).

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni, metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasındandır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (94,95,96).

2.4.1.3. Hidroksil Radikali ($HO^·$)

Çok reaktif bir ajandır. Normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (75,94,96,99).

Dokular γ radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. H_2O_2 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali

oluşabilmektedir. (72,96,100)

Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir. Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (94,96).

2.4.1.4. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (96).

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (101,82,94,96).

2.4.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller, hücresel lipid, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen, endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksisomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen perokside dönüştürülmektedir. Cu^{++}/Fe^{++} ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları, $Fe^{(++)}$ 'in $Fe^{(++)}$ 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (101,96).

2.4.3. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna

neden olabilmektedirler. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (102,96).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz A₂'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (102,103).

Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksiradikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksiradikal, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir (75,102,94,96,98,103).

Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca⁺² girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu ise atelektazi ve pulmoner disfonksiyona (ARDS) yol açabilmektedir (78,96,103).

Peroksiradikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehidlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehidler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehidler arasında en iyi bilinenleri MDA (malondialdehit) ve 4 hidroksi alkenaldir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır (96).

MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (96,104).

Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikroviskozitesini önemli ölçüde etkilemektedirler. Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (96).

Lipid hidroperoksidleri ve lipidperoksi radikalleri, serbest oksijen radikalleri gibi aynı hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek, hücresel ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini göstermektedirler. Bu etkiler:

1. Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, iç membranın deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi bazı özelliklerini değiştirebilmektedir.
2. Transmembran iyon gradientini bozarak, Ca^{+2} gibi iyonlara karşı spesifik olmayan geçirgenliği arttırabilmektedirler.
3. Mitokondride oksidatif fosforilasyonu çözerler ve mikrozomal enzim aktivitelerinde değişiklik oluşturabilirler. Subsellüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünün kaybolmasına yol açabilirler.
4. Ayrıca, DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girebilmektedirler (96).

2.4.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar

haline dönüşebilmektedirler (96).

Serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileri ile oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır (103):

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar

Serbest radikaller, polipeptit zincirlerinde fragmentasyona yol açabilirler. Bu şekilde oksidatif modifikasyon yolu ile sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Aromatik aminoasitler de oksidatif ataklara çok hassas moleküllerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olabilmektedir. Radikaller, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilmektedirler (96).

Serbest radikallerin etkisiyle, IgG ve albuminin üç boyutlu yapıları bozulmaktadır. Yine bir protein olan α -1 Proteinaz İnhibitörünün, oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu amfizem gelişimiyle sonuçlanmaktadır (103).

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görebilmektedir. Özellikle okside olmuş hemoglobinin O_2 veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (96).

2.4.5. DNA Lezyonları

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir (101,78,94).

Oksijen radikalleri, oksidatif yarıma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde yüksek olduğu bildirilmektedir (101,96).

2.4.6. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (96).

Enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden extrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 , buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (96).

2.4.7. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, Periventriküler Lökomalazi ve travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuvar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına, böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, ayrıca hemoglobin ve immun sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, enflamatuvar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (95,96).

2.5. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI SAVUNMA MEKANİZMALARI

2.5.1. Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1. Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük antioksidan moleküller bu tip bir etki göstermektedirler (106,105,96).

2. Bastırıcı etki (Quencher etki): Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki “bastırıcı etki” olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptirler. Bilirubin bu tarz antioksidan etkisi de vardır (82,96).
3. Zincir kırıcı (Chain-breaking etki): Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (73,107,96).
4. Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir (96,108,109).

2.5.2. Antioksidan Sistemler.

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (74,72).

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (72,75,96,103).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (72,93,96,110).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (72,96).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler (111). Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan α - tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır (112). Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimleri de bu grupta yer almaktadırlar.

2.5.3. Enzimatik Antioksidanlar

2.5.3.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerinin kullanan ve süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü, süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuvar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (72,75,96,97).

Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi

çok düşüktür (96).

2.5.3.2. Katalaz (CAT)

Katalaz peroksisomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayrıştırmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (72,97).

2.5.3.3 Glutatyon Peroksidaz (GPx)

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır (75,96,97).

Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (96).

Glutatyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı glutatyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (113).

2.5.3.4. Glutatyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksidlere karşı glutatyon-S-transferazlar “Selenyum” bağımsız aktivite

göstermektedirler(96)

Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar(96)

2.5.3.5. Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (96).

2.5.3.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (96).

2.5.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (114).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır (73,115).

Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutasyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Yenidoğanlarda ise bu sistemin en önemli bileşenlerini bilirubin ve

ürük asit oluşturmaktadır. Bağ kıran antioksidanlar (bilirubin, sülfhidril grupları, C vitamini, E vitamini) özellikle yenidoğanlarda total antioksidan sisteme önemli katkıda bulunmaktadırlar (114,115,116,117).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini ve sülfhidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (114,116,118,119).

Hasta yenidoğanlarda plazma antioksidan kapasitesi hastalıktan veya tedavi yöntemlerinden etkilenebilmektedir. Örneğin hemoliz ile plazma bilirubin düzeyinin yükselmesi ve fototerapi ile azalması, anüri ile ürik asit seviyesinin artması ve diüretikler ile düşmesi gibi nedenlerle antioksidan kapasitede değişiklikler oluşabilmektedir (116).

Beslenme şekli de antioksidan konsantrasyonu etkileyebilmektedir. Örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde, antioksidan birer madde olan bilirubin ve karotenoidler, formüle mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olarak saptanmaktadır (116,120).

Bilirubin, fizyolojik sarılıkta plazmada önemli bir antioksidan role sahiptir. Sarılıklı yenidoğanlarda plazma total antioksidan kapasitenin, esas olarak bilirubinle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bilirubinin değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda yükselmesinin organizmayı koruyucu bir reaksiyon olduğu öne sürülmektedir (115,116).

2.5.5. Vücutta Serbest Radikallere Karşı Savunma Gelişmesi

Hamileliğin geç dönemlerinde fetusun akciğerlerinde antioksidan enzim miktarının artış gösterdiği bildirilmektedir. Farelerde, tavşanlarda, ratlarda, SOD, GPx ve CAT enzimlerinin hamileliğin son döneminde arttığı bilinmektedir (121).

Yenidoğanlar göreceli olarak oksijen toksisitesine daha dirençli görünmektedir. Fakat özellikle antioksidan sistem komponentlerinin eksik olması nedeniyle, prematürelere oksijen toksisitesine çok duyarlıdır. Gestasyonun geç dönemlerinde artan SOD, GPx, CAT, E vitamini, seruloplazmin ve transferrin miktarının prematürite nedeniyle düşük olduğu tespit edilmiştir (117,121).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak 2007 ile Nisan 2007 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve doğumsal kalp hastalığı tanısı alan hastalar alındı. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların yasal velilerinden bilgilendirilmiş onay alındı.

Ekokardiografi veya anjiyografi ile doğumsal kalp hastalığı tanısı alan 59 hasta çalışma grubu, ekokardiografisi normal olan 30 hasta ise sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma grubundaki 59 hastanın 29 tanesi siyanotik doğumsal kalp hastalığı, 30 tanesi ise asiyanotik doğumsal kalp hastalığı tanısı aldı.

Septisemi, akciğer hastalığı, hipoksi-anoksi, doğumsal anomali, kromozom anomalisi, metabolik hastalık, sefal hematoma, ekimoz, polisitemi, sistemik hastalık veya ilave enfeksiyon gibi serbest radikal oluşumuna neden olabilecek hastalık bulguları saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Her hastadan bir kez vakumlu vacutainer tüplere 5 cc kan alındı. Düz tüp raklarında kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Total antioksidan kapasite (TAS), total oksidant seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) çalışılabilmesi amacıyla kanların serumları -80 °C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışmanın yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (122). Bu ölçüm yönteminde 2,2' - azinobis - (3-ethylbenzothiazoline-6- sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS⁺ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3,6'da koyu yeşil renkte

olan radikalın, asetat tamponu 0,4 mol/L, pH: 5,8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir.

Birimi Trolox equivalent/L (122).

Reaktiflerin hazırlanması:

Reaktif I : 32,8 gr CH₃COONa'nın 1000 ml distile su içinde eritilmesi ile 0,4 mol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 5,8 olacak şekilde) oluşturuldu. 22,8 ml asetik asit, 1000 ml su ile seyreltilerek, 0,4 mol/L konsantrasyona getirildi. 940 ml sodyum asetat solüsyonu ile 60 ml asetik asit solüsyonu karıştırıldı.

Reaktif 2 : 2,46 gr CH₃COONa, 1000 ml distile suda eritilerek 30 mmol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 3,6) hazırlandı. 1,705 ml Asetik asit 1000 ml distile su ile seyreltilerek, 30 mmol/L konsantrasyonda karışım elde edildi. 75 ml sodyum asetat solüsyonu, 925 ml asetik asit solüsyonu ile karıştırıldı. pH:3,6 olacak şekilde ayarlandı. Sonra 278 µl H₂O₂ solüsyonu, 1000 ml tampon solüsyonu ile seyreltilerek 2 mmol/L konsantrasyona getirildi. Daha sonra 0,549 gr ABTS radikali, 100 ml hazırlanan solüsyonda eritilerek 10 mmol/L konsantrasyona getirildi. Bir saat oda ısısında bekletildi ve karakteristik ABTS renginin oluşması sağlandı.

Spektrofotometrik ayarlardan sonra Aeroset otomatik analizatöre (Abott Aeroset® C8000™ cihazına) uygulandı. Ölçüm formatı aşağıda verilmiştir.

1. reaktif volümü	200 µl (asetat tamponu 0,4 mmol/L, pH 5,8)
Örnek volümü	5 µl (serum ya da diğer sıvılar, saf antioksidan solüsyonu)
2. reaktif volümü	20 µl (2. radikal: 30 mmol/L, pH 3,6 içinde ABTS)
Dalga boyu	660 nm (ya da 420 ve 740 nm aralığı)
Değerlendirme	İlk ölçüm R1 ile R2 karışımı anında ve son ölçüm karıştırılmadan 5 dakika sonra
Kalibrasyon şekli	Doğrusal

3.2. Total Oksidant Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

Birim µmol H₂O₂ Eqv. / L

3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

Birim AU

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi ticari program SPSS 11.5 (SPSS for Windows, 11.5 SPSS Inc., USA) ile yapıldı. Çalışma gruplarının karşılaştırılmasında *Student's t* ve *Ki-kare* ve testleri kullanıldı. P < 0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları ortalama 30.7 ± 42.5 ay olan (1-168 ay) 59 hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 91 çocuk alındı (ortanca yaş 28.6 ay). Bu hastaların 46'sı (% 50.5) kız, 45'i (% 49.5) erkek hasta olup, kızların yaş ortalaması 29.23 ay, erkeklerin yaş ortalaması ise 32.24 ay olarak bulundu. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta 12'si (%41.4) kız olmak üzere toplam 29 hasta, asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta 18'i (%60) kız olmak üzere toplam 30 hasta, kontrol grubunda ise 16'sı (%50) kız olmak üzere toplam 32 hasta bulunuyordu. Hem yaş gruplarına göre hem de cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çocukların yaş, cinsiyet, hastalık grubu ve akrabalık durumu dağılımları Tablo 1' de görülmektedir.

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımları

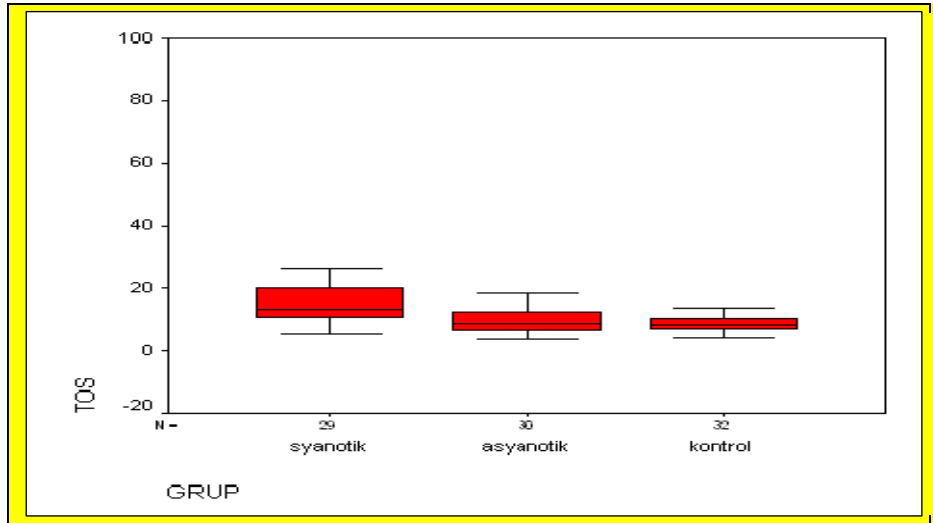
	Siyanotik (n=29)	Asiyanotik (n=30)	Kontrol (n=32)
Yaş (ay)	30.2 ± 46.1	29.4 ± 42.3	32.3 ± 40.4
Kız	12	18	16
Erkek	17	12	16
Akraba evliliği	% 62.1	% 51.6	% 50

Hastaların 29'u (% 31.9) siyanotik doğumsal kalp hastalığı, 30'u (% 33) asiyanotik doğumsal kalp hastalığı tanısı almıştı. 32 hasta ise (% 35.2) ekokardiyografileri normal olan sağlıklı kontrol grubunu oluşturuyordu. Siyanotik gruptaki hastaların 12'si fallot tetralojisi, 7'si büyük arter transpozisyonu, 4'ü triküspit atrezisi, 4'ü çift çıkımlı sağ ventrikül ve 2'si trunkus arteriosus tanısı aldı. Asiyanotik gruptaki hastaların ise en büyük kısmını VSD oluşturuyordu; bu hastalardan 19 tanesi VSD, 5' i ASD ve 6 tanesi de PDA tanısı aldı.

Bölgemizde akraba evliliğinin yaygın olması nedeni ile hastalara akrabalık olup olmadığı da soruldu. Tüm grupta akrabalık oranı % 59.8 iken en yüksek oranda akraba evliliği siyanotik kalp hastalığı olan grupta görüldü (% 62.1). Asiyantotik grupta ise akraba evliliği oranı % 51.6 idi. Akrabalık varlığı yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

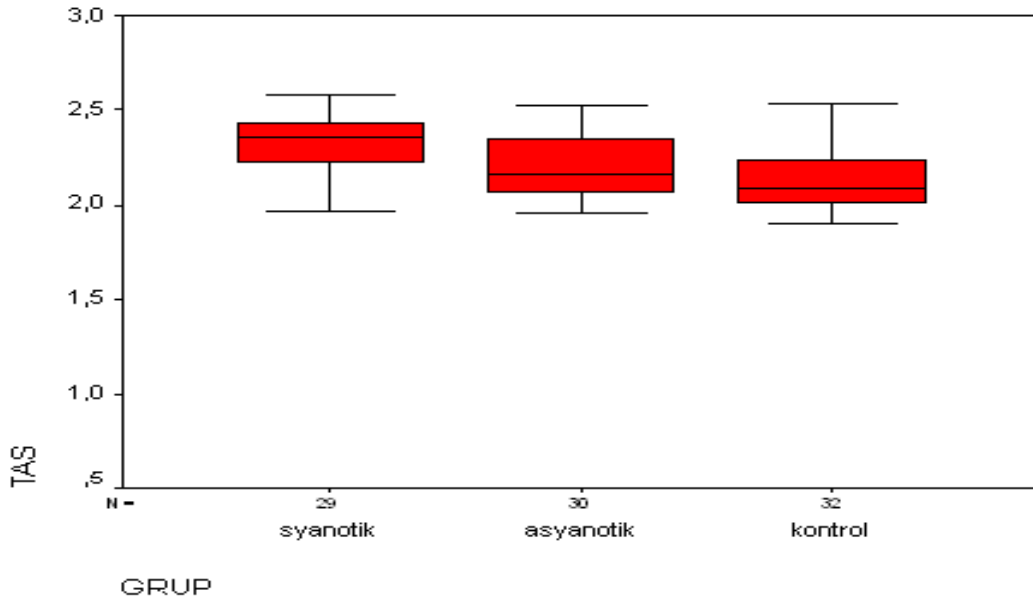
Hastaların ilk tanı aldığı yaşları ise 1 ile 120 ay arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 5.66 ± 15.4 ay olarak tespit edildi. Siyanotik gruptaki hastaların tanı alma yaşı asiyantotik gruba göre belirgin olarak daha düşük bulundu. Siyanotik gruptaki hastalar, yaşları 1-11 ay arasında iken tanı almış olup ortalama tanı yaşları siyanotik kalp hastalarında 3.7 ± 2.8 ay, asiyantotik kalp hastalarında ise 7.5 ± 21.4 ay idi.

Grupların ortalama TOS düzeyleri Grafik 1’ de gösterildi. Siyanotik grupta ortalama TOS değeri 20.04 ± 16.7 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. / L iken asiyantotik grupta 9.93 ± 3.7 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. / L, kontrol grubunda ise 9.2 ± 3.5 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. /L olarak tespit edildi. Gruplardan siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta ortalama TOS değeri asiyantotik ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Asiyantotik ve kontrol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Grafik 1. Gruplarının ortalama TOS düzeyleri

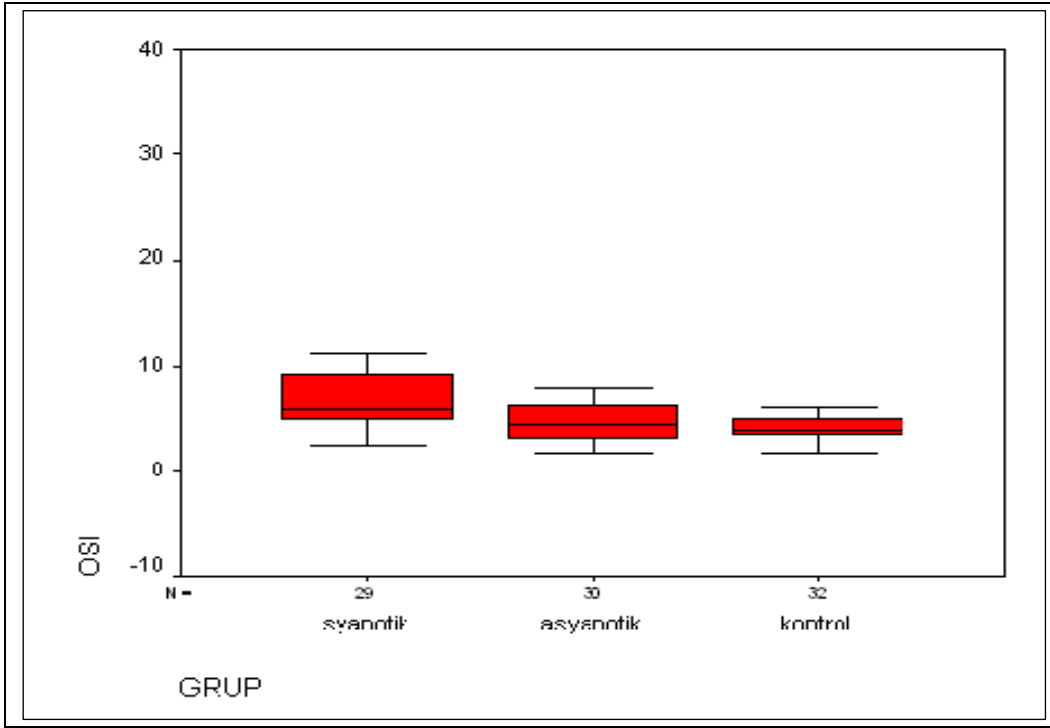
Grupların TAS seviyeleri Grafik 2’ de gösterilmiştir. Buna göre ortalama TAS düzeyleri en yüksek siyanotik doğumsal kalp hastalığı grubunda iken, asiyanotik doğumsal kalp hastalığı grubunda daha düşük, kontrol grubunda ise en düşük oranda bulundu. Ortalama TAS düzeyi siyanotik grupta 2.32 ± 0.14 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$, asiyanotik grupta 2.17 ± 0.25 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$, kontrol grubunda ise 2.10 ± 0.20 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ olarak bulundu (Tablo 2). Gruplardan siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta ortalama TAS değeri asiyanotik ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$). Asiyanotik ve kontrol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 2. Gruplarının ortalama TAS düzeyleri

Grupların oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri de hesaplandı (Grafik 3). Bu indeks TOS/TAS oranı göz önüne alınarak hesaplanan bir indekstir. Buna göre oksidatif

stres indeksi en yüksek siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta, daha az yüksek olarak asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta ve en az yüksek olarak da kontrol grubunda olduğu görüldü. OSİ değeri siyanotik grupta 8.62 ± 7.32 AU, asiyanotik grupta 4.63 ± 1.73 AU, kontrol grubunda ise 4.35 ± 1.47 AU olarak bulundu (Tablo 2). Gruplardan siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta ortalama OSİ değeri asiyanotik ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$). Asiyanotik ve kontrol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 3. Grupların ortalama OSİ değerleri

5. TARTIŞMA

Doğumsal anomaliler arasında en sık görülen doğumsal kalp hastalıklarının sıklığı yaklaşık %0.8-1' dir. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir (131). Çalışmamızda grupların ebeveynlerinin ortalama akraba evliliği oranı ülkemiz ortalamasının üzerinde bulundu (142), ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Multifaktöriyel etiyojolojiye sahip doğumsal kalp hastalıklarında sıklık, aile bireylerinde (anne, baba ve kardeş) doğumsal kalp hastalığı varlığında normal popülasyona göre artış göstermektedir.

Kandaki indirgenmiş hemoglobin miktarının artmasına bağlı olarak derinin ve mukozaların koyu bir renk alması olarak tanımlanan **siyanoz** (morarma), sağdan sola şantın olduğu doğumsal kalp hastalıklarında önemli bir klinik bulgudur (5). Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında dudaklar, tırnak dibleri, dil ve ağız içi mukozasındaki koyu mor renk (santral tip siyanoz) ebeveynlerin bebeklerini doğum sonrası doktora erken dönemde getirmesinin en önemli nedeni olmaktadır. Dolayısıyla bu bebekler siyanozu olmayan doğumsal kalp hastalığı olan bebeklere göre daha erken yaşta tanı alabilmektedir. Çalışmamızda da benzer yönde bir sonuç bulunmuştur.

Serbest radikaller insan vücudunda doğal yollarla üretilen reaktif bileşiklerdir. Vücutta pozitif (immün sistem gibi) veya negatif etkiler (lipid, protein ya da DNA oksidasyonu gibi) yapabilirler. Bu zararlı etkileri sınırlamak için organizmada güçlü bir antioksidan sisteme ihtiyaç vardır. Bu sistem, katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi enzimler; A vitamini (retinoik asit), E vitamini (alfa-tokoferol), C vitamini (askorbik asit), ürik asit ve glutatyondan oluşur. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik oksidatif stress durumuna ve bu da yaşla birlikte bazı hastalıklara (Parkinson, kanser vs.) yol açabilir (138).

Serbest oksijen radikallerinin tahrip edici etkilerine karşı, organizmada geliştirilmiş olan güçlü savunma sistemleri, peroksidasyon denilen ve hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Dokularda ve makro moleküllerde gelişen oksidatif hasarı önlemek amacıyla bütün canlı organizmalarda kompleks özellikleri olan enzimatik ve non enzimatik antioksidan sistemler geliştirilmiştir. Vücutta antioksidan enzimlerin en önemlileri SOD, GPx ve CAT'dır. Non enzimatik sistemin en önemli

maddelerini ise E vitamini, C vitamini ve β -karoten gibi maddeler oluşturmaktadır. Son yıllarda ürik asit ve taurin gibi maddelerin de antioksidan özelliklerinin olduğu saptanmıştır (73, 75, 83, 110).

Serbest oksijen radikalleri, membrana bağlı enzimleri ve sitozolik enzimleri kapsayan proteinlerde, lipidlerde ve DNA'da denaturasyona neden olabilmektedir. Bunu da lipidler en hassas grup olduğu için büyük çoğunlukla lipid peroksidasyonu şeklinde gerçekleştirmektedirler. Lipid peroksidasyonu sonucunda hidroperoksitler, endoperoksitler, aldehitler, etan ve pentan meydana gelmektedir. Lipid peroksidler ve onların yıkım ürünleri, biyomembranların özelliklerini değiştirmekte ve diğer moleküllere olduğu kadar membrana bağlı enzimlerin fonksiyonlarını da bozmaktadır (73,140)

Antioksidan sistemler normalde bir bütünlük içinde çalışarak, hücreyi serbest oksijen radikallerinin toksik hasarına karşı korumaktadırlar. Bunu, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemleri denge halinde tutarak sağlamaktadırlar. Bir antioksidandaki azalma diğerindeki artma ile kompanse edilebilmektedir. Bu dengenin prooksidanlar ve oksidanlar lehine bozulduğu durumlarda, lökositler tarafından enflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Bunlarda hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşturarak hücre hasarına ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, özellikle eritrositlerde olmak üzere, hücre membranları serbest oksijen radikallerine karşı çok hassastır. (116, 141).

Hobbs ve ark.'nın gebelerde ve Gonzalez-Reyes ve ark.'nın ise farelerde etio-patogenezi aydınlatmaya yönelik yaptıkları çalışmalarda oksidatif stres varlığı ile doğumsal kalp hastalığı arasında ilişki (teratojenik etki) olabileceği belirtilmektedir (143,144). Ancak az sayıdaki bu çalışmaları destekler başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rokicki ve ark. siyanotik veya asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olan toplam 41 infant ve yenidoğanda yaptıkları çalışmada oksidan maddelerin arttığını ve antioksidan maddelerin ise azaldığını, bu durumun siyanotik doğumsal kalp hastalığı olanlarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir (139). Bu çalışma dışında literatürde doğumsal kalp hastalığı olan bebek ve çocuklarda oksidatif stresin araştırıldığı başka bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmada ise yaş gruplarına göre sınıflandırma

yapılmaksızın doğumsal kalp hastalığı olan hastalar siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki alt gruba ayrılarak oksidatif stres durumları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sonuçta siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda total oksidan (TOS) ve antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif stres index (OSİ) değerleri asiyanotik ve kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulundu ($p<0.01$). Asiyanotik grup ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Dolaşım yetersizliğinin sebep olduğu doku hasarında serbest oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır (139). Çalışmamızın sonuçlarına göre siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında mevcut hipoksinin serbest oksijen radikallerinin artışına neden olduğu, bu artışı dengelemek amacıyla da vücutta antioksidan maddelerin yükseldiğini söylemek mümkündür. Dolayısıyla, siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında kronik hipoksinin derecesine bağlı olarak artmış olan serbest oksijen radikalleri ateroskleroz gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlayacaktır (96,121). Bu durum siyanotik kalp hastalıklarında gerek paliyatif gerekse tam düzeltme şeklindeki girişimlerin mümkün olduğunca erken yaşlarda yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Asiyanotik doğumsal kalp hastalıklarında ise siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında olduğu gibi benzer bir oksidatif stres durumu ortaya çıkmamaktadır. Dolayısıyla, bu hastaların tedavisinde oksidatif stresin getireceği problemlerin dikkate alınması gerekmediğini söyleyebiliriz. Bilindiği gibi asiyanotik doğumsal kalp hastalıklarında her hastanın klinik duruma göre uygun tedavi zamanlaması yapılmakta; hatta bazı hastalarda herhangi bir girişim bile yapılması gerekmeyebilir (5). Sekundum tip ASD hariç bu gibi hastalar enfektif endokardit profilaksisi altında izlenebilir (5). Bu şekilde hiçbir müdahale yapılmadan uzun süre bekletilen veya kontrol altında tutulan vakalarda, vücut mevcut patolojiyi kompanse etmiş ve belki belli bir müddet patolojik duruma bağlı olarak yükselmiş olan oksidatif stres daha sonra bu duruma tepkisel olarak yükselen antioksidanlarla baskılanmış veya kontrol altına alınmış olabilir. Dolayısıyla bu tip hastalarda oksidatif stres indeksi yükselmiş olarak tespit edilemeyebilir.

Sonuç olarak, çalışmamız siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda oksidatif stres düzeyinin asiyanotik ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek, asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda ise kontrol grubuna yakın düzeyde olduğunu

göstermiştir. Serbest oksijen radikallerinin artışının organizmada uzun dönemde ortaya çıkaracağı hastalıkları düşündüğümüzde siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda paliyatif veya tam düzeltme operasyonlarının mümkün olan en erken yaşta yapılması ve cerrahi tedavisi geciken hastaların ise dışarıdan güçlü antioksidan ilaçlarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Yöremizde akraba evlilikleri ülke ortalamasının çok üzerinde gerçekleşmektedir. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında akraba evliliği yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ailede (kardeş, anne veya baba) doğumsal kalp hastalığı varlığı normal popülasyona göre daha sık görülmesine sebep olmaktadır.
2. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalar asiyanotik gruba göre daha erken yaşta tanı almaktadır. Bu durum doğumu hastanede gerçekleşmeyen veya rutin sağlık kontrolü için doktora götürülmeyen bebeklerde siyanozun (morarma) ebeveynlerin sağlık kuruluşuna erken başvurusunda önemli bir uyarıcı bulgu olduğunu göstermektedir.
3. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan grupta ortalama TOS, TAS ve OSİ düzeyleri asiyanotik ve kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulundu ($p< 0.01$). Asiyanotik ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Oksidatif stres düzeylerinin artışında hipoksi, dolayısıyla kronik iskemi önemli bir faktör olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- Pitkin RM, Perloff JK, Koos BJ, Beall MH. Pregnancy and congenital heart disease. *Ann Intern Med* 1990; 112:445.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:31.
- Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970; 41:343.
- Dağoğlu T, Ovalı F. Fetal ve Neonatal Dolaşım. *Neonatoloji*, ed. Dağoğlu 2000, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 42:390
- Behrman ER, Kliegman RM, Jenson BH. Evaluation of the infant or child with congenital heart disease, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2004, 17 th edition, International, 417:1499
- Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P *et al.* Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1066.
- Graham TP, Jr Bender HW, Spach MS. Ventricular septal defect. In: *Moss' heart disease in infants, children, and adolescents*, 4th ed, Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1989, p. 189.
- Lun K, Li H, Leung MP *et al.* Analysis of indications for surgical closure of subarterial ventricular septal defect without associated aortic cusp prolapse and aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2001; 87:1266.
- Leung MP, Beerman LB, Siewers RD *et al.* Long term follow-up after aortic valvuloplasty and defect closure in ventricular septal defect with aortic regurgitation. *Am Cardiol* 1987;60:890.
- Weidman WH, Blount SG Jr, DuShane JW *et al.* Clinical course in ventricular septal defect. *Circulation* 1977;56:156.
- Bierman FZ, Williams RG. Subxiphoid two-dimensional imaging of the interatrial septum in infants and neonates with congenital heart disease. *Circulation* 1979 Jul; 60(1): 80-90.
- Mas MS, Bricker JT. Clinical physiology of left-to-right shunts. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology Vol II*. 1990: 999-1001.

- Radzik D, Davignon A, van Doesburg N et al. Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life. *J Am Coll Cardiol* 1993 Sep; 22(3): 851-3.
- Butera G, Carminati M, Chessa M et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. *Am Heart J* 2006; 151(1): 228-34.
- Patel HT, Hijazi ZM. Pediatric catheter interventions: a year in review 2004-2005. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(5): 568-73.
- Mullins CE. Patent ductus arteriosus. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, Garson, A, Bricker, JT, McNamara, DG (Eds), Lea & Febiger, Philadelphia 1990. p.1055.
- Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF. *Neonatal Heart Disease*. Springer-Verlag, New York 1992. p.593.
- Gittenberger-de Groot AC, van Ertbruggen I, Moulaert A, Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. *J Pediatr* 1980; 96:88.
- Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984 Jun; 104(6): 915-20.
- Cloez JL, Isaaz K, Pernot C. Pulsed Doppler flow characteristics of ductus arteriosus in infants with associated congenital anomalies of the heart or great arteries. *Am J Cardiol* 1986; 57:845.
- Hiraishi S, Horiguchi Y, Misawa H et al. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of shunt flow dynamics of the ductus arteriosus. *Circulation* 1987; 75:1146.
- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295:530.
- Betkerur MV, Yeh TF, Miller K et al. Indomethacin and its effects on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1981; 68:99.

- Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57:825.
- Feigen LP, King LW, Ray J et al. Differential effects of ibuprofen and indomethacin in the regional circulation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219:679.
- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343:674.
- Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: Report of first successful case. *JAMA* 1939; 112:729.
- Shim D, Fedderly RT, Beekman RH et al. Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:207.
- Bensky AS, Raines KH, Hines MH. Late follow-up after thoracoscopic ductal ligation. *Am J Cardiol* 2000; 86:360.
- Hoffman JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42:641.
- Kitchiner D, Jackson M, Malaiya N et al. Incidence and prognosis of obstruction of the left ventricular outflow tract in Liverpool (1960-91): a study of 313 patients. *Br Heart J* 1994; 71:588.
- Liu CW, Hwang B, Lee BC, Lu JH. Aortic stenosis in children: 19-year experience. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 59:107.
- Donner R, Carabello BA, Black I, Spann JF. Left ventricular wall stress in compensated aortic stenosis in children. *Am J Cardiol* 1983; 51:946.
- Liu CW, Hwang B, Lee BC, Lu JH. Aortic stenosis in children: 19-year experience. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 59:107.
- Leichter DA, Sullivan I, Gersony WM. "Acquired" discrete subvalvular aortic stenosis: natural history and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1539.
- Choi JY, Sullivan ID. Fixed subaortic stenosis: anatomical spectrum and nature of progression. *Br Heart J* 1991; 65:280.
- Freedom RM, Pelech A, Brand A et al. The progressive nature of subaortic stenosis in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 1985; 8:137.

- Wagner HR, Weidman WH, Ellison RC, Miettinen OS. Indirect assessment of severity in aortic stenosis. *Circulation* 1977; 56:120.
- Beppu S, Suzuki S, Matsuda H et al. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993; 71:322.
- Wagner HR, Weidman WH, Ellison RC, Miettinen OS. Indirect assessment of severity in aortic stenosis. *Circulation* 1977; 56:120.
- Hoffman JJ. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16:103.
- Perry LW, Neill CA, Ferencz C: Infants with congenital heart disease: the cases. In: Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, et al. *Perspectives in Pediatric Cardiology: Epidemiology of Congenital Heart Disease*. Armonk, NY: The Baltimore Washington Infant study; 1997:59-102.
- Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329:593.
- Anand R, Mehta AV. Natural history of asymptomatic valvar pulmonary stenosis diagnosed in infancy. *Clin Cardiol* 1997 Apr; 20(4): 377-80.
- Ardura J, Gonzalez C, Andres J. Does mild pulmonary stenosis progress during childhood? A study of its natural course. *Clin Cardiol* 2004 Sep; 27(9): 519-22.
- Kan JS, White RI, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med* 1982 Aug 26; 307(9): 540-2.
- Koretzky ED, Moller JH, Kornis ME et al. Congenital pulmonary stenosis resulting from dysplasia of valve. *Circulation* 1969 Jul; 40(1): 43-53.
- Lima CO, Sahn DJ, Valdes-Cruz LM et al. Noninvasive prediction of transvalvular pressure gradient in patients with pulmonary stenosis by quantitative two-dimensional echocardiographic Doppler studies. *Circulation* 1983 Apr; 67(4): 866-71.
- Rao PS. Evaluation of cardiac murmurs in children. *Indian J Pediatr* 1991 Jul-Aug; 58(4): 471-91.
- Silverman NH. Right heart obstructive lesions. In: *Pediatric Echocardiography*. 1993:327.

- Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, et al: Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1978 Sep; 42(3): 458-66.
- Kramer HH, Majewski F, Trampisch HJ et al. Malformation patterns in children with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1987; 141:789.
- Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE et al. Frequency of a 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:492.
- Bristow JD, Bernstein HS. Counseling families with chromosome 22q11 deletions: the catch in CATCH-22. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:499.
- Hanley FL. Management of congenital abnormal right ventricular outflow tract- what is the right approach? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1-3.
- Abe K, Shimada Y, Takezawa J et al. Long-term administration of prostaglandin E1: report of two cases with tetralogy of Fallot and esophageal atresia. *Crit Care Med* 1982; 10:155.
- Blalock A, Taussig HB. Surgical treatment of malformations of the heart: In which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *Am J Med* 1945; 128:189.
- Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL. The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects. *Surgery* 1955; 38:11.
- Ando M, Santomi G, Takao A. Atresia of tricuspid and mitral orifice: anatomic spectrum and morphogenetic hypothesis. In: Van Praagh R, Takao A, eds. *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease*. Mount Kisco, NY: Futura; 1980: 421-87.
- Astley R, Oldham JS, Parsons C. Congenital tricuspid atresia. *Br Heart J* 1953 Jul; 15(3): 287-97.
- Rao PS, Levy JM, Nikicicz E, Gilbert-Barness EF: Tricuspid atresia: association with persistent truncus arteriosus. *Am Heart J* 1991 Sep; 122(3 Pt 1): 829-35.
- Rashkind WJ: Tricuspid atresia: a historical review. *Pediatr Cardiol* 1982; 2(1): 85-8.
- Choussat A, Fontan F, Besse P et al. Selection criteria for Fontan procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA, eds. *Pediatric Cardiology*. White Plains, NY: Churchill Livingstone; 1978: 559.

- de Leval MR, McKay R, Jones M et al. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 Jan; 81(1): 112-9.
- Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971 May; 26(3): 240-8.
- Paul MH, Wernovsky G: Transposition of the Great Arteries. In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Vol II. 1995: 1154-1224.
- Neches WH, Park SC, Ettetdgui, JA: Transposition of the Great Arteries. In: The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Vol 1. 1998: 1463-1503.
- Aseervatham R, Pohlner P: A clinical comparison of arterial and atrial repairs for transposition of the great arteries: early and midterm survival and functional results. *Aust N Z J Surg* 1998 Mar; 68(3): 206-8.
- Kampmann C, Kuroczynski W, Trubel H et al: Late results after PTCA for coronary stenosis after the arterial switch procedure for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2005 Nov; 80(5): 1641-6.
- Planche C, Lacour-Gayet F, Serraf A: Arterial switch. *Pediatr Cardiol* 1998 Jul-Aug; 19(4): 297-307.
- Wren C, Birrell G, Hawthorne G: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003 Oct; 89(10): 1217-20.
- Scandalios JG: The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 2002; 27: 483-486.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235:4792;1043-6.
- Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol*, 2000; 35(1):17-20.
- Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K ve ark. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1997; 39: 749-65.
- Dani C, Mertelli E, Bertini G et al: Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003; 88(2):119-23.

- Moison RMW, Haasnoot AA, Zoeren-Grobbe DV et al: Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. *Free Radic Biol Med*, 1998; 25:3: 321-8.
- Kremer TM, Rinne ML, Xu Y et al: Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; 5:16.
- Ogihara T, Hirano K, Morinobu T et al: Raised concentrations of aldehyde lipid peroxidation products in premature infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999; 80(1): 21-5.
- DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ et al: Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. *J Pediatr*, 1999; 135(1):102-4.
- Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions, *Pathophysiology*, 1999; 5:247-256.
- Hegyí T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol*, 1994; 14: 296-300.
- Robles R, Palomino N, Robles A: Oxidative stress in the neonate. *Early Human Development Suppl.*, 2001; 65: 75–81.
- Szabo M, Vasarhelyi B, Balla G et al: Acute postnatal increase of extracellular antioxidant defence of neonates: the role of iron metabolism, *Acta Pediatr*, 2001; 90: 1167-1170.
- Buonocore G, Perrone S, Longini M et al: Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res*, 2002; 52:46-9.
- Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K et al: Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2002;103:136-139.
- Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK et al: Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 756-61.
- Wijnberger LD, Krediet TG, Visser GH et al: Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev*, 2003; 71:111-6.

- Wiedemann M, Kontush A, Finckh B et al: Neonatal blood plasma is less susceptible to oxidation than adult plasma owing to its higher content of bilirubin and lower content of oxidizable Fatty acids. *Pediatr Res*, 2003; 53: 843-9.
- Gupta P, Narang M, Banerjee BD et al: Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: A case control study. *BMC Pediatr*, 2004; 4:14.
- Stirpe F, Ravaioli M, Battelli MG et al. Xanthine oxidoreductase activity in human liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 2079-85.
- Ceran C, Sönmez K. Türkyılmaz Z et al. Effect of bilirubin in ischemia/reperfusion injury on rat small intestine. *J Pediatr Surg*, 2001; 36:1764-7.
- Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate*, 2001; 79:180-6.
- Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33:110-118.
- Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2003; 666-667: 387-392.
- Akkus İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Akkuş İ.(Ed), Konya, Mimoza yayınları, 1995.
- Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS*, 2000; 25: 502-507.
- Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 2001; 27:1-4.
- Aver'yanov AA, Lapikova VP, Pasechnik TD. Active oxygen: A possible role for rice resistance to blast. *Cahiers Options Mediterraneennes*, 15(3):103-106.
- Demple B. Radical Ideas: genetic responses to oxidative stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1999; 26: 64-68.
- Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59-74.

- Buonocore G, Perrone S, Longini M et al. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res*, 2000; 47:221-4.
- Cros CE, Halliwell B, Borish E et al. Oxygen Radicals And Human Disease. *Ann . Intern. Med.*, 1987; 107: 526 – 45.
- McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*, 1993; 26:351-357.
- Otani K, Shimizu S, Chijiwa K et al. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo. *Journal of Surgical Research*, 2001; 96: 44–49.
- Minetti M, Mallozzi C, Michela AM et al: Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352(2):165-74.
- Stocker R: Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6:841-9.
- Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Letters*, 1994; 349:197-200.
- Lindeman JH, Lentjes EG, Houdkamp E et al. Effect of an exchange transfusion on plasma antioxidants in the newborn, 1992; 90:200-3.
- Buhimschi IA, Buhimshi CS, Pupkin M et al. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189:181-8.
- Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 1990; 280:1-8
- Tomaro ML, Battle AMC. Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34: 216-220.
- Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev*, 2004; 77: 89-98.
- Qanungo S, Sen A, Mukherjea M. Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. *Clin Chim Acta*, 1999; 285: 1-12.

- Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53:861-4.
- Korkmaz A, Yurdakök M, Yiğit Ş ve ark. Hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasındaki denge. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2001; 44: 338-341.
- Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86:36-40.
- Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29:175-83.
- Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002 :238-44.
- Sommerburg O, Meissner K, Nelle M et al. Carotenoid supply in breast-fed and formula-fed neonates. *Eur J Pediatr*, 2000; 159: 86-90.
- Warner B, Wispe J. Free radical-mediated diseases in Pediatrics, *Seminars in Perinatology*. 1992; 19:47-57.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 2004; 37:277-85.
- Miyazawa T. Determination of phospholipid hydroperoxides in human blood plasma by a chemiluminescence-HPLC assay. *Free Radic Biol Med*, 1989; 7: 209-217.
- Benzie I.F, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol*, 1999; 299: 15-27.
- Yasmineh WG, Kaur TP, Blazar BR et al. Serum catalase as marker of graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin. Chem*, 1995; 41: 1574-1580.

- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*, 2005. 47:119-29
- Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research.*, 2005. 583: 49-54.
- Tuncel E, Yazıcı Z. Çocuk Hastalıklarında Radyolojik bulgular. *Klinik Radyoloji, Nobel-Güneş Tıp Kitabevi, Bursa, 1993; 201-209.*
- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900.
- Köroğlu E, Karaaslan Y. Screening study of chronic disease in Turkish children: Ro-CODEC study. Roche, Mediographics, Ankara, Turkey, 1997; 51-52.
- Yücesan S, Dindar H, Olcay I. Prevalence of congenital abnormalities in Turkish school children. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 373-380.
- Samanek M, Voriskova M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 411-417.
- Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn* (5 th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999: 577-596.
- Hoffman JJ. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995;16(4):155-65. Review.
- Güven H, Bakiler AR, Kozan M, Aydınoglu H, Helvacı M, Dorak C. Echocardiographic screening in newborn infants. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 8-11.
- Vida VL Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitan G, de Maria Garcia F et al. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005 Jun;15(3):286-90.
- Reinhold-Richter L, Fischer A, Schneider-Obermeyer J. Congenital heart defects. Frequency at autopsy. *Zentralbl Allg Pathol.* 1987;133(3):253-61.
- Julien Finaud, Gérard Lac and Edith Filaire Oxidative Stres Relationship with Exercise and Training, *Sports Med* 2006; 36 (4): 327-358.

- Rokicki W, Strzalkowski A, Klapcinska B, [Danch A](#), Sobczak A. Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects. [Wiad Lek.](#) 2003;56 (7-8):337-40.
- Benaron DA, Bowen FW. Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness. *Lancet*, 1991; 338: 78-81.
- Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M et al. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period. *Biol neonate*, 2002; 81: 146-157.
- Özvarış B.H, Koçođlu G.O, AKIN A, Türkiye’de akraba evlilikleri, 1998 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Sonuçları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.
- Hobbs CA, Cleves MA, Zhao W, Melnyk S, James SJ. Congenital heart defects and maternal biomarkers of oxidative stress, *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):598-604
- González-Reyes S, Martínez L, Tovar JA. Effects of prenatal vitamins A, E, and C on the hypoplastic hearts of fetal rats with diaphragmatic hernia, *J Pediatr Surg.* 2005; 40(8): 1269-74.

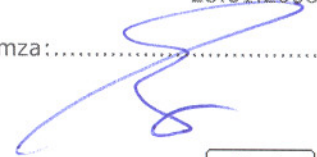
T.C YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ
TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No **302000**
Yazar Adı / Soyadı Sümeyya (SARRAOĞLU) ERCAN
Uyruğu / T.C.Kimlik No T.C. 34250277066
Telefon / Cep Telefonu / e- 04143141895 05055012092 drsumeyye@mynet.com
Posta
Tezin Dili Türkçe
Tezin Özgün Adı Doğumsal Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Total Oksidan (Tos)
Ve Antioksidan Seviye (Tas) İle Oksidatif Stres İndeks (Osi)
Düzeyleri
Tezin Tercümesi Total Oxidant (Tos) And Antioxidant (Tas) Levels And Oxidative
Stress Index (Osi) Levels In Children With Congenital Heart
Disease
Konu Başlıkları
Üniversite Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane Tıp Fakültesi
Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Bilim Dalı / Bölüm
Tez Türü Tıpta Uzmanlık
Yılı 2008
Sayfalama - - - 71
Tez Danışmanları Mustafa KÖSECİK
Dizin Terimleri
Önerilen Dizin Terimleri
Kısıtlama / Kısıt Süresi Yok

Yukarıda başlığı yazılı olan tezimin, ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta, internet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi, dağıtımı ve yayımı için, tezimle ilgili fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere hiçbir ücret (royalty) ve erteleme talep etmeksizin izin verdiğimi beyan ederim.

28.01.2008

İmza:.....



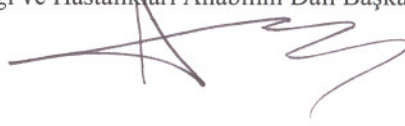
Yazdır

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr.Sümeyya (SARRAOĞLU) ERCAN'ın hazırladığı “Doğumsal Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Total Oksidan (TOS) ve Antioksidan Seviye (TAS) ile Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Düzeyleri” başlıklı tezi 24.01.2008 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.A.Himmet KARAZEYBEK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Alpay ÇAKMAK
Çocuk Sağ.ve Hast. Anabilim Dalı



ÜYE

Prof.Dr.Özcan EREL
Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

DR.

ÜYE

Yrd.Doç.Dr.C.Dost ZEYREK
Çocuk Sağ.ve Hast. Anabilim Dalı



ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Fatma Ferda VERİT
Kadın Hast.ve Doğum ABD. Başkanı




ONAY

28/01/2008

DEKAN

Prof. Dr. Ahmet KOÇ
Dekan