



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

**PRENATAL DÖNEMDE KARDİYAK ANOMALİ SAPTANAN
HASTALARIN GENETİK HASTALIKLAR AÇISINDAN
POSTNATAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülcan YILBAŞ KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2021**



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

**PRENATAL DÖNEMDE KARDİYAK ANOMALİ SAPTANAN
HASTALARIN GENETİK HASTALIKLAR AÇISINDAN
POSTNATAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülcan YILBAŞ KARA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE**

**ANKARA
2021**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında engin tecrübe ve bilgisi ile yanımda olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan, insani ve ahlaki yönüyle de bana her zaman örnek olan, saygıdeğer hocam ve çok sevdiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE'ye,

Tez çalışmamın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ'e ve Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, nitelikli bir çocuk hekimi olma yolunda mesleki eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, güzel anılar biriktirdiğim sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmam süresince bana destek olan Genetik bölümü çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca attığım her adımda yanımda olan, sevgileriyle koşulsuz destek ve güven veren, her zaman sabır ve fedâkarlık gösteren, sonsuz özveri ve sevgi ile beni yetiştiren sevgili annem Gülden YILBAŞ'a ve sevgili babam MEHMET CAN YILBAŞ'a,

Desteği ve sevgisi ile her zaman bana güç ve mutluluk veren, sınırsız sabırla her koşulda yanımda olan, her anımı aydınlatan, her konuda desteğini ve sonsuz sevgisini yürekten hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Yusuf Alper KARA'ya,

Gülücükleriyle canıma can katan, minik elleriyle ellerimi tutarak bana destek olan, varlığıyla hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım biricik canım kızım İdil KARA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülcan YILBAŞ KARA

Ankara 2021

ÖZET

Yılbaş Kara, Gülcan, Prenatal Dönemde Kardiyak Anomali Saptanan Hastaların Genetik Hastalıklar Açısından Postnatal Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2021.

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) kalbin ya da intratorasik büyük damarların intrauterin gelişim döneminde oluşan yapısal veya fonksiyonel hastalıklarını ifade etmektedir. KKH tüm konjenital anomalilerin yaklaşık üçte birini oluşturur. KKH'nin etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar, ancak bunlar oldukça heterojen olup günümüzde çok azı bilinmektedir. Bu araştırmada fetal görüntüleme yöntemleriyle kardiyak defekt saptanan fetüslerden postnatal veya postmortem değerlendirme ile KKH olduğu doğrulananlarda genetik etiolojinin araştırılması amaçlanmıştır. Ağustos 2016 ile Mart 2020 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji veya Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde fetal kardiyak anomali saptanan ve Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen 268 olgu KKH tipleri, sınıflaması, prenatal ve postnatal tanı uyumu, antropometrik ölçümler, maternal enfeksiyon ve ilaç kullanımı, ailede KKH varlığı, eşlik eden anomaliler, işlevsel bozukluklar ve genetik hastalıklar yönünden incelenmiştir. Postnatal veya postmortem kardiyak değerlendirmeyle 258 olguda, 100 (%38,8) basit, 84 (%32,6) kompleks ve 22 (%8,5) önemli kardiyak malformasyon ile dört (%1,6) diğer kalp anomalisi olmak üzere, toplam 210 hastada (%81,4) farklı kategorilerden KKH saptanmıştır. Fetal ve postnatal kardiyak bulguların büyük ölçüde korelasyon gösterdiği, fetal hiperekojen odak bulunan fetüslerin %39 oranında normal kardiyak anatomiyle doğduğu görülmüştür. Hastaların 61'inde (%29) ekstrakardiyak malformasyonlar saptanmış; en sık renal (%25,3), intrakraniyal (%17,3), muskuloskeletal (%10,4) ve abdominal (%9,6) anomalilerin eşlik ettiği bulunmuştur. Ayrıca gelişimsel gecikme (%17,5), oftalmik anomaliler (%13,2), hipotiroidi (%7,8), hipokalsemi (%4,2) ve işitme kaybı da (%1,3) izlenmiştir. Çalışmamızda 210 hastanın 25'i (%11,9) genetik hastalık tanısı almıştır. Kromozom analiziyle yedi trizomi 21, iki trizomi 18, bir trizomi 13; kopya

sayısı inceleyen tetkiklerle beş 22q11.2 delesyon sendromu, bir 9p34 delesyonu ve bir 4q31 duplikasyonu ve 10p26 delesyonu, ayrıca klinik değerlendirmeye iki 22q11.2 delesyon sendromu, iki VACTERL assosiasyonu, bir PHACES sendromu, bir akrokardiyofasiyal sendrom, bir CHARGE sendromu ve bir Ivemark sendromu tanı almıştır. KKH hastalarının genetik etiyoloji ve eşlik eden anomaliler yönünden değerlendirilmeleri bütüncül klinik tanı oranını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: konjenital kalp hastalığı, genetik tanı, ekstrakardiyak anomali, kopya sayısı değişikliği, genetik sendrom

ABSTRACT

Yılbaş Kara, Gülcan, Postnatal Evaluation for Genetic Diseases of Individuals with Prenatally Detected Cardiac Anomalies, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis of Department of Pediatrics, Ankara 2021.

Congenital heart diseases (CHD) stand for structural or functional defects of the heart or intrathoracic great vessels that occurred during the intrauterine period. CHD covers approximately one third of all congenital anomalies. Genetic and environmental factors take place in the etiology of CHD, however only a small portion of these factors are known and are heterogenous. In this study, it was aimed to investigate the genetic etiology of the fetuses with cardiac defects detected antenatally that were confirmed postnatally or during postmortem investigations. CHD classifications, diagnostic consistency of prenatal and postnatal tests, anthropometric measurements, maternal exposure to medications and infections, family history of CHD, coexistent anomalies, functional disabilities and genetic diseases of 268 cases were evaluated, after referral Pediatric Cardiology and/or Obstetrics and Gynecology clinics to Department of Pediatric Genetics of Hacettepe University Faculty of Medicine, between August 2016 and March 2020. Postnatal and postmortem cardiac evaluations showed that 210 of 258 cases had variable cardiac defect types; simple in 100 cases (38.8%), complex in 84 (32.6%), moderate in 22 (8.5%) and other cardiac anomalies in four (1.6%). Postnatal cardiac findings were consistent with fetal cardiac assessment, and 39% of the fetuses with echogenic intracardiac focus were born with normal cardiac anatomy. Extracardiac malformations were present in 61 (29%) of the patients; renal anomalies were the most frequent (25.3%), followed by intracranial (17.3%), musculoskeletal (10.4%) and abdominal (9.6%) anomalies. Furthermore, growth retardation (17.5%), ophthalmic anomalies (13.2%), hypothyroidism (7.8%), hypocalcemia (4.2%) and hearing loss (1.3%) were detected. In this study, 25 of 210 individuals (11.9%) were diagnosed with genetic disorders. Chromosomal analysis revealed trisomy 21 in seven, trisomy 18 in two, and trisomy 13 in one of the patients; copy number analysis revealed 22q11.2 deletion syndrome in five, 9p34 deletion in one, 4q31 duplication and 10p26 deletion in one of the patients. Clinical evaluation led to the

diagnoses of 22q11.2 deletion syndrome in two, VACTERL association in two, PHACES syndrome in one, acrocardiofacial syndrome in one, CHARGE syndrome in one and Ivemark syndrome in one of the patients. The evaluation for genetic etiology and coexistent anomalies of CHD patients would increase the proportion of integrative clinical diagnoses.

Keywords: congenital heart disease, genetic diagnosis, extracardiac anomalies, copy number variations, genetic syndrome

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARDİYAK GELİŞİM.....	3
2.1.1. Erken Kardiyak Morfogenez	3
2.1.2. Kardiyak Looping.....	4
2.1.3. Kardiyak Septasyon.....	5
2.1.4. Arkus Aorta Gelişimi	6
2.1.5. Kardiyak Diferansiyasyon	6
2.2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI TANIMI VE İNSİDANSI	8
2.3.KONJENİTAL KALP HASTALIKLARININ İNFLANDIRILMASI.....	9
2.3.1. Asiyantotik Kalp Hastalıkları	10
2.3.2. Siyanotik Kalp Hastalıkları	11
2.4. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA ETİYOLOJİ	12
2.4.1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Çevresel Nedenleri.....	13
2.4.2. Konjenital Kalp Hastalıklarında Genetik Etiyoloji	15
2.4.2.1. Kromozom Anomalileri	16
2.4.2.1.1. Trizomi 21 - Down Sendromu.....	17
2.4.2.1.2. Trizomi 18 – Edwards Sendromu.....	18
2.4.2.1.3. Trizomi 13 - Patau Sendromu.....	18
2.4.2.1.4. Turner Sendromu.....	19
2.4.2.2. Genomik Kopya Sayısı Değişiklikleri.....	20
2.4.2.2.1. 22q11.2 Delesyon Sendromu.....	21
2.4.2.2.2. 7q11.23 Delesyon Sendromu - Williams	
Sendromu.....	22

2.4.2.2.3. 9q34 Delesyon Sendromu - Kleefstra	
Sendromu	23
2.4.2.2.4. 1p36 Mikrodelesyon Sendromu	24
2.4.2.2.5. 8p23.1 Delesyon Sendromu.....	25
2.4.2.3. Tek Gen Sendromları	25
2.4.2.3.1. RASopatiler	25
2.4.2.3.2. Siliyopatiler	28
2.4.2.3.3. Kromatin Düzenleyici Genlerdeki	
Defektler.....	29
2.4.3.4. Diğer Sendromik Tek Gen Defektleri	31
2.4.3.4.1. Alagille Sendromu.....	31
2.4.3.4.2. Holt-Oram Sendromu	32
2.4.3.4.3. Adams-Oliver Sendromu.....	32
2.4.2.5. Sendromik Olmayan Konjenital Kalp Hastalığı	
Genetik Nedenleri.....	33
2.4.2.5.1. De novo varyantlar	33
2.4.2.5.2. Yapısal Proteinler	34
2.5. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMİ	35
2.5.1. Ekokardiyografi.....	35
2.5.1.1. Fetal Ekokardiyografi.....	36
2.5.1.2. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları	37
2.6. GENETİK TANI TESTLERİ	41
2.6.1. Sitogenetik Testler.....	42
2.6.2. Moleküler Sitogenetik Testler	43
2.6.2.1. Fluoresan in situ Hibridizasyon (FISH)	43
2.6.3. Moleküler Testler	44
2.6.3.1. Mikrodizin veya SNP Temelli Karşılaştırmalı	
Genomik Hibridizasyon (CGH)	44
2.6.3.2. Sanger Dizileme/Sekanslama	47
2.6.3.3. Tüm Ekzom Dizileme/Sekanslama (Whole Exome	
Sequencing, WES).....	47
2.7. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINA EŞLİK EDEN ANOMALİLER.....	49

2.8. KONJENİTAL KALP HASTALIĞI BULUNAN HASTALARIN KLİNİK YÖNETİMİ.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTA SEÇİMİ	53
3.2. ETİK KURUL ONAYI.....	53
3.3. ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ VE YÖNTEM	54
3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	54
3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	56
3.6. MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR.....	59
3.6.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu	59
3.6.2. Floresan in situ Hibridizasyon (FISH)	60
3.6.3. Multipleks Ligasyon-bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA).....	61
3.6.4. Mikrodizin Analizi	62
3.6.5. Sanger Yöntemiyle DNA Dizi Analizi.....	63
3.6.6. Tüm Ekzom Dizilemesi.....	63
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER	65
4. BULGULAR.....	66
4.1. KARDİYAK BULGULAR	66
4.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	76
4.3. PRENATAL ÖYKÜDEKİ ÖZELLİKLER.....	82
4.4. AİLE ÖYKÜSÜNDEKİ ÖZELLİKLER.....	86
4.5. EŞLİK EDEN ANOMALİLERİN İNCELENMESİ.....	88
4.6. GENETİK İNCELEMELER	94
5. TARTIŞMA	106
6. SONUÇLAR	136
7. KAYNAKLAR	140
8. EKLER	159

KISALTMALAR

ACFS	Akro-kardiyo-fasiyal sendrom
AGS	Allagille sendromu
AoK	Aort koarktasyonu
AS	Aort stenozu
ASA	Atriyal septal anevrizma
ASD	Atriyal septal defekt
AV	Atriyoventriküler
AVSD	Atriyoventriküler septal defekt
AY	Aort yetmezliği
BAT	Büyük arter transpozisyonu
BAV	Biküspit aort kapağı
CGH	<i>Comparative genomic hybridization</i> (Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon)
CHARGE	<i>Coloboma, Heart defects, Atresia of the choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies</i>
CNVs	<i>Copy number variations</i>
ÇÇRV	Çift çıkışlı sağ ventrikül
EUROCAT	<i>European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies</i>
FISH	Fluoresan <i>in situ</i> hibridizasyon
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
İU	İntrauterin
İVS	İnterventriküler septum
KA	Kromozom analizi
KKH	Konjenital kalp hastalığı
LA	Sol atriyum
LEOPARD	
LV	Sol ventrikül
LVOT	Sol ventrikül çıkış yolu

MAPCA	Majör aortopulmoner kollateraller
MD	Mikrodizin
MLPA	<i>Multiplex ligation dependent probe amplification</i>
MY	Mitral yetmezliği
MYH	Miyozin ağır zincir
N/NV	Normal ya da normalin varyantı
NS	Noonan sendromu
PA	Pulmoner atrezi
PDA	Patent duktus arteriyozus
PFO	Patent foramen ovale
PS	Pulmoner stenoz
PSSVC	Persistan sol süperiyor vena kava
PY	Pulmoner yetmezliği
RA	Sağ atriyum
RV	Sağ ventrikül
SVC	Süperiyor vena kava
TAPVD	Total anormal pulmoner venöz dönüş
TOF	<i>Tetralogy of Fallot</i> (Fallot tetralojisi)
TY	Triküspit yetmezliği
VACTERL	<i><u>V</u>ertebral anomalies, <u>A</u>nal atresia, <u>C</u>ardiovascular anomalies, <u>T</u>racheoesophageal fistula, <u>E</u>sophageal atresia, <u>R</u>enal and/or radial anomalies, <u>L</u>imb defects</i>
VSD	Ventriküler septal defekt
WES	Tüm ekzom sekanslama

TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 2.1. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları	38
Tablo 2.2. Amerikan Kalp Derneği (AHA) Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları	39
Tablo 3.1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Şiddetine Göre Sınıflandırılması	58
Tablo 4.1. Fetal Ekokardiyografi Bulguları ile Postnatal Dönemdeki Kardiyak Değerlendirmenin Karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.2. Fetal Görüntülemeye Hiperekojen Odak Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları	70
Tablo 4.3. Fetal Görüntülemeye Basit KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları	71
Tablo 4.4. Fetal Görüntülemeye Önemli KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları	72
Tablo 4.5. Fetal Görüntülemeye Kompleks KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları	73
Tablo 4.6. Fetal Görüntülemeye Diğer KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları	75
Tablo 4.7. KKH Bulunanlar ile Bulunmayan Hastaların Antropometrik Ölçümleri.....	78
Tablo 4.8. Doğum Vücut Ağırlığı 3 Persentil Altında Olan Hastalar.....	80
Tablo 4.9. Güncel Boy Uzunluğu 3 Persentil Altında Olan Hastalar	81
Tablo 4.10. Ekstrakardiyak Malformasyonu Olanlar ile Olmayanların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirmesi	82
Tablo 4.11. Gebelikte Annelerin Kullandığı İlaçlar.....	83
Tablo 4.12. Maternal Kronik Hastalık Öyküsü Bulunanlar	85
Tablo 4.13. Ailesinde KKH ve Genetik Hastalık Öyküsü Olan Hastaların Dökümü.....	87
Tablo 4.14. Hipokalsemi veya Hipotiroidi Bulunan KKH Olan Hastalar	90
Tablo 4.15. Abdominal ve SSS Bulguları Bulunan KKH Olan Hastalar.....	93
Tablo 4.16. KKH Hastalarında Kopya Sayısı Değişiklikleri	95
Tablo 4.17. Trizomi 21 Tanılı Hastaların Dökümü	96

Tablo 4.18. 22q11.2 Delesyon Sendromu Tanılı Hastaların Dökümü.....	98
Tablo 4.19. Klinik Olarak Sendrom Tanılı KKH Bulunan Hastalar.....	104
Tablo 4.20. KKH ve Ekstrakardiyak Malformasyonu Olan Diğer Hastaların Dökümü	104

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) kalbin ya da intratorasik büyük damarların intrauterin gelişim döneminde oluşan yapısal veya fonksiyonel hastalıklarını ifade etmektedir. KKH, konjenital anomalilerin yaklaşık üçte birini oluşturarak, büyük bir küresel sağlık sorununu temsil eden majör konjenital anomalilerin en yaygın nedenidir [1]. KKH canlı doğumların yaklaşık %0,8'inde görülmektedir [2-4]. KKH insidansının prenatal dönemde, canlı doğan bebeklerdeki KKH sıklığına göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu fark; bazı kompleks kalp anomalilerinin ve kalp anomalilerinin eşlik ettiği kromozom anomalilerinin erken fetal kayıp veya terminasyon ile sonuçlanması ile açıklanmaktadır [5]. KKH ile doğan bebeklerin sadece %40'ı yaşamın ilk yılında tanı almaktadır [6]; bu tanı alan bebeklerin %40-50'sine postnatal ilk haftada, %50-60'ına ise postnatal birinci ayda tanı konabilmekle birlikte [7] önemli bir kısmına yaşamın ilk yılında acil olarak cerrahi girişim gerekmektedir. KKH, konjenital malformasyonları olan çocukların ölüm nedenlerinin en büyük bölümünden sorumludur. Tedavi edilmeyen majör KKH mortal seyretmektedir veya morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle tanının erken konularak tedavi planının yapılması KKH bulunan çocuklarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilme adına önem arz etmektedir.

KKH en sık görülen majör anomalilerden olmakla birlikte patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Güncel çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin konjenital kalp malformasyonları etiyojisinde rol oynadığı, bu faktörler arasında çoklu bir etkileşim olduğu, ancak bunlar arasındaki ilişkinin açıkça tanımlanamadığı bilinmektedir [3,4]. Tüm KKH olgularının yaklaşık %20 ila %30'unda tanımlanabilen genetik veya çevresel bir neden bulunmaktadır [2]. Tüm KKH'lerin %2 ila 4'ü çevresel faktörlerle ilişkilidir [7]; annenin gebelik sırasındaki teratojen maruziyeti, kronik hastalıkları ve enfeksiyonları bilinen çevresel faktörlerden bazılarıdır. KKH tanısı konulan çok sayıda çocuğun doğum sonrası değerlendirmesinde, bulunan kardiyak anormalliğin kromozomal veya diğer sendromlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. KKH'nin genetik nedenleri oldukça heterojendir, ancak bilinen genetik nedenler günümüzde hastalığın %20'sinden daha azını açıklayabilmektedir [7, 8]. Konjenital kardiyovasküler malformasyonların genetik etiyojisinde; kromozomal

anormallikler, genomik bozukluklar ve tek gen bozuklukları bulunmaktadır.

Doğum öncesi KKH tanısı, ebeveynlere faydalı bilgiler sağlayarak ve perinatal tedavinin optimize edilmesine katkıda bulunarak fetal KKH sonucunu iyileştirmede önemli rol oynamaktadır. Prenatal ultrasonografi veya fetal ekokardiyografi ile kardiyak defekt saptandığında kromozomal anormalliklerle ekstrakardiyak malformasyonların varlığı araştırılmalı ayrıca genetik danışmanlık verilerek uygun yönlendirmeler yapılmalıdır. Anormal bir fetal karyotip varlığı saptanması önceden hazırlık yapılması gerekebileen doğum sonrası cerrahi müdahaleye imkân sağlamaktadır. Eğer varsa bu anomalinin genetik etiolojisinin aydınlatılması durumunda hastaya tanı, izlem ve genetik danışma yönünden kişiselleştirilmiş bakım verilmesi sağlanabilir. Sonraki gebelikler için de genetik danışmanlık verilebilmesi ve önleme ve tedavi bakımından uygun yönlendirmeler yapılabilmesi açısından KKH etiolojisinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada prenatal dönemde kardiyak defekt saptanan hastalar arasından postnatal dönemde ekokardiyografi ile KKH doğrulananların, genetik etiolojilerinin belirlenmesi amacıyla değerlendirilmesi planlanmıştır. Kardiyak defektin tek başına olması veya eşlik eden anomali ve disfonksiyonların birlikte olması genetik etiolojiiyi belirlemeye yardımcı olmaktadır. Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda hastalarda ön planda düşünülmüş olan klinik sendromlar, kromozomal anormallikler, genomik kopya sayısı değişiklikleri veya tek gen hastalıkları varsa bunlara yönelik yapılmış genetik tanı testlerinin sonuçları değerlendirilerek, prenatal kardiyak defekt saptanıp postnatal doğrulanan konjenital kalp hastalıklarının genetik etiolojilerinin dökümü yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) kalbin ya da intratorasik büyük damarların intrauterin gelişim döneminde oluşan yapısal veya fonksiyonel hastalıklarını ifade etmektedir [9-12]. KKH embriyogenez sırasında anormal kalp gelişiminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle kardiyak gelişimin hücresel ve moleküler mekanizmalarının bilinmesi, konjenital kalp defektlerini anlamak için gereklidir. Korunma stratejilerinin geliştirilmesinde bu mekanizmaların bilinmesi daha da önemli olacaktır. Kardiyak defektler geleneksel olarak ortak morfolojik özelliklere göre gruplandırılmıştır, ancak konjenital kalp hastalıklarının genetik temeli hakkındaki bilgimiz arttıkça, bu morfolojik kategoriler gözden geçirilerek yeni kategorilerle değiştirilebilir [13].

2.1. KARDİYAK GELİŞİM

2.1.1. Erken Kardiyak Morfogenez

Embriyoda gelişim sırasında işlev gören ilk organ kalptir ve bu işlev fetal yaşamda hayatta kalmak için gereklidir [14]. Kalbi oluşturan ilk saptanabilen öncül hücreler; santral aksın her iki yanına yerleşmiş, mezodermden köken alan anjiyogenetik hücre kümeleridir [5]. Kardiyak progenitör bölge kardiyak mezodermal hücreleri çevreleyen dokulardan kaynaklanan pozitif (kemik morfogenetik protein ve fibroblast büyüme faktörü 8 gibi) ve negatif (Wnt/ β -katenin yolu gibi) sinyallerle, dengeli olarak şekillenir [13]. Mezoderm kaynaklı kardiyak progenitörler, kalp alanları olarak adlandırılan iki ana popülasyona hızla ayrılırlar [15, 16]. Birinci veya primer kalp alanı (esas olarak Nkx2.5 ile düzenlenir) anterior lateral mezodermdeki hücrelerden köken almaktadır [15, 17] ve sol ventrikül ile atriyumun parçalarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [14]. Gestasyonun onbeşinci gününde, ikinci veya sekonder kalp alanı (esas olarak Isl1 tarafından düzenlenir) ile birlikte hilal şeklinde bir yapı oluşturur [13, 15, 17]. Primer kalp alanına bitişik olan sekonder kalp alanı esas olarak kalbin arter (örneğin, çıkış yolu ve sağ ventrikül) ve venöz kutbuna (örneğin, sinüs venozus ve atriyum) katkıda bulunmaktadır [14]. Yaklaşık üçüncü haftada, ventral orta hatta bu hücreler

birleşerek primitif kalp tûpünü oluştururlar [5]. Bu kalp tûpü, miyokardiyal bir dış katmandan, endokardiyal bir iç katmandan ve kalp jeli olarak bilinen ve hücre dışı matris içeren bir orta katmandan oluşur. Primitif kalp tûpünün genişlemesi ve uzaması ile kalbin kıvrılması (kardiyak *looping*) meydana gelir. Primitif kalp tûpü içerisinde kraniyal bölgeler ventrikülleri, kaudal bölgeler ise atriyumları oluşturur. Nöral krestten köken alan premyokardiyal hücreler ve epikardiyal hücreler kalp tûpünün bulunduğu bölgeye doğru göçlerine devam eder [5]. Embriyonik kalbin matür kalptekine benzer şekilde kasılması 20-22. günlerde başlamaktadır [5]. Primitif kalp tûpünde bulunan sinüs venozus ve atriyum, primitif ventrikül, bulbus kordis ve trunkus arteriyozus matür kalpte sırasıyla sağ ve sol atriyum, sol ventrikül, sağ ventrikül, aorta ve pulmoner artere denk gelmektedir [5, 13, 18, 19]. Kalp dört boşluklu yapısına 4. ila 7. haftalar arasında kavuşmaktadır [5]. *Chamber*-spesifik transkripsiyon faktörleri atriyumların sağ ve sol ventriküllere farklılaşmasına katkıda bulunur. Transkripsiyon faktörü dHAND sağ ventrikül gelişiminde ve transkripsiyon faktörü eHAND ise sol ventrikül ile konotrunkus gelişiminde oldukça önemli bir etkiye sahiptir. Primer kalp alanı (erken sol ventrikül) hücrelerinin diğer genetik belirteçleri arasında Tbx5, Ncx2.5, TnT, MLC2V ve HCN4 bulunur. Sekonder kalp alanı (erken sağ ventrikül) hücrelerinin diğer genetik belirteçleri arasında ise Irx4, Tbx20, Isl1, TnT, MLC2v ve Tbx1 bulunur [13].

Primitif kalp tûpü oluşumu esnasında oluşan defekt kardiya bifidaya neden olur ve bu durumda normal bir kalp gelişimi mümkün olamaz [20]. İnaktif olarak sentezlenen bazı proteinleri aktiveleştiren bir protein olan furin enziminin eksikliği de kardiya bifida ile sonuçlanmaktadır [21, 22]. Sekonder kalp alanının hatalı gelişiminin; konotrunkal anomaliler, ventriküler, atriyal ve atriyoventriküler septal defektler de dâhil olmak üzere geniş bir kardiyak defekt spektrumuna yol açtığı bilinmektedir [23-25].

2.1.2. Kardiyak *Looping*

Ortalama 22-24. günlerde kardiyak tûp ventrale ve sağa doğru hareket etmeye başlar [5]. Kardiyak *looping* olarak bilinen, kalp tûpünün bir ilmek oluşturacak şekilde kıvrılması, gelecekteki sol ventrikülün sola doğru yer değiştirmesini ve sinüs

venozus (ileride sol ve sağ atriyum) ile devamlılığını sağlarken gelecekteki sağ ventrikülün sağa doğru yer değiştirmesini ve daha sonra aorta ve pulmoner arterin geliştiği trunkus arteriyozus ile devamlılığını sağlamaktadır.

Bu dönemdeki defektler ciddi kardiyak malformasyonlara neden olmaktadır. Kardiyak *looping* embriyoda sağ-sol asimetrisi gösteren ilk oluşumdur ve anormal olduğunda situs inversus, heterotaksi gibi ciddi kardiyak malformasyonların insidansı yüksektir. Genellikle akciğerlerin ve karın içi organların sol-sağ paterninde anormallikler ile dalak yokluğu (asplenia) veya çok sayıda küçük dalak (polispleni) olması şeklinde anormallikler görülebilmektedir [13].

2.1.3. Kardiyak Septasyon

Kardiyak *looping* tamamlandığında kalp tek bir tüp halindedir, ancak kalbin dış görünümü matür kalbe benzer şekildedir. Kardiyak septasyon 26. günde endokardiyal yastık, atriyoventriküler ve konotrunkal bileşkeler tarafından oluşturulur [5]. Atriyoventriküler kanalın tam septasyonu endokardiyal yastığın füzyonu ile meydana gelir. Septasyonun hiç oluşmaması atriyoventriküler kapak defektlerinin oluşmasına neden olur [26]. Septasyonun kısmen olması ise kapaklardan birinin ventriküler miyokardiyumdan tam ayrılamamasına ve olası Ebstein anomalisinin gözlenmesine neden olur. Atriyum bölünmesi 30. günde septum primumun endokardiyal yastığa doğru büyümesi ile olur. Bu da atriyoventriküler kanalın sağ ve sol segmente ayrılmasını sağlar [13]. Ventrikül bölünmesi yaklaşık 25. günde endokardiyumun primitif ventrikül ve bulbus kordise doğru tomurcuklanması ile oluşur. Ventriküler septal defekt (VSD), gelişmekte olan interventriküler septumun herhangi bir bölgesinde oluşabilir [5, 13]. Konotrunkal septum çıkış bölgesini oluşturan kardiyak jel füzyona uğrayarak spiral septum oluşur. Böylece ileride pulmoner arter ön taraftan sağ ventriküle, aorta ise sol ve arka taraftan sol ventriküle bağlanır. Bu gelişim sırasındaki bozukluklardan dolayı konotrunkal ve aortik ark anomalileri (trunkus arteriyozus, Fallot tetralojisi (TOF), pulmoner atrezi, çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇRV) ve *interrupted* aortik ark) oluşur [13].

2.1.4. Arkus Aorta Gelişimi

Aortik ark, baş ve boyun damarları, proksimal pulmoner arterler ve duktus arteriyozus; aortik kese, arteriyel arklar ve dorsal aortadan gelişirler. Kalp tüpü oluştuğunda distal çıkış bölgesi sağ ve sol birinci aortik ark olarak ikiye bölünür ve çift dorsal aorta ile birleşir. Dorsal aorta daha sonra desendan aortayı oluşturmak için füzyona uğrar. Proksimal aorta aortik kapaktan sol karotid artere kadar aortik keseden oluşur. Birinci ve ikinci arklar 22. günde büyük oranda geriler. Üçüncü ark *innominate* arter, ana ve internal karotid arterlerin oluşumunda yer alır. Dördüncü sağ aortik ark *innominate* ve sağ subklaviyan arteri oluştururken dördüncü sol aortik ark sol karotid arter ve duktus arteriyozus arasındaki aortik arkın oluşmasını sağlar. Beşinci aortik ark gelişimi tamamlanmış dolaşımında majör yapılar içinde bulunmaz. Altıncı sağ aortik ark daha çok distal pulmoner artere bağlanarak proksimal sağ pulmoner arteri oluşturur. Altıncı sol aortik ark ise duktus arteriyozusu oluşturur. Aortik arkın oluşumu sırasında sağ aortik ark, ÇÇRV ve vasküler halka gibi anomaliler meydana gelebilir [5, 13].

2.1.5. Kardiyak Diferansiyasyon

Prekardiyak mezodermal hücreler kalbe spesifik kontraktıl elemanların, düzenleyici proteinlerin, reseptörlerin ve iyon kanallarının katkısı ile matür kardiyak kas hücrelerine farklılaşırlar. Kontraktıl protein miyozinin ekspresyonu bilateral kalp primordiumlarının kaynaşmasından önce, kardiyak gelişimin erken bir evresinde meydana gelir. İndüksiyon olarak bilinen erken mezodermal hücrelerdeki diferansiyasyon, anteriyor endodermden gelen sinyaller aracılığıyla düzenlenir. Varsayılan çeşitli erken sinyal molekülleri fibroblast büyüme faktörü, aktivin ve insülinidir. Sinyal molekülleri hücre düzeyindeki reseptörler ile etkileşir; bu reseptörler kardiyak diferansiyasyonu düzenlemek için spesifik gen reseptörlerinin ekspresyonunu uyaran, GATA-4, MEF-2, NKX, bHLH ve retinoik asit reseptör ailesi gibi spesifik nükleer transkripsiyon faktörlerini aktive eden ikincil habercileri sırayla aktifler. Primer kalp kası bozuklukları olan kardiyomiyopatilerden bazıları bu sinyal moleküllerindeki defektlere bağlı olabilir [13].

Kalp üzerinde etkili olan epigenetik regülatör genlerin karmaşık koordinasyonu, muhtemelen kalp gelişimi ve kardiyak farklılaşmanın önemli bir bileşenidir [14]. Erken kalp gelişiminde önemli olan çeşitli transkripsiyon faktörü genlerinin heterozigot mutasyonları KKH'ye neden olur [11]. Kardiyak progenitörler için en erken moleküler belirteçler, MESP1 (mesoderm posterior 1) ve MESP2 (mesoderm posterior 2) transkripsiyon faktörleri primitif çizgi aşamasında yeni oluşan mezoderimde geçici olarak eksprese edilir. Bu, hücrelerin embriyonun ön bölgesine doğru hareketi için gereklidir [15]. MESP1 muhtemelen kardiyak öncüllerin uygun yerlerine göç edebilmesi için erken süreçte gereklidir [27]. GATA4 ve GATA6 gibi GATA transkripsiyon faktörleri, kardiyak farklılaşmanın başlangıcını düzenler [28]. GATA4 ayrıca kardiyak füzyon için gereklidir [29, 30].

Transkripsiyon faktörlerinden *TBX5*, *GATA4*, *NKX2-5*, *SALL4* ve *HAND* ailesini de içeren pek çok gen interventriküler septum oluşumunda rol almaktadır. Bu genlerin kaybı pleiotropik etkilere yol açar, septumda defekt ile sonuçlanır [31, 32]. Bir *T-box* transkripsiyon faktörü kodlayan *TBX5*; kalbin, atriyal ve sol ventrikül öncüllerinin posteriyor segmentinin büyümesi, farklılaşması [33] ve septal oluşumu sağlayan sinyallerin oluşturulması için gereklidir [34]. Sol ve sağ ventriküller arasındaki sınır boyunca *TBX5*'in hatalı ekspresyonu, interventriküler septum oluşumunu ortadan kaldırır [32]. Holt-Oram sendromunda, *TBX5* mutasyonları atriyal septal defektlere, ventriküler septal defektlere ve iletim sistemi bozukluklarına neden olur [35, 36]. *TBX1*'in kontrolü altındaki FGF8 (fibroblast büyüme faktörü 8) sinyalleri; komşu nöral krest ve endotel hücrelerine sinyal veren kemik morfogenetik proteinlerin (BMP) de içinde bulunduğu diğer büyüme faktörlerini aktive eden otokrin sinyal döngüsü için gereklidir [37, 38]. *TBX1* kalp çıkış yolunun normal gelişimi için gereklidir [39]. İnsanlarda *TBX1*'in heterozigot kaybının 22q11.2 mikrodelsiyon sendromunda sık görülen konotrunkal anomalilere yol açarak kardiyak fenotipten sorumlu olduğu kabul edilir [40-42]. *NKX2-5*'teki mutasyonlar, TOF veya Ebstein anomalisindeki triküspit kapak defekti gibi anomalilere neden olur [36, 43].

NOTCH1'deki mutasyonlar sendromik olmayan sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklıklarına neden olur [44]. *NOTCH1* kalbin büyük damarlarının endokardında tespit edilir, burada epitelyal-mezenkimal geçiş ve kapak oluşumu için önemli

olduğu düşünülür [45]. Kodlayan gendeki mutasyonlar aort kapağı malformasyonlarına, kalsifikasyonlarına ve bazı biküspit aort kapağı olgularına neden olur. *NOTCH1* mutasyonları olan bireyler aort darlığı, VSD, TOF ve nadiren mitral atrezi, ÇÇRV ve sol ventrikül dâhil olmak üzere, benzer kardiyak malformasyon spektrumunu sergileyebilir [46]. NOTCH yolağı sinyalizasyon defekti kalp kapakçıklarında anomalilere neden olmaktadır ve Alagille sendromu buna örnek olarak verilebilir [47]. Nonsendromik kardiyak malformasyonlara yol açan tek gen defektlerinden *MYH6* mutasyonları atriyal septal defektlere neden olurken, *CRELD1*, *ALK2*, *BMPR2* genlerindeki mutasyonların da atriyoventriküler septal defektlerin genetik etiolojisinde rol aldıkları gösterilmiştir [48].

2.2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI TANIMI VE İNSİDANSI

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) intrauterin gelişim döneminde oluşan, doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, kalbin ya da intratorasik büyük damarların yapısal veya fonksiyonel hastalıklarını ifade etmektedir [9-12]. KKH embriyogenez sırasında anormal kalp gelişiminden kaynaklanmaktadır [11].

KKH, konjenital anomalilerin yaklaşık üçte birini oluşturarak, büyük bir küresel sağlık sorununu temsil eden majör konjenital anomalilerin en yaygın nedenidir [1]. Tüm majör konjenital anomalilerin yaklaşık %28'i kalp anomalilerinden oluşmaktadır [49]. KKH canlı doğumların yaklaşık %0,8'inde görülmektedir [7, 49-52]. KKH insidansı bin canlı doğumda sekiz olmasına karşın prenatal dönemde KKH sıklığının canlı doğan bebeklerdeki KKH sıklığına göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu fark; bazı kompleks kalp anomalileri ile kromozom hastalıklarının erken fetal kayıp veya terminasyon ile sonuçlanması ile açıklanmaktadır [5]. İnsidans ölü doğumlarda %3-4, spontan abortuslarda %10-25 ve prematür yenidoğanlarda patent duktus arteriyozus (PDA) dışlandığında bile %2 gibi daha yüksek görülmektedir [5, 7, 51]. Üstelik bu genel insidansa mitral kapak prolapsusu, prematüre bebeklerdeki PDA ve yetişkinlerde %1-2 oranında bulunan biküspit aort kapakları dâhil değildir [5, 7]. Profesyonel kardiyolojik bakım gerektiren ağır KKH insidansı 1000'de 2,5 ila 3'tür. [52].

Yaşamın ilk bir yılı içerisinde 1000 yenidoğanın 2-3'ünde kalp hastalığı

semptomları ortaya çıkabilir [7]. KKH ile doğan bebeklerin sadece %40'ı yaşamın ilk yılında tanı almaktadır [6]; bu tanı alan bebeklerin %40–50'sine postnatal ilk haftada, %50–60'ına ise postnatal birinci ayda tanı konmaktadır [7]. KKH, konjenital malformasyonları olan çocukların ölüm nedenleri arasında birinci sırayı korumaktadır [7]. Her yıl dünya çapında yaklaşık olarak 220 binden fazla ölüme neden olmaktadır [53].

Tüm konjenital kalp hastalıkları içinde en sık görülenler sırayla VSD (%30-35), sekundum atriyal septal defekt (ASD) (%6-8) ve PDA (%6-8)'dir [7]. EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) alt grup sınıflandırması, konjenital malformasyonların standardizasyonu için en iyi seçeneklerden biridir. 2004-2010 EUROCAT verilerine göre majör konjenital anomali bulunan 1517 hastada en sık görülen anomali konjenital kalp defektidir ve KKH bulunan 767 (%50,6) hastanın 216'sında (%28) izole kardiyak anomali olarak VSD ve 141'inde (%18) izole kardiyak defekt olarak ASD bulunmaktadır [54]. Ayrıca izole konjenital anomali bulunan 16 bin 791 hastanın 5091'inde (%30,3) izole konjenital kalp defekti saptanmıştır [54].

Cinsiyet ile spesifik kardiyak lezyonlar arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Büyük arterlerin transpozisyonu (BAT) ve sol obstrüktif lezyonlar erkeklerde nispeten daha yaygın olarak görülmektedir (%65). Bununla birlikte ASD, VSD, PDA ve pulmoner stenoz kızlarda daha yaygındır. Genel olarak KKH ile herhangi bir ırk bağlantısı rapor edilmemiş olmakla birlikte; BAT gibi bazı spesifik lezyonlar beyaz ırktaki bebeklerde daha yüksek oranda görülmektedir [7].

2.3. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

Kardiyak anomaliler kalbin iç duvarlarını, kalp kapaklarını veya kalbe giren ve kalpten çıkan büyük kan damarlarını ilgilendirebilir. KKH; asiyanotik ve siyanotik kalp hastalıkları olarak iki ana kategoride incelenebilir [55]. Asiyanotik kalp hastalıkları; artmış volüm yüküne ve artmış basınç yüküne neden olan kalp hastalıkları olarak iki gruba ayrılmaktadır. Siyanotik kalp hastalıkları ise akciğer kan akımının arttığı ve azaldığı durumlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bunların dışında

diğer konjenital kalp malformasyonları ve vasküler malformasyonlar da bulunmaktadır [56].

2.3.1. Asiyanotik Kalp Hastalıkları

Asiyanotik konjenital kalp defektleri sistemik arteriyel oksijen doygunluğunun normal olduğu durumlardır. Volüm yükü ve basınç yükü artışı ile sonuçlanan kalp hastalıkları olarak iki ana gruba ayrılabilir [56].

Artmış volüm yükü ile sonuçlanan kalp hastalıkları daha sık görülmektedir ve bunlar içinde de en sık görülenler soldan sağa şantlara neden olan defektlerdir; ASD, VSD, atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ve PDA örnek olarak verilebilir [56, 57]. Soldan sağa şantlı grupta ortak patofizyolojik özellik, sistemik ve pulmoner dolaşımların arasında bir geçişin olması ve akciğerlerden kalbe dönen oksijenlenmiş kanın bu yolla akciğerlere geri pompalanmasıdır. Normalde soldan sağa şant olmadığından pulmoner kan akımı sistemik kan akımına eşittir. Ancak soldan sağa şantın olduğu lezyonlarda pulmoner kan akımı sistemik kan akımından fazla olur. Akciğerlere giden kan volümü arttıkça pulmoner kompliyans azalır ve solunum iş yükü artar. İnterstisyel boşluklara ve alveollere sıvı sızması nedeniyle pulmoner ödem gelişir [56, 58]. Bu durumda da takipne, taşikardi, terleme, göğüs retraksiyonları, burun kanadı solunumu ve *wheezing* gibi kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkmaktadır [56]. Artmış volüm yüküne neden olan ek lezyonlar arasında regürjitan lezyonlar ve dilate kardiyomyopatiler de bulunmaktadır [56, 59]. Regürjitan lezyonlara; konjenital mitral yetmezlik, mitral kapak prolapsusu, triküspit kapak yetmezliği, pulmoner kapak yetmezliği ve pulmoner kapağın konjenital yokluğu örnek verilebilir [59].

Artmış basınç yükü ile sonuçlanan lezyonlarda patofizyolojik olarak normal kan akışına engel bir durum bulunmaktadır. Ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu nedeniyle basınç yüküne neden olan durumlara; aort stenozu, aort koarktasyonu (AoK) ve pulmoner stenoz örnek verilebilir [56]. Daha nadir olarak ventriküler giriş yolu obstrüksiyonuna bağlı görülmektedir; triküspit veya mitral kapak darlığı, kor triatriatum ve pulmoner venlerin obstrüksiyonu örnek olarak gösterilebilir. Obstrüksiyon şiddetli olmadığı sürece, kalp debisi korunacak ve kalp yetmezliğinin

linik semptomları hafif olacak veya olmayacaktır [56].

Bazen asiyanotik KKH'da artmış volüm yükü veya basınç yükü nedeniyle pulmoner obstrüktif arteriyopati ve sonuçta pulmoner vasküler direnç artışı gelişebilir. Pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler dirence yaklaşır ya da onu geçerse şant tersine döner ve sağdan sola şant meydana gelir; bu durum Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır. Eisenmenger sendromu gelişmesi ile siyanoz meydana gelmektedir [60]. Asiyanotik kalp hastalıklarına ikincil olarak en sık konjestif kalp yetmezliği gelişmektedir [55].

2.3.2. Siyanotik Kalp Hastalıkları

Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında sistemik venöz kanın, akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ-sol şant mevcuttur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desatürasyonun klinik sonucu siyanozdur [56]. Siyanotik KKH; pulmoner kan akımını azaltanlar ya da pulmoner kan akımını artıran veya oksijenize ile deoksijenize kanın karıştığı durumlar olarak patofizyolojiye göre gruplandırılabilir. Pulmoner kan akımını azaltan siyanotik KKH genellikle sağ ventrikül çıkışında obstrüksiyon olması (TOF, pulmoner atrezi ile tetraloji ya da intakt septumlu pulmoner atrezi), sağ ventrikül girişinde obstrüksiyon olması (triküspit atrezisi) veya obstrüksiyonlu total anormal pulmoner venöz dönüş (TAPVD) olmasıdır. Pulmoner kan akımını artıran veya oksijenize ile deoksijenize kanın karıştığı durumlar ise BAT, tek ventrikül, trunkus arteriyozus, obstrüksiyonsuz TAPVD şeklinde örneklenebilir [56].

Siyanozun oluşması için mutlaka pulmoner kan akımında obstrüksiyon olması veya sistemik venöz kanın sağdan sola şant ile sistemik dolaşıma karışması gerekmektedir. Pulmoner kan akımında obstrüksiyon triküspit kapak, sağ ventrikül veya pulmoner kapak seviyesinde olabilir. Sağdan sola şant ise PFO, ASD veya VSD aracılığıyla gerçekleşir. Pulmoner kan akımının azaldığı durumlarda siyanozun derecesi pulmoner akım azlığının şiddetine bağlıdır. Eğer obstrüksiyon hafifse siyanoz istirahatte kaybolabilir. Obstrüksiyon ağırsa, pulmoner kan akımı duktus arteriyozus açıklığına bağlıdır. Hayatın ilk birkaç günü içinde duktus kapanır ve

yenidoğanda hipoksi ve şok gelişir. Bununla birlikte bu hastalarda stres sırasında hipersiyanotik nöbet görülebilir. Bu grupta TOF, intakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi, ÇÇRV, Ebstein anomalisi, triküspit atrezisi ve obstrüksiyonlu TAPVD gibi defetler yer almaktadır [56].

Pulmoner kan akımının arttığı durumlarda pulmoner kan akımında obstrüksiyon yoktur. Siyanoz, anormal ventriküler-arteriyel bağlantılardan (BAT) veya kalp içindeki sistemik venöz (oksijensiz) ve pulmoner venöz (oksijenli) kanın tamamen karışmasından kaynaklanmaktadır. BAT bu grup içinde en sık görülen lezyondur; sağ ventrikülden aorta, sol ventrikülden pulmoner arter çıkar. Kalp içinde sistemik venöz kan ile pulmoner venöz kanın tamamen karıştığı defektler arasında tek atriyum veya ventrikül, obstrüksiyonsuz TAPVD ve trunkus arteriyozus gibi kardiyak defektler bulunmaktadır. Bu grupta, deoksijenize sistemik venöz kan ve oksijenize pulmoner venöz kan kalpte tamamen karışır ve sonuç olarak oksijen satürasyonu pulmoner arter ve aortada eşittir. Eğer pulmoner kan akımında obstrüksiyon yoksa bu hastalarda siyanoz ve kalp yetmezliği birlikte görülmektedir. Pulmoner kan akımında obstrüksiyon varsa, TOF bulunan hastalara benzer şekilde tek başına siyanoz olabilir [56].

Pulmoner kan akımının arttığı durumlara ise BAT, hipoplastik sol kalp, aort atrezisi, trunkus arteriyozus örnek olarak verilebilir [56].

Ayrıca aortik ark anomalileri, koroner arter çıkış anomalileri, pulmoner arteriyovenöz fistül, ektopiya kordis ve sol ventrikül divertikülleri gibi diğer konjenital kardiyak anomaliler de bulunmaktadır [61].

2.4. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA ETİYOLOJİ

KKH en sık görülen majör anomalilerden olmakla birlikte patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir [3, 4]. KKH'nin başlıca nedeni embriyogenez sırasında kalp gelişiminde rol alan regülatörlerde oluşan mutasyonlar olarak düşünülse de [53] güncel çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin arasında çoklu bir etkileşim olduğu, genetik ve çevresel faktörlerin konjenital kalp malformasyonlarının etiolojisinde rol oynadığı, ancak bunlar arasındaki ilişkinin açıkça tanımlanamadığı, çevresel faktörler kadar genetik etioloji ve yatkınlıklar yönünden de oldukça

heterojen olduğu, özellikle son yıllardaki moleküler gelişmeler sayesinde açıkça görülmektedir [3, 4]. İzole, sendromik olmayan KKH'nin tüm KKH'nin %70'ini oluşturduğu düşünülmektedir ve tanımlanabilir bir genetik neden yokluğunda etiopatogenezin çok faktörlü olduğu kabul edilir [62]. Tüm KKH olgularının yaklaşık %20 ila %30'unda tanımlanabilen genetik veya çevresel bir neden bulunmaktadır [2].

2.4.1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Çevresel Nedenleri

KKH'nin genetik olmayan nedenleri bulunmaktadır. Genetik olmayan faktörler çevresel faktörleri, örneğin annenin gebelik sırasındaki teratojen maruziyeti, kronik hastalıkları ve enfeksiyonları gibi etkenleri kapsar. Tüm KKH'lerin %2 ila %4'ü bilinen çevresel etmenler ya da maternal hastalıklar ve bu hastalıklar ile gebelikte kullanılan ilaçların teratojenik etkileri ile ilişkilidir [7]. KKH riskinde artışa neden olabilen genetik olmayan faktörlere örnek olarak; tedavi edilmemiş maternal fenilketonüri, pregestasyonel diabetes mellitus ya da maternal sistemik lupus eritematozus, maternal rubella enfeksiyonu, yüksek ateşle seyreden hastalıklar, maternal alkol kullanımı, intrauterin dönemde karşı karşıya kalınan organik çözücüler ve pestisitler verilebilir [63].

Ayrıca prenatal dönemde terapötik amaçla maternal kullanımları KKH riskinde artışa neden olan ilaçlara ise ACE inhibitörleri, retinoik asit, talidomid, lityum, etanol, varfarin, antimetabolitler, paroksetin, bazı antibiyotik ilaçlar, bazı antikonvülzan ilaçlar ve bazı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) örnek verilebilir [63].

Gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde KKH riski genel toplumla benzerdir. Ancak pregestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerinde genel popülasyona kıyasla yaklaşık beş kat fazla sıklıkta KKH görülür. Bu hastalarda heterotaksi, trunkus arteriyozus, BAT ve tek ventrikül defektleri gibi belirli kardiyak defektler için göreceli riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır [64]. Pregestasyonel diyabet ile ilişkili spesifik kardiyovasküler malformasyonlar arasında lateralite ve kardiyak *looping* defektleri, BAT, kromozomal olmayan AVSD, VSD, hipoplastik sol kalp sendromu, konotrunkal anomaliler, çıkış yolu defektleri, kardiyomiyopati ve

PDA bulunur. Diyabetin, gebeliğin yedinci haftasından önce malformasyona neden olduğu görülmektedir [64, 65].

Tedavi edilmeyen maternal fenilketonüri, bebekte altı kat artmış kalp defekti riski ile ilişkilidir [66]. En sık görülen defektler TOF, VSD, PDA ve tek ventriküldür [66, 67]. Maternal lupus ve diğer bağ dokusu hastalıklarının konjenital tam kalp bloğu ile ilişkisi iyi bilinmektedir. İletim sistemindeki anormalliklere ek olarak iletim sistemi hastalığı olan fetüslerin %10 ila %15'inde miyokardiyal inflamasyon, endokardiyal fibroelastozis veya atriyoventriküler kapak disfonksiyonu gelişebilir [65].

İlk trimesterde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü maruziyeti artmış KKH riski ile ilişkilidir. Bildirilen kardiyak defektlerin çoğu, prenatal olarak tespit edilemeyen ASD veya PDA'dır [65]. Vitamin A analogu olan retinoik asit kullanan annelerin bebeklerinde konotrunkal anomaliler ve aortik ark anomalileri daha fazla görülürken [68], lityum kullanan annelerin bebeklerinde ise Ebstein anomalisi, triküspit atrezisi veya ASD görülür [69]. Talidomid embriyopatisi, ventriküler ve atriyal septal defektlerden kompleks konotrunkal defektlere kadar değişen kardiyovasküler malformasyonlara neden olmaktadır [66].

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin çoğunun kullanımıyla ilişkili artmış KKH riski olmamakla birlikte, paroksetin kullanımında KKH riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan bebeklerde prenatal dönemde paroksetin maruziyetinde olası bir artış olduğu bildirilmiştir [70, 71]. Gebelik döneminde NSAİİ kullanımıyla bebekte KKH görülmesi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Maternal ibuprofen kullanımı ile bebekte BAT, membranöz VSD, AVSD ve biküspit aort kapağı görülmesi arasında ilişkiler bildirilmiştir. Ek olarak, anneleri naproksen, diklofenak, ketoprofen, indometazin ve sulindak gibi diğer NSAİİ alan bebeklerde persistan pulmoner hipertansiyon ve duktus arteriyozusun erken kapanması vakaları bildirilmiştir [66].

Parental akrabalık durumunda ise, çocuklarda KKH riski 2-3 kat artmaktadır [72]. Konjenital kalp defekti olan bir ebeveynin olması da bir risk faktörüdür [65]. KKH bulunan bir çocuğun kardeşinde tekrarlama riski, KKH bulunan ebeveynin çocuğunun etkilenmesi riskinden daha düşüktür. Yapılan araştırmalarda KKH

bulunmayan ebeveynlerden doğan KKH tanılı çocuğun kardeşinde KKH görülme olasılığının %2 ila %6 arasında olduğu gösterilmiştir [73-76]. Ailede tekrarlama riski belirli kardiyak malformasyonlar için kümelenebilse de, bir olgunun ikinci ve üçüncü derece akrabalarında KKH görülme riski daha düşüktür [77].

Fetal kalp defektlerine katkıda bulunabilecek birbirine bağlı iki metabolik yoldan biri folik asit bağımlı nükleotid sentezi, diğeri ise metiyonin/homosistein transmetilasyonudur [78]. Bazı çalışmalarda KKH olan bebeklerin yaklaşık yarısının annelerinde *MTHFR* C677T polimorfizminin homozigot olduğu ve homosistein seviye yüksekliğinin bulunduğu bildirilmiştir [79, 80]. Folik asit takviyesinin bu mutasyonla ilişkili hiperhomosisteinemiye düzelttiği ve nöral tüp defektleri riskini azalttığı gibi, KKH risklerini azaltabileceği de gösterilmiştir [78]. Epidemiyolojik çalışmalarda, perikonsepsiyonel dönemde folik asit veya folik asit içeren multivitaminler alan gebelerin KKH bulunan bebeğe sahip olma olasılığının daha düşük olduğu bulunmuştur [78]. Folik asit antagonisti kullanan gebelerin KKH bulunan bebeklere sahip olma riskinin arttığını ve folik asit takviyesi alan kadınlarda bu riskin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [66]. Folik asidin tek başına veya diğer multivitaminlerle birlikte kullanıldığında KKH'lere karşı korumasındaki temel mekanizmalar ise açık değildir.

2.4.2. Konjenital Kalp Hastalıklarında Genetik Etiyoloji

KKH'nin genetik temelleri olduğuna dair ilk veriler ikiz çalışmalarından gelmektedir. Monozigotik ikizlerle dizigotik ikizler kardiyak malformasyonların görülme riski açısından karşılaştırıldığında multifaktoriyel kalıtımı olan diğer hastalıklarda olduğu gibi monozigotik ikizlerde konkordans daha yüksek bulunmaktadır [81-83].

KKH'nin genetik nedenleri oldukça heterojendir, ancak bilinen genetik nedenler günümüzde hastalığın %20'sinden daha azını açıklayabilmektedir [7, 8]. Genel olarak, hastalığın %80'ini oluşturan "sporadik" KKH'nin altında yatan genetik mekanizmalar günümüzde iyi bilinmemektedir [8]. *De novo* olarak ortaya çıkan mutasyonlarda ebeveynler mutasyonu taşımaz ve aile öyküsü KKH için negatiftir [84], ancak bu durum sporadik olmakla birlikte sendromik özellikler taşıyorsa altta yatan genetik etiyoloji aydınlatılabilir. Diğer taraftan hastalık ailesel olduğunda bile

sendromik özellik taşııyorsa genetik nedeni saptamak olanaksız olabilir. Ayrıca, KKH'nin büyük bir kısmı sendromik olmamakla birlikte hastaların %25-40'ında ekstrakardiyak anomaliler de bulunmaktadır [85].

KKH tanısı konulan çok sayıda çocuğun doğum sonrası değerlendirilmesinde, %19,5'inde, bulunan kardiyak anormalliğin kromozomal veya diğer sendromlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir [86]. Kardiyak defektler çoklu doğum anomalilerinin oluşumu sırasında bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilse de çoğu KKH sendromik bir ilişki olmaksızın izole defektler olarak bulunur [87]. Üstelik, hem sendromik hem de izole anomaliler için ailesel vakalar tanımlanmıştır [87]. Bununla beraber, genetik laboratuvarlarındaki teknolojik gelişmelere bağlı olarak, konjenital kalp defektleri giderek artan oranda spesifik kromozomal anormalliklerle ve spesifik gen defektleriyle de ilişkilendirilmektedir [7].

KKH'nin genetik nedenleri kromozom anomalileri, genomik bozukluklar ve tek gen bozuklukları şeklinde gruplanabilir [88]. Ekstrakardiyak anomalilerin eşlik ettiği ya da etmediği KKH'nin dörtte biri kadarının kopya sayısı varyasyonu [89-91], kromozom anomalileri [92, 93] veya tek gen bozuklukları [93] dâhil olmak üzere tanımlanabilir bir genetik etiyojolojiye sahip olduğu tahmin edilmektedir.

2.4.2.1. Kromozom Anomalileri

KKH bulunan fetüsler arasında kromozom anormallikleri insidansı %22 ila 54 arasında bildirilmektedir; bunlar arasında monozomi X, trizomi 9, 13, 18 ve 21 ile 4p, 5p, 7q11.2, 10p ve 20p12 delesyonları bulunmaktadır [94-99]. İyi bilinen birkaç kromozomal anöploidi, KKH içeren malformasyon sendromlarına neden olur [93]. Konjenital kalp anomalilerinin bir kısmı özellikle trizomi 21, 13 ve 18 veya monozomi X (Turner sendromu) gibi sık görülen kromozomal anormalliklerle ilişkilidir. Bununla beraber, trizomi 18'li hastaların %90'dan fazlasında, trizomi 21'li hastaların %50'sinde ve Turner sendromlu olanların %40'ında kalp hastalığı bulunur [7]. Konvansiyonel karyotipleme ile saptanan bu kromozomal anormallikler, kardiyovasküler malformasyonla doğan bebeklerin yaklaşık %10 ila %12'sini oluşturur ve bu grupta trizomi 21 vakaların yaklaşık yarısını oluşturan en yaygın nedendir [100].

2.4.2.1.1. Trizomi 21 - Down Sendromu

Trizomi 21 kromozom 21'in üçüncü bir kopyasının varlığından kaynaklanan bir kromozomal anomalidir [101, 102]. Canlı doğan bebeklerde en sık görülen otozomal trizomidir [103]. Hastaların yaklaşık %95'inde "regüler" tipte trizomi 21 (46,XX,+21 veya 46,XY,+21) nedeniyle Down sendromu görülür ve sporadik ortaya çıkar [104, 105]. Bu tür Down sendromunun ortaya çıkma riski, ileri anne yaşı ile artmaktadır [106, 107]. Trizomi 21'li kişilerin %4'ünde fazladan bir 21. kromozomu içeren bir Robertsonyan translokasyon vardır, geriye kalan yaklaşık %1 hasta ise mozaiktir; bazı hücreler dizomik bazıları trizomiktir [101]. Translokasyonlar *de novo* veya kalıtsal olabilir [101, 103]. Canlı doğumlarda Down sendromu insidansı yaklaşık 733'te birdir; tüm gestasyonel örneklerdeki oran ise bunun iki katından fazladır; bu fark trizomi 21 olan fetüslerin erken gebelik döneminde kaybı ile açıklanabilir [101].

Down sendromunda karakteristik yüz bulguları, hipotoni ve eklem gevşekliği ile birlikte çeşitli konjenital anomaliler ve sistemik bozukluklar bulunmaktadır [108, 109]. Görülme sıklıklarına göre sırasıyla; konjenital kardiyak malformasyonlar, görme problemleri, işitme problemleri, kronik rinit, solunum sistemi hastalıkları (obstrüktif uyku apne sendromu), konjenital veya edinsel gastrointestinal sistem anomalileri (trakeoözofageal fistül, duodenal atrezi, omfalosel, pilor stenozu ve Çölyak hastalığı gibi), hematolojik bozukluklar (geçici myeloproliferatif sendrom, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi), immün yetmezlik, endokrinolojik bozukluklar (hipotiroidi, hipertiroidi, diabetes mellitus, obezite, infertilite), ortopedik problemler ve üriner sistem hastalıkları görülebilir. Büyüme geriliği, gelişim geriliği ve değişken derecede zihinsel yetersizlik görülmektedir [101, 108, 110, 111].

Down sendromu KKH ile sıklıkla ilişkili en yaygın otozomal kromozomal anomalidir [112]. KKH, Down sendromlu hastaların %40-50'sinde görülür ve sağkalımın önemli bir belirleyicisidir [101, 102, 104, 106]. Yaşamın ilk iki yılında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedeni KKH'dir [113, 114]. Etkilenen bireyler AVSD, VSD, izole sekundum ASD, PDA ve TOF gibi konjenital kalp defektlerine daha yatkındır [101]. KKH ve Down sendromlu hastalarda pulmoner

hipertansiyonun daha sık ve daha erken geliştiği iyi bilinmektedir [104]. Konjenital kalp hastalığı olan Down sendromlu 1618 hastada yapılan bir çalışmada saptanan konjenital kalp malformasyonları ve oranları AVSD %51,2, VSD %25,1, ASD %8,9, TOF %6,7 ve PDA %2 olarak görülmektedir [112]. İlişkili diğer KKH'ler arasında aortik ark anomalileri, BAT ve kapak anomalileri bulunmaktadır [103]. Genel olarak, Down sendromlu çocukların yaşam beklentileri son yıllarda önemli ölçüde artmıştır [113]. Bu önemli gelişme esas olarak Down sendromlu bebeklerde KKH'nin başarılı düzeltici kalp cerrahisinden kaynaklanmaktadır [113, 115-117]. Özellikle AVSD'li hastalar arasında Down sendromlu kişilerin biventriküler onarım oranlarının daha yüksek ve sağkalım oranlarının daha iyi olduğu bilinmektedir [118].

2.4.2.1.2. Trizomi 18 – Edwards Sendromu

Trizomi 18 kromozom 18'in üçüncü bir kopyasının bulunmasıyla meydana gelen otozomal trizomidir. Çoklu konjenital anomaliler ve son derece kısa bir yaşam süresi ile karakterize Edwards sendromuna yol açar [119]. Trizomi 18'in yaklaşık görülme sıklığı 6 bin canlı doğumda birdir [101]. İntrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, mikrognati, mikrosefali, düşük kulaklar, kardiyak anomaliler, üriner sistem anomalileri, gastrointestinal sistem anomalileri, ekstremiteler anomalileri ve zihinsel yetersizlik trizomi 18 sendromunun sık görülen klinik bulgularıdır [101, 120]. Trizomi 18'li hastaların %80-100'ünde konjenital kalp defekti vardır. En sık görülen kardiyak defektler; ASD, VSD, PDA ve polivalvüler bozukluklardır [119]. Trizomi 18 ağır bir kromozomal bozukluktur, hastaların %80'i doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde sıklıkla ağır kardiyak patolojiler nedeniyle kaybedilirken [121], yaklaşık %88'i ilk bir yılda ölmektedir [101].

2.4.2.1.3. Trizomi 13 - Patau Sendromu

Trizomi 13 kromozom 13'ün üçüncü bir kopyasının varlığından kaynaklanan çoklu konjenital anomalilerin bulunduğu bir kromozomal anomalidir [122, 123]. Trizomi 13'ün yaklaşık görülme sıklığı 10 bin canlı doğumda birdir [101]. Anne yaşındaki artışla birlikte görülme sıklığı artar. Trizomi 13 sıklıkla erken haftalarda veya 20. gebelik haftasına kadar spontan abortus ile sonuçlanır veya erken doğum

olabilir [124]. Trizomi 13 sendromunun kardinal bulguları motor ve mental gerilik, mikrosefali, mikrooftalmi, serebral malformasyon özellikle holoprozensefali, hipotelorizm, yarık damak ve/veya yarık dudak, kardiyovasküler, genitoüriner ve oküler malformasyonlardır [125, 126]. Mikrooftalmi, yarık damak ve yarık dudak, polidaktili triadı sendrom için karakteristiktir [123]. Trizomi 13'te en sık görülen kardiyak defekler ASD, VSD, PDA ve valvüler bozukluklardır [7]. Genellikle erken dönemde mortal seyretmektedir, sağkalım ortalama 12 gündür; yaklaşık %80'i ilk bir yılda ölmektedir [101].

2.4.2.1.4. Turner Sendromu

Turner sendromu bir X kromozomunun kısmi veya tamamen eksikliği ile ilişkili bir kromozomal anomali nedeniyle oluşur. Yaklaşık 5 bin canlı kız doğumda bir görülmektedir [127]. Turner sendromu, kızlarda hipergonadotropik hipogonadizm, infertilite, kısa boy gibi endokrin ve metabolik bozukluklar, artmış otoimmün hastalık riski ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer tıbbi durumlar ile karakterize nadir görülen bir kromozomal sendromdur [106, 128]. Konjenital kalp anomalileri %40 sıklıkta görülmektedir [127]. KKH prevalansının X kromozomu monozomisi olan hastalarda, mozaik olanlara veya X kromozomunda yapısal anormallikleri olanlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir [102].

Sol taraflı kardiyovasküler anomaliler Turner sendromu ile ilişkili en ağır malformasyonlardır [129]. En yaygın kalp defekti biküspit aort kapağı (%11-%50) [102], AoK (%11-35) [102], aort darlığı ve mitral kapak prolapsusudur [130]. Milbrandt ve Thomas'ın çalışmasında Turner sendromundan etkilenmiş kızların %20-30'unda aort kapak hastalığı, %3-10'unda AoK görülmüştür [129]. Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş (%15,7) ve hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS) gibi kompleks lezyonlar da Turner sendromunda nispeten yaygındır. Turner sendromlu hastalar arasında konjenital kalp hastalığı prevalansı %17-45 arasında değişmekle birlikte fenotip ile genotip korelasyonu yoktur [130-133]. Cerrahi onarım gerektiren izole aortik ark anomalileri olan hastalarda, postoperatif komplikasyon oranları Turner sendromu olan ve olmayan hastalarla benzer görülmektedir [103]. Turner sendromundaki mortalitenin yaklaşık %50'sinden kardiyovasküler hastalıklar

sorumlu tutulurken, diğ er mortalite nedenleri ise solunum sistemi hastalıkları (esas olarak pnömoni), endokrinolojik ve nörolojik bozukluklar, gastrointestinal ve ürogenital sistem hastalıkları ve kas-iskelet sistemi bozuklukları da dâhil olmak üzere birçok farklı nedenden kaynaklanmaktadır [128].

2.4.2.2. Genomik Kopya Sayısı Değ iş iklikleri

Kopya sayısı değ iş iklikleri (*copy number variation*; CNV) genellikle en az 100 bin baz DNA içeren ancak tam kromozomu içermeyen büyük DNA delesyonları veya duplikasyonlarıdır [134]. Yüksek çözünürlüklü G-bantlama ile saptanamayacak kadar küçük olan (submikroskopik) kromozomal segment kayıpları mikrodelesyon, artışları ise mikroduplikasyon olarak adlandırılır [135]. Genomun herhangi bir yerinde meydana gelebilir, bir veya daha fazla geni içerebilir. Klinik fenotip ve klinik sonuçlar üzerindeki etkileri, dâhil olan genlerin sayısına ve bu genlerin kalbin, diğ er organların ve dokuların gelişimindeki rollerine bağı lı olabilir [134]. İzole veya başka anomalilere eşlik eden KKH ile ilişkilendirilmiş birçok CNV de bulunmuştur [134]. CNV'ler kalıtsal veya *de novo* olabilir; kalıtılan ve küçük CNV'ler daha büyük olasılıkla benign olabilirken *de novo*, yeni veya nadir CNV'lerin ve daha büyük olanların hastalığ a neden olma (patojenik olma) olasılıkları daha yüksektir [134].

Bazı ç alışmalarda mikrodelesyonlar ve mikroduplikasyonlar olarak saptanan CNV'lerin yükü, sırasıyla sendromik olmayan ve sendromik olan konjenital kardiyak malformasyonlu vakalarda %3 ve %20 olarak bildirilmiştir [89, 136, 137]. Kalp anomalilerinin etiolojisinde *de novo* mutasyonun önemini genomik bozukluklar göstermektedir [88]. Konjenital kardiyak malformasyonlar ile spesifik ilişkisi olan ve klinik olarak tanımlanmış 40'tan fazla delesyon ve duplikasyon sendromları vardır [88]. Bunlar arasında en yaygın olan ve en iyi bilinen 22q11.2 delesyonudur. Bunu Williams ve Kleefstra sendromlarıyla 1p36 mikrodelesyon sendromu izler [134]. Mikrodizin yöntemleri gibi yüksek çözünürlükle genom-boyu inceleme olanağı sağlayan günümüz teknolojileri sayesinde her geçen gün artan sayılarda yeni mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromları tanımlanmaktadır [135].

2.4.2.2.1. 22q11.2 Delesyon Sendromu

22q11.2 delesyon sendromu, konjenital kalp malformasyonu ile ilişkili en sık görülen genomik bozukluk olup, 22. kromozomun uzun kolunun 11.2 bölgesindeki delesyon sonucunda meydana gelmektedir. 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların yaklaşık %90'ında 3 Mb büyüklüğünde heterozigot bir delesyon vardır ve delesyonun bulunduğu bölge 40'dan fazla fonksiyonel gen bulundurur; geriye kalan hastaların çoğunda aynı bölgede yaklaşık 1,5 Mb büyüklüğünde ve bu genlerin 30'unu kapsayan bir delesyon izlenir [138]. Heterozigot bir delesyon sendromun oluşması için yeterlidir, ancak delesyonun büyüklüğü ile hastaların klinikleri korele değildir [139].

Yaklaşık 4 bin canlı doğumda bir görülmektedir [104, 140-144]. Neonatal dönemde timüs hipoplazisine bağlı immün yetmezlik, paratiroid bezlerin yokluğuna bağlı hipokalsemi ve KKH ile dikkate gelen DiGeorge/velokardiyofasiyal sendromu (DGS/VCFS) bulunan hastaların çoğunda 22q11.2 kromozomal bölgenin büyük interstisyel delesyonları görülürken [145] ayrıca konotrunkal anomali yüz sendromlu hastalarda, Cayler kardiyofasiyal sendromu ve Sedlakova sendromu olan bazı hastalarda da 22q11.2 delesyonu saptanmıştır [141, 143]. Delesyonların çoğunluğu *de novo* (%93) olmakla birlikte, otozomal dominant (%7) olarak da aktarılabilir [146], dolayısıyla, 22q11.2 delesyonu olan bireylerin her gebeliğinde bebeğin etkilenme riski %50'dir [104].

Hastalardaki en önemli bulgular özellikle konotrunkal tipte olan konjenital kalp hastalığı, karakteristik yüz görünümü, yarık damak gibi palatal anomaliler, timüs hipoplazisine bağlı immün yetmezlik, kognitif ve davranışsal bozukluklardır [106, 141, 146, 147]. Karakteristik yüz özellikleri bebeklik döneminde nispeten silik olabilir; miyopatik yüz, bulböz burun ucu olan tübüler burun, hipoplastik ala nasi, düşük yerleşimli veya displastik kulaklar bulunur. Ayrıca gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, beslenme problemleri, trombositopeni, hipoparatiroidizm, neonatal hipokalsemi, böbrek anomalileri, işitme kaybı, kas ve iskelet sistemi anomalileri eşlik edebilir [106, 148]. Bulguların tümü hastaların hepsinde bulunmayabilir. *TBX1* gen mutasyonunun, 22q11.2 delesyon sendromundaki konjenital kalp defektlerinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir [104]. Bu genin homozigot mutasyonu DGS'nin tüm fenotipik özelliklerini gösteren mortal bir klinik tabloya yol açarken, heterozigot

mutasyonları farklı penetrans gösteren daha hafif bir kliniğe yol açmaktadır [138].

22q11.2 delesyonu olan hastaların %85-91'inde kardiyak anomaliler bildirilmektedir [149]. Bu sendromun tüm KKH'lerin yaklaşık %0,5 ila %1,9'unu oluşturan en yaygın mikrodelesyon sendromu olduğu bildirilmektedir [134]. Kardiyak anomalilerden özellikle konotrunkal defektler, 22q11.2 delesyon sendromu tanısı alan hastalarda en sık gözlenen bulgudur. Spesifik kardiyak anomaliler TOF, trunkus arteriyozus, pulmoner atrezi, ÇÇRV, subarteriyal VSD gibi konotrunkal defektler ve AoK, *interrupted* aortik ark, sağ aortik ark gibi brankiyal ark defektleridir [7]. Ana morbidite ve mortalite nedeni konjenital kalp hastalıklarıdır. 22q11.2 delesyonunun varlığı ayrıca KKH onarımının sağkalım ve komplikasyon oranını da etkiler. 22q11.2 delesyonu ve/veya DGS tanısı olan hastalar ventriküler septal defekti olan pulmoner atrezi ve *interrupted* aortik ark dâhil olmak üzere belirli KKH tipleri için daha kötü cerrahi sonuçlara sahiptir [134]. TOF bulunan hastalar arasında 22q11.2 delesyonu bulunanlar daha uzun kardiyopulmoner *bypass* süreleri ve daha uzun postoperatif yoğun bakım yatış süreleri nedeniyle ünitesi kaldıkları için uzun süreli takipte yaşam kalitesi daha kötüdür [134]. Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ve multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) 22q11.2 delesyonunu saptamak için son derece hassas testlerdir [141, 150].

2.4.2.2.2. 7q11.23 Delesyon Sendromu - Williams Sendromu

Williams sendromu (Williams-Beuren sendromu olarak da bilinir), 7q11.23 kromozomu üzerindeki genlerin *de novo* delesyonu sonucunda gelişen bir mikrodelesyon sendromudur [134, 151]. Hastaların yaklaşık %95'inde 1,5-1,8 Mb aralığında delesyon bulunur ve bu bölgede 26-28 gen haritalanmıştır [104]. Bunlar arasında, elastin proteinini kodlayan *ELN* geninin kardiyovasküler patolojiler, fitıklar ve bu sendromda olan kalın kaba ses ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [104]. Williams sendromu 10 bin canlı doğumda bir görülür [152].

Williams sendromu dismorfik yüz (%100), karakteristik bir bilişsel profil (%90), supralvalvüler aort stenozu başta olmak üzere kardiyak malformasyonlar (%75-80), psikomotor gerilik (%75), ve idiyopatik hiperkalsemi (%15) ile karakterize konjenital multisistemik bir hastalıktır [104, 153]. Williams sendromunda

tipik yüz görünümünde küçük çene, geniş ağız, dolgun dudaklar, uzun filtrum, geniş ve dolgun yanaklar, dolgun burun ucu, hipertelorizm ve göz çevresinde dolgunluk dikkat çekicidir [106, 148, 154, 155]. Davranış özelliği yönünden bu çocuklar genellikle konuşkan, neşeli ve iyi huylu olurlar [153, 154]. Bilişsel ve davranışsal bozukluklar yaygındır [134]. Hafif-orta derecede zihinsel yetersizlik bulunur [148, 155].

Aşırı düz kas büyümesinden dolayı vasküler duvarın kalınlaşması nedeniyle orta ve büyük arterlerin stenozu Williams-Beuren sendromunun prototipik kardiyovasküler anormalliğini oluşturmaktadır [151]. KKH'nin yaklaşık %0,25'ini oluşturur ve supralvüler aort stenozu ile pulmoner stenoz daha yaygın olarak görülmektedir. Şiddeti değişken olabilen supralvüler aort stenozu, hastaların yaklaşık %70'inde bulunmakla birlikte Williams sendromu ve ailesel supralvüler aort darlığı sendromu dışında nadir görülmektedir [151]. Ailesel supralvüler aort darlığında da *ELN* genindeki nokta mutasyonları tanımlanmıştır [104]. Ayrıca Williams sendromunda VSD, ASD, mitral kapak prolapsusu, biküspid aortik kapak ve koroner arter anomalileri gibi kardiyak lezyonlar da nadir olarak görülürken [156-158], aortik ve/veya mitral kapakların miksomatöz dejenerasyonu hastaların %20'sinde görülmektedir [151]. Williams sendromlu hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar başlıca ölüm nedenidir [151]. *ELN* genine özgü problemleri içeren FISH ile iki allel yerine tek bir *ELN* allelinin varlığı gösterilerek Williams sendromu tanısı koyulmaktadır [151].

2.4.2.2.3. 9q34 Delesyon Sendromu - Kleefstra Sendromu

Genomik bozukluklara bağlı oluşan bir başka hastalık da Kleefstra sendromudur; vakaların %75'inde 9q34.3 mikrodelsiyonu saptanmıştır [88]. Mikrodelsiyonun büyüklüğü 0,4-3 Mb arasında değişken olabilir [159]. Bu bölgedeki doza duyarlı gen olan *EHMT1* (ökromatik histon metiltransferaz 1) hastalıkla ilişkilendirilmiştir ve vakaların %25'inde de bu gende nokta mutasyonları saptanmaktadır [160].

Mikrobrakisefali, hipertelorizm, sinofris, yay şeklinde kaşlar, orta yüz hipoplazisi, kısa ve ucu kalkık burun, alt dudağın eversiyonu ve ağız köşelerinin

aşağı dönüklüğü gibi dismorfik yüz özellikleri vardır [135]. Ağır hipotoni, gelişim geriliği, otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlikle karakterizedir [159]. Epilepsi, obezite, genital anomaliler, davranış ve uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir [148, 161]. Nadiren işitme kaybı, hipermetropi gibi görme bozuklukları, anal atrezi ve renal anomaliler bulunmaktadır [159, 161]. Bu sendromu olan bireylerin yaklaşık %50'sinde konjenital kalp defekti vardır [160, 161]. Kardiyak anomalilerden ASD, VSD, PFO, TOF, BAV, pulmoner arter stenozu ve subaortik/aortik valv stenozu daha sıklıkla görülmektedir [159, 161]. 9q34 delesyon sendromunun tanısı FISH veya MLPA ile kromozom 9q subtelomer delesyonu gösterilerek, *EHMT1* nokta mutasyonlarıyla oluşan Kleefstra sendromunun tanısı ise sekans analizi yapılarak konur [159].

2.4.2.2.4. 1p36 Mikrodelesyon Sendromu

1p36 mikrodelesyonu 5 bin canlı doğumda bir görülür [134] ve insanlarda en sık görülen terminal kromozomal delesyondur [162, 163]. Kraniofasial dismorfik özellikleri; düz ve düşük yerleşimli kaşlar, derin yerleşimli gözler, orta yüz hipoplazisi, geniş ve basık burun kökü, uzun filtrum, sivri çene, büyük ve geç kapanan ön fontanel, mikrobrakisefali, epikantus, arkaya dönük ve düşük yerleşimli anormal şekilli kulaklar ile karakterizedir [135, 164]. Ağır hipotoni, konjenital kranial anomaliler, yarık damak/dudak gibi orofasial anomaliler, konjenital kalp defektleri, kardiyomiyopati, böbrek anomalileri, gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, epilepsi, boy kısalığı, brakidaktili, kamptodaktili, görme ve işitme problemlerinin görüldüğü bir sendromdur [164, 165]. Zihinsel yetersizlik hemen daima vardır ve genellikle orta-ağır düzeydedir. Hiperaktivite, stereotipiler, kendine zarar verici davranışlar görülür [166, 167].

Vakaların %70'inde PDA, ASD, VSD gibi konjenital kalp defektleri ve fonksiyonel kardiyak bozukluklar (özellikle sol ventriküler nonkompakt kardiyomiyopati) görülmektedir [134]. 1p36 delesyonu olan 48 hastada yapılan bir çalışmada 34 hastada (%71) konjenital kalp hastalıkları bildirilmiştir ve bunlar ASD (%28), VSD (%23), PDA (%12,8), bikomissural aortik kapak, pulmoner kapak darlığı/displazisi/atrezisi ve mitral kapak yetersizliği (%20,5), TOF (%7,7), AoK (%5,1), sağ ventrikül infundibular stenozu (%2) ve Ebstein anomalisi (%2) olarak

saptanmıştır [165]. Ayrıca 13 hastada (%27) kardiyomiyopati görülmüştür [165].

2.4.2.2.5. 8p23.1 Delesyon Sendromu

8p23.1 mikrodelsyonları genel popülasyonda nadirdir ve rutin kromozom analizi ile kolayca saptanabilen büyük terminal delesyonlardan, FISH veya kromozomal mikrodizin analizi (*array-based Comparative Genomic Hybridization; aCGH*) gibi moleküler tekniklerle saptanabilen tanımlanmış küçük interstisyel delesyonlara kadar değişkenlik göstermektedir [168]. Gelişim geriliği, hafif ila orta derecede zihinsel yetersizlik, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, hipospadias ve nöropsikiyatrik bozukluklar ile ilişkilidir [169]. Bu delesyon bölgesi, insanlarda kalp gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinen transkripsiyon faktörü geni *GATA4*'ü içerir [168, 170]. Özellikle klinik bulgu konjenital kalp hastalığıdır, tipik olarak AVSD, ASD ve sıklıkla pulmoner stenoz şeklindedir [169]. Ayrıca, hipoplastik sağ ventrikül, ÇÇRV ve çift girişli sol ventrikül dâhil olmak üzere daha komplike kardiyak malformasyonlar da bildirilmiştir [106].

2.4.2.3. Tek Gen Sendromları

2.4.2.3.1. RASopatiler

RAS/MAPK yolağı hücre için önemli sinyal iletim yollarından biridir ve hepsi de normal memeli gelişimi için gerekli olan hücre döngüsünü, hücre sel büyüme, farklılaşmayı ve yaşlanmayı düzenlemede kritik öneme sahiptir [171]. RASopatiler RAS mitojenle aktive edilen protein kinaz yolağında yer alan genlerin mutasyonlarının neden olduğu ve nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz bulguların birlikte görüldüğü bir grup otozomal dominant bozukluktur [134]. Yaklaşık insidansı bin canlı doğumda bir olarak gelişimsel bozuklukların en büyük gruplarından birini temsil eder [172].

RASopatilerde birçok örtüşen özellik bulunmaktadır; kraniyofasiyal dismorfik özellikler, kardiyak malformasyonlar, kutanöz anormallikler, kas-iskelet sistemi anormallikleri, oküler bozukluklar, nörokognitif bozukluklar ve hipotoni bu özelliklerindedir. Ayrıca artmış kanser riski de bulunmaktadır [171]. RASopatilerin

spektrumunda Noonan sendromu, kardiyofasiyokutanöz sendrom, Costello sendromu ve çoklu lentijinlerin eşlik ettiği Noonan sendromu (LEOPARD sendromu) bulunmaktadır [171, 173].

Noonan sendromu (NS) kısa boy, tipik yüz dismorfolojisi ve konjenital kalp defektleri ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır [174]. Bu sendromun insidansı 1000 ila 2500 canlı doğumda birdir [104, 127, 174]. RAS/MAPK yolağındaki çeşitli mutasyonlar NS ve diğer ilgili bozukluklara neden olabilir ve bu mutasyonlar günümüzde NS hastalarının yaklaşık %70'inde saptanmaktadır [127]. NS ile ilişkili en yaygın gen, mutasyonları tüm vakaların yaklaşık %50'sini oluşturan ve kromozom 12 üzerinde bulunan *PTPN11*'dir [127, 171, 175, 176] Bu gen reseptör olmayan protein tirozin fosfatazi (SHP-2) kodlamaktadır [174]. NS'nin ilişkili olduğu gösterilen diğer genler ise *SOS1* [175, 177], *RAF1* [178], [179], *KRAS* [180], *NRAS* [181], *SHOC2* [182], *CBL* [183, 184] ve *BRAF* olarak saptanmıştır [127, 172, 185]. Bu genlerdeki germ hücre mutasyonlarının NS ve benzeri fenotiplere neden olduğu bildirilmektedir [104].

En sık görülen anormallikler karakteristik dismorfik yüz bulguları, kısa boy, yeke boyun, pektus karinatum veya pektus ekskavatum gibi toraks deformiteleri, kubitus valgus, lenfatik displazi, sağ taraflı konjenital kalp hastalıklarıdır. Klinodaktili, fitıklar, hepatosplenomegali, iştme kaybı, görme problemleri, vertebral anomaliler, hematolojik bozukluklar ve böbrek anomalileri de görülebilmektedir [127, 174, 185].

Noonan sendromu, Down sendromundan sonra KKH görülen ikinci en yaygın genetik sendromdur [186]. NS hastalarının %80'inde konjenital kalp defektleri saptanmaktadır [172]. Noonan sendromunda en sık görülen kardiyak anomaliler displastik pulmoner kapak darlığı (%50-65) ve hipertrofik kardiyomiyopatidir (%20), bunu sekundum ASD, VSD, AVSD, mitral kapak anomalileri, AoK ve TOF izlemektedir [6, 186]. Özellikle kardiyak anomaliler için bazı genotip-fenotip korelasyonları önerilmiştir [104]. *PTPN11* mutasyonları olan hastalarda, pulmoner stenoz prevalansı diğer genlerde mutasyonları olanlardan daha yüksektir ve *RAF1* mutasyonları olan hastalarda hipertrofik kardiyomiyopati prevalansı daha yüksektir [104]. Hipertrofik kardiyomiyopati hastaların yaklaşık

%25'i yaşamın ilk yılında kalp yetmezliğinden ölmektedir [104].

Costello sendromu; tipik yüz görünümü, makrosefali, kısa boyun, makroglossi, büyüme geriliği ve zihinsel yetersizlik ile karakterize, nadir görülen otozomal dominant genişli genetik bir hastalıktır [187]. Karakteristik özelliklerinin yanı sıra hipertrofik kardiyomyopati, pulmoner stenoz, ASD, VSD ve aritmi gibi kardiyovasküler sorunlar da eşlik edebilmektedir [187]. Bu sendrom çoklu organ sistemlerinde hücre büyümesi ve bölünmesinin kontrolünde görev alan H-RAS proteinin yapımını sağlayan *HRAS* (11p15.5) protoonkogenindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu yüzden bu hastalarda tümör gelişme insidansı da yüksektir [188].

Çoklu lentijinlerin eşlik ettiği NS, önceki adıyla LEOPARD (L-*Lentiginos*, E-*Electrocardiographic conduction defects*, O-*Ocular hypertelorism*, P-*Pulmonary stenosis*, A-*Abnormalities of the genitals*, R-*Retarded growth*, D-*Deafness means sensorineural hearing loss*) sendromu; lentijinler, elektrokardiyografik anormallikler, oküler hipertelorizm, pulmoner stenoz, genital sistem anormallikleri, büyüme geriliği ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterize bir sendromdur. Bu sendrom sıklıkla *PTPN11* ve *RAF1* genlerinde ortaya çıkan mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Hastalık otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte sporadik olarak da ortaya çıkabilir [189].

Kardiyofasiyokutanöz sendrom; karakteristik yüz görünümü, konjenital kalp defektleri, deri, göz ve sinir sistemi anomalileri ile birlikte zihinsel yetersizlik, büyüme ve gelişme geriliğinin bir arada görüldüğü bir sendromdur [190]. Hastaların %75'inde kardiyak defektler görülmektedir. Bu anomaliler en sık olarak pulmoner stenoz ardından ASD, hafif veya şiddetli hipertrofik kardiyomyopati ve mitral kapak prolapsusu olarak bildirilmiştir [191]. Bazı hastalarda seyrek ve ince yapıda saçlar ve kaşlar, foliküler hiperkeratotik papüller, iktiyozis, palmoplantar hiperkeratoz ve ekzematöz deri değişiklikleri gibi ektodermal anormallikler görülebilir. Karakteristik yüz bulguları arasında kaba yüz görünümü, bitemporal darlığı olan yüksek alın, hipoplastik supraorbital kenarlar, aşağıya eğimli palpebral fissürler, basık nazal köprüyle birlikte kısa burun, belirgin filtrum, mikrognati ve kulak anomalileri (düşük yerleşimli, dışa açılanması olan büyük kulaklar) bulunur [191, 192]. Bu sendrom

hücre farklılaşmasının, çoğalmasının, göçünün ve apoptozunun düzenlenmesine katılan RAS/MAPK sinyal yolağı proteinlerini kodlayan *BRAF* (7q34), *MAP2K1* (15q22.1-q22.33), *MAP2K2* (19p13.3), ve *KRAS* (12p12.1) genlerindeki mutasyonlara bağılı olarak gelişmektedir [193]. Vakaların çoğu sporadik olarak ortaya çıkar, ancak otozomal dominant geçiş de nadiren bildirilmiştir [194].

2.4.2.3.2. Siliyopatiler

Siliyopatiler anormal siliya yapısı ve fonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Siliyopatiler primer (nonmotil) ve sekonder (motil) siliya disfonksiyonuyla ortaya çıkabilir. Motil siliya disfonksiyonu başlıca olarak heterotaksi, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve infertiliteyle, nonmotil siliya disfonksiyonları ise çok sayıda genetik sendromla ilişkilidir [134].

Nonmotil siliyopatilerin tipik klinik özellikleri arasında retina dejenerasyonu, pankreas, karaciğer ve böbreklerin kistik hastalıkları, karaciğer fibrozisi, polidaktili, situs inversus, sensörinöral işitme kaybı ve ayrıca beyin sapı malformasyonları, Dandy-Walker malformasyonu, ensefalosel, holoprosensefali ile korpus kallozum agenezisi dâhil olmak üzere birçok intrakraniyal malformasyonlar bulunmaktadır [195, 196].

Nonmotil siliyopatilerde KKH tipik bir özellik olarak görülme de, birçok siliyopatinin kardiyak malformasyon riskinde artışla seyrettiği bilinmektedir [195]. KKH bulunan siliyopatilere örnek olarak Joubert Sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Ellis-van Creveld sendromu, Alström sendromu, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, nefronofitizis, kraniyoektodermal displazi, kısa kosta polidaktili sendromu verilebilir. Joubert sendromlu bazı hastalarda PDA, ASD, persistan sol süperior vena kava, kritik aort kapak stenozu ve biküspit aort kapağı saptanan çalışmalar mevcuttur [195]. Bardet-Biedl sendromu olan hastalarda yapılan çalışmalarda ASD, atriyoventrikülaris komunis, PDA, subvalvüler aort darlığı, biküspit aort kapağı, pulmoner kapak stenozu saptanmıştır [197, 198]. Ellis-van Creveld sendromu olan hastalarda KKH görülme sıklığı %50-60'tır. Bunlar arasında en sık tek atriyum olmak üzere sistemik ve pulmoner venöz anormallikleri olan atriyoventiküler kanal defektleri bulunmaktadır [195].

Heterotaksi sendromları normal sol-sağ vücut asimetrisinin sağlanamamasıyla karakterize yüksek mortaliteye ve morbiditeye sahip ciddi konjenital malformasyonlardır [199]. Heterotaksi sendromları öncelikle erken embriyonik gelişim sırasında sol-sağ eksen belirleme bozuklukları ile indüklenir [200]. Hastalar sıklıkla kalp, akciğer, dalak veya karaciğer ektopisi dâhil olmak üzere torakal ve abdominal organların anormal yerleşimi ile başvururlar [201]. Heterotaksi sendromları tam situs inversus, sol atriyal izomerizm ve polispleni ya da sağ atriyal izomerizm ve aspleni ile ilişkilendirilebilir [134].

KKH'nin çeşitli tipleri arasında heterotaksi sendromları çok ciddi olanlar arasındadır ve yaklaşık 5 bin ila 7 bin KKH olan canlı doğumda bir görülmektedir [200]. Tüm KKH'nin %3'ü heterotaksi sendromu ile ilişkilidir [202]. Heterotaksi sendromunda vakaların %50 ila %95'i KKH ile seyrederek ve hemen hemen her türlü KKH ile ilişkili olabilir, ancak en yaygın defekt, sıklıkla dengesiz olan atriyoventriküler kanal defektidir [134, 203]. Heterotaksili hastaların sağkalım oranı ve sonuçları tatmin edici değildir, çünkü vakaların yaklaşık %90'ı büyük arterlerin malpozisyonu, tek bir sağ ventrikül varlığı, TAPVD ve ÇÇRV de dâhil olmak üzere kompleks konjenital kalp hastalıkları ile ilişkilidir [200, 204]. Ekstrahepatik biliyer atrezi mortaliteyi artıran önemli bir ekstrakardiyak komplikasyondur [134].

İnsanlarda, *CFC1*, *NODAL*, *ACVR2B*, *LEFTY2*, *GDF1*, *ZIC3*, *CRELD1*, *NKX2.5* ve *CITED2* dâhil olmak üzere çeşitli genlerdeki mutasyonlar heterotaksi sendromları ile ilişkilendirilmiştir [199, 200]. Bununla birlikte, bu genlerde bildirilen mutasyonlar heterotaksi vakalarının sadece %10-20'sini açıklayabilir; hastaların çoğunda altta yatan neden bilinmemektedir [205]. Heterotaksi patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmayı aydınlatmak için yapılan bir çalışmada diğer sendromların ekarte edildiği heterotaksili 63 çocuğun 19'unda mikrodizin analizi kullanılarak nadir CNV saptanmıştır [199].

2.4.2.3.3. Kromatin Düzenleyici Genlerdeki Defektler

KKH'nin önemli genetik nedenleri arasında *NKX2-5*, *GATA4*, *TBX5*, *TBX1* ve *TBX20* gibi kardiyak transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar yer almaktadır [134]. *TBX5*, insan genomundaki en az 12 *TBX* geninden biridir [31]. Sol ve sağ

ventriküller arasındaki sınır boyunca *TBX5*'in hatalı ekspresyonu, interventriküler septum oluşumunu ortadan kaldırır [32]. Holt-Oram sendromunda, *TBX5* mutasyonları ASD ve VSD gibi septal defektler ile iletim sistemi bozukluklarına neden olur [35, 36]. Holt-Oram sendromu asimetrik (sol baskın) üst ekstremité deformiteleri ve kardiyak defektler ile karakterize nadir görülen otozomal dominant bir sendromdur [206]. İnsanlarda *TBX1* geninin heterozigot kaybının 22q11.2 mikrodelsiyon sendromuna yol açtığı [40, 41] ve bu *TBX1* gen mutasyonunun sendromdaki konjenital kalp defektlerinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir [104].

KMT2D mutasyonunun Kabuki sendromuna neden olduğu bilinmektedir. Kabuki sendromunun %76'sına histon-lizin N metiltransferaz 2D genindeki (*KMT2D*) *de novo* patojenik varyantlar neden olmaktadır [207, 208]. Bilinen ikinci gen *KDM6A*'dır. Son zamanlarda *KMT2D* ve *KDM6A*'da birçok patojenik varyant tanımlanmıştır [207, 209]. Kabuki sendromu tipik bir yüz görünümünün yanı sıra yarık dudak ve/veya yarık damak ve mikrosefali gibi kraniyofasiyal anomaliler, işitme kaybı, persistan parmak ucu fetal pedler, nörogelişimsel bozukluklar, epilepsi, iskelet ve cilt anormallikleri ve KKH içeren multisistemik bir hastalıktır [210, 211]. Hastaların yaklaşık %32-80'i arasında KKH bulunmaktadır [209-212]. Hipoplastik aortik ark, AoK ve hipoplastik sol kalp dâhil olmak üzere sol taraflı obstrüktif lezyonlar daha sık görülmektedir [209, 213-216]. ASD, VSD, PDA, TOF ve tek ventrikül gibi kardiyak malformasyonlar da Kabuki sendromunda görülen diğer KKH arasındadır [134].

Kromodomain helikaz DNA bağlayıcı (CHD) proteinleri kromatin düzenlemesi yoluyla transkripsiyon aktivasyonunda ve baskılanmasında rol oynamaktadır [217]. Bunlardan *CHD7* geni kromozom 8'in q12 bölgesinde bulunur ve bu gendeki heterozigot bir mutasyon CHARGE sendromuna neden olmaktadır [217-220]. Çoğu vaka, nöral krest hücre göçünde ve embriyogenezde görev alan proteini kodlayan gende *de novo* mutasyonlarından kaynaklanmaktadır [218]. Yaklaşık 10 bin canlı doğumda bir görülmektedir [221-223]. CHARGE sendromunda kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi ve kulak anomalileri görülmektedir (C-*Coloboma*, H-*Heart defects*, A-*Atresia of the choanae*, R-*Retarded growth and development*, G-*Genital*

hypoplasia, E-Ear anomalies) [220, 224]. Merkezi sinir sistemi bulguları tanı için önemli ipuçlarıdır, etkilenen bireylerin %90'ından fazlasında kranial sinir fonksiyon bozukluğu saptanmaktadır [220]. Konjenital kalp defektleri, CHARGE sendromlu hastaların %75-80'inde görülmektedir [223, 225] ve en yaygın görülen majör kalp defekti TOF'dur (%33) [225]. Konotrunkal kalp anomalileri ve aortik ark anomalileri yaygın görülmekle birlikte [223] diğer sık görülen anomaliler PDA, VSD, ASD ve atriyoventriküler kanallı ÇÇRV'dir [225].

2.4.3.4. Diğer Sendromik Tek Gen Defektleri

2.4.3.4.1. Alagille Sendromu

Alagille sendromu (AGS) otozomal dominant bir bozukluk olup, yaklaşık 30 bin ila 50 bin canlı doğumda bir görülmektedir [226]. AGS; intrahepatik safra yolları azlığı, kolestaz, kardiyak defektler (özellikle pulmoner stenoz ve TOF), kemik anomalileri (özellikle hemivertebra ve kelebek vertebra), oftalmolojik anomaliler (özellikle posterior embriyotokson), geniş alın, derin yerleşimli gözler, yukarı eğilimli palpebral fissürler, hipertelorizm, sivri çene bulguları gibi karakteristik yüz görünümü ile nadiren renal ve merkezi sinir sistemi ilişkili anomaliler ile karakterizedir [227]. En sık Notch sinyal yolağındaki bir ligandı kodlayan *JAG1* (20p12) geni mutasyonları sonucunda görülür. AGS tanılı hastaların %89'undan fazlası *JAG1* geninde patojenik varyant ile, yaklaşık %1-2 kadarı da *NOTCH2* geninde patojenik varyant ile ilişkilidir [226]. AGS tip 1, 20p12.2 üzerindeki *JAG1* geninin mutasyonları ya da delesyonları ile ilişkiliyken, AGS tip 2 ise 1p12 üzerindeki *NOTCH2* geninin mutasyonu ya da delesyonu ile ilişkilidir. Tüm *JAG1* geninde delesyon ile 20p12.2 mikrodelsyonu AGS tanılı hastaların %7'sinde gözlenmiştir [226]. Krantz ve arkadaşları AGS hastalarının %3,6'sında 20p12'de saptanabilen anormallik ve %6,7'sinde moleküler delesyonlar bildirmiştir [228]. Bu sendromda görülen kardiyak anomaliler; pulmoner atrezi veya stenoz, ASD, VSD, TOF ve PDA'dır [229].

2.4.3.4.2. Holt-Oram Sendromu

Kalp-El sendromu olarak da bilinen Holt Oram sendromu, konjenital kalp lezyonları ile birlikte görülen üst ekstremité anomalileri ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır [230]. 12q24.1 kromozomu üzerinde bulunan *TBX5* genindeki heterozigot mutasyon Holt-Oram sendromuna neden olur. Bu gen özellikle kardiyak septasyon ile kol ve eldeki kemiklerin gelişiminde önemli bir faktördür, çünkü kalp ile ekstremitelerin gelişiminde yer alan diğer genlerin ekspresyonunu regüle eden *T-box 5* adlı transkripsiyon faktörünün kodlanmasından sorumludur. Holt-Oram sendromu tanısı alan hastaların %85'inden fazlası mutasyona uğramış *TBX5* geni taşır. Otozomal dominant özelliğine karşın daha çok *de novo* mutasyon sonucu sporadik olarak görülmektedir [231]. Gen ekspresyonuna bağlı olarak fenotipik spektrum değişkenlik göstermektedir, bu durum çocuklarda malformasyon karakteristiklerinin tahminini güçleştirmektedir [232]. Buna rağmen; gen kalıtımı *de novo* mutasyon yerine otozomal yoldan olursa çocukta kardiyak ve ekstremité anomalileri genellikle daha ağır formda görülmektedir [233].

Konjenital kalp malformasyonları Holt-Oram sendromlu hastaların %75'inde görülmektedir ve en sık sekundum ASD ve VSD görülür [231]. Septal defektler hafif ya da ağır olabilir ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ya da infektif endokardit gibi başka sorunlara da neden olabilir. Holt-Oram sendromlu hastalarda ayrıca kardiyak iletim sorunları da görülebilir. Bu durum doğumda sinüs bradikardisi ya da birinci derece AV blok görülmesine yol açabilir ve herhangi bir bulgu vermeden tam kalp bloğuna ilerleyebilir. Atriyal fibrilasyon gibi aritmiler de ayrıca görülebilir [231, 234]. Kardiyak iletim sistemi problemleri, PDA, anormal ventriküler trabekülasyon, hipoplastik sol kalp, mitral kapak prolapsusu ve TAPVD gibi çeşitli başka kardiyak defektler de gözlenmektedir [234, 235].

2.4.3.4.3. Adams-Oliver Sendromu

Adams-Oliver sendromu kutis aplazisi (*aplasia cutis congenita*), transvers terminal ekstremité anomalileri ve kardiyak malformasyonlar ile karakterize nadir bir sendromdur [236]. Vakaların çoğu otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte otozomal resesif ve sporadik geçişli formları da bildirilmiştir. *ARHGAP31*, *DLL4*,

DOCK6, *EOGT*, *NOTCH1* veya *RBPJ* genlerindeki mutasyonlar tanımlanmıştır [237]. Ekstremitte defektleri en sık görülen fenotipik özelliğidir ve genellikle asimetriktir. Kısa parmaklar, tırnak anomalileri, distal falanks agenezisi ve distal ekstremitenin tam yokluğu görülebilir. Skalp defektleri ikinci en sık bulgudur, bazen lezyon altındaki kafatasında kemik defektleri eşlik edebilir. Sendromla birlikte hemanjiyomlar, kutis marmoratus, gövde ve ekstremitelerde *aplasia cutis congenita*, hiperpigmente lezyonlar gibi deri defektleri görülebilmektedir [238]. Yaklaşık %20 oranında konjenital kalp anomalileri eşlik etmektedir. Biküspit aort kapağı, PDA, pulmoner stenoz, VSD, ASD, TOF ve pulmoner hipertansiyon görülebilir [239, 240]. Adams-Oliver sendromlu vakalarda mikrosefali, ensefalosel, pakigri, orta serebral arter hipoplazisi, kortikal displazi, ventrikülomegali, korpus kallozum agenezisi, periventriküler kalsifikasyonlar gibi santral sinir sistemi bulguları ve mikrooftalmi, retina dekolmanı, optik atrofi gibi göz bulguları saptanabilir [240].

2.4.2.5. Sendromik Olmayan Konjenital Kalp Hastalığı Genetik Nedenleri

2.4.2.5.1. De novo varyantlar

Çoğu KKH hastasında izole kalp defekti vardır ve sendromik olmayan KKH olarak adlandırılır. Birçok gen nadir görülen kalıtsal KKH formlarına neden olarak tanımlanmış olsa da sporadik KKH vakalarının çoğunun nedenleri bilinmemektedir [241]. Transkripsiyon faktörlerini veya kardiyak gelişimdeki spesifik olayları düzenleyen diğer ilgili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sporadik KKH'ye neden olmaktadır [11]. Transkripsiyonel regülatörlerdeki mutasyonların özellikle izole KKH'nin nedenleri arasında olabileceği düşünülmektedir [242].

Kırktan fazla farklı gen, sendromik olmayan konjenital kalp hastalığının gelişiminde rol oynamaktadır [243]. *NKX2-5*'teki mutasyonlar, TOF veya Ebstein anomalisindeki triküspit kapak defekti gibi kusurlara neden olur [36, 43]. Ayrıca *NKX2-5* ve *TBX5* mutasyonları tam kalp bloğuna yol açabilen kardiyak iletim sisteminde bozulmalara neden olmaktadır [134]. *GATA4* gen mutasyonu; ASD, VSD ve pulmoner stenoz ile ilişkilendirilmiştir [11, 244, 245]. *TBX1* gen mutasyonu; TOF, PDA ve *interrupted* aortik ark ile ilişkilidir [11]. ASD, PFO, VSD veya kalp kapak defektleri olan sendromik olmayan KKH hastalarında *TBX20* mutasyonları

bildirilmiştir [11, 246]. Sendromik olmayan kalpte çıkış yolu defektleri olan 256 hastada yapılan bir çalışmada TOF bulunan bir hastada *NKX2.5*, persistan trunkus arteriyozus ve VSD'li pulmoner atrezi bulunan iki ayrı hastada *GATA4*, VSD'li pulmoner atrezi ile majör aortikopulmoner kollateral arter ve ÇÇRV, VSD, pulmoner stenoz ile dekstroardi bulunan iki ayrı hastada *GATA6* ve VSD'li pulmoner atrezi bulunan bir hastada *MEF2C* genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır [247].

NOTCH1 kalbin büyük damarlarının endokardından eksprese edilen, epitel-mezenkimal geçiş ve kapak oluşumunda önemli olduğu düşünülen bir transkripsiyon faktörüdür [45]. Bazı biküspit aort kapağı ve hipoplastik sol ventrikül bulunan olgulardan sorumlu olabilen gen olduğu düşünülmektedir [245]. Biküspit aort kapağı tanısı alanlarda ayrıca hipoplastik sol kalp sendromu, aort stenozu ya da diğer ciddi kapak anomalileri bulunabilmektedir [11]. *NOTCH1* mutasyonu bulunan hastalarda aort stenozu, VSD, TOF gibi benzer spektrumda defektler görülmektedir, bir hastada mitral atrezi, ÇÇRV ve hipoplastik sol ventrikül bildirilmiştir [44]. *EPAS1* geni, anjiyogenezde yer alan ve insan kalbi gelişiminde önemli bir rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu etkilemektedir [248]. Sendromik olmayan KKH bulunan 286 hastada yapılan bir çalışmada PDA'sı olan bir hastada ve VSD'si başka bir hastada iki yeni *EPAS1* mutasyonu saptanmıştır [249].

Pediyatrik Kardiyak Genetik Konsorsiyum (PCGC) kohortunun sekans analizi, KKH'nin %10'unun *de novo* tek nükleotid varyantları ile açıklanabileceğini göstermektedir. Çalışmada ilişkili anomaliler değerlendirildiğinde, kalpte yüksek oranda eksprese edilen genlerdeki *de novo* varyantların, ekstrakardiyak anomalilerle ilişkili KKH'nin %10'una, nörogelişimsel anomalilere sahip KKH'nin %6'sına ve hem ekstrakardiyak hem de nörogelişimsel anomaliler bulunan KKH'nin %20'sine katkıda bulunduğu görülmektedir [242]. Bu bulgular, *de novo* mutasyonların pleiotropik etkilerini desteklemektedir [134]. Hasarlı *de novo* mutasyonları olan konjenital kalp defekti bulunan hastalarda üst üste gelen bu genler %73 mutlak nörogelişimsel anomali riski taşımaktadır [242].

2.4.2.5.2. Yapısal Proteinler

Daha yaygın olarak kardiyomiyopati (dilate, hipertrofik veya restriktif) ile

ilişkili olsa da çizgili kasın temel kasılma birimi olan sarkomeri kodlayan genlerdeki mutasyonların ailesel ve sporadik KKH patogenezinde oynadığı rolün giderek artan bir şekilde tanındığı ve ventrikül fonksiyonu ile uzun süreli sağkalım üzerinde önemli etkisi olduğu görülmektedir [134].

Miyozin ağır zincir 7 (*MYH7*) geni sarkomer proteinini kodlar [250]. *MYH7*'deki mutasyonlar, hipertrofik kardiyomyopatinin, dilate kardiyomyopatinin [251] ve nonkompaksiyon kardiyomyopatisinin iyi bilinen nedeni olarak saptanmıştır [250]. Ayrıca, *MYH7*'deki çeşitli mutasyonlar Ebstein anomalisi [252], biküspit aort kapağı [253] ve VSD [254] dâhil olmak üzere bazı KKH ile ilişkilendirilmiştir ancak şimdiye kadar her zaman kardiyomyopati ile kombinasyon şeklinde görülmüştür (tipik olarak nonkompaksiyon kardiyomyopatisi ile).

MYH6, embriyonik kalpte yüksek oranda eksprese edilen kardiyak α -miyozin ağır zincirini kodlar [241]. *MYH6* gibi yapısal genlerin mutasyonları ailesel ASD'de [255] ve kardiyomyopatide [241] tanımlanmıştır. Hipoplastik sol ventrikül bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada *MYH6* varyantlarının hipoplastik sol ventrikül etiolojisinde yer aldığı ve diğer hipoplastik sol ventrikül bulunan hastalara kıyasla *MYH6* mutasyonları olan hastalarda nakilsiz sağkalımın daha az olduğu görülmektedir [256].

Ayrıca *CRELD1*, *ALK2* ve *BMPR2* genlerinin de AVSD'nin genetik etiolojisinde rol aldığı gösterilmiştir [48]. Otozomal dominant tip sekundum ASD'den kardiyak aktinin 1 geninin (*ACTC1*) mutasyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir [257]. Sporadik KKH olan 33 hastanın 26'sında da *ACTC1* gen ekspresyonu görülmüştür, kontrollere kıyasla azalmış *ACTC1* mRNA gösterilerek bu durumun KKH'ye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [258].

2.5. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMİ

2.5.1. Ekokardiyografi

Konjenital kalp defektlerinin görüntülemesi için kullanılan ideal yöntem, ekstrakardiyak damarlar dâhil olmak üzere kardiyak anatominin tüm yönlerini tanımlayabilmeli, ayrıca kan akımının ölçülmesi, kalp kapakları veya kan damarları boyunca basınç gradiyentleri ve ventriküler fonksiyon gibi fizyolojik parametreleri

değerlendirebilmeli, bunların yanı sıra düşük maliyetli ve taşınabilir olmalı, girişimsel olmamalı ve iyonize radyasyon maruziyeti olmadan uygulanabilmelidir. Ekokardiyografi 1980'lerden bu yana, intrakardiyak ve bazı ekstrakardiyak anatominin doğrudan görüntülerini sağlayan ve girişimsel olmayan ana görüntüleme yöntemi haline gelmiştir [58].

Ekokardiyografi ultrasonik ses dalgalarıyla kalp yapılarını incelemeye yarayan bir yöntemdir. Konjenital ve edinsel kalp hastalıklarının tanısında bir dönüm noktası olmuştur. Kardiyak anatomi ile beraber kalp ve damar ilişkileri ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Ekokardiyografi kalp hastalıklarının tanısı ve yönetiminde çok faydalı, güvenli ve girişimsel olmayan bir tetkiktir [259].

2.5.1.1. Fetal Ekokardiyografi

Standart doğum öncesi obstetrik ultrasonografi, gebelik döneminde takibin rutin bir parçası haline gelmiştir ve yaygın olarak fetal yaş, fetal boyutlar, cinsiyet ile iyilik halinin veya konjenital anomalilerin saptanması için kullanılmaktadır. Çeşitli maternal veya fetal bozukluklar nedeniyle, fetal kardiyovasküler sistemde standart doğum öncesi obstetrik ultrasonografi ile değerlendirilemeyecek anormallikler bulunabilir. Bu durumlarda fetal ekokardiyogram yapılmalıdır [260].

Fetal ekokardiyografi insan fetal kardiyovasküler sisteminin ultrasonografik olarak değerlendirmesidir [260]. Doğumdan önce kalbin yapısal, fonksiyonel ve ritim ile ilişkili hastalıklarının değerlendirilmesini sağlayan doğru bir yöntem olarak kabul edilmektedir [261]. KKH'nin doğru teşhisi için fetal ekokardiyografi en değerli araçtır ve yeni bir ufuk açmıştır [262]. Fetal ekokardiyografi fetal dolaşım anatomisi ve fizyolojisi hakkında bilgi ve teknik uzmanlık gerektirir [263]. Ekokardiyografideki teknik gelişmeler ve artan deneyim sayesinde günümüzde birçok KKH fetal dönemde fetal ekokardiyografi yoluyla tanınabilmektedir. Fetal ekokardiyografi %68,5 duyarlılık ve %99,8 özgüllük ile KKH'nin doğum öncesi tanısında önemli rol oynamaktadır [264]. Elde edilen bilgiler perinatal ve yenidoğan yönetim planları için kullanılmaktadır [261].

Kalp fetal hayatta 12. haftadan itibaren görüntülenebilir, ancak genel olarak yeterli görüntüler gestasyonun 16-20. haftasında elde edilir, çünkü o zamandan önce

kalp yapılarının yeterli bir şekilde tanımlanması genellikle mümkün değildir [263]. Görüntü kalitesi gebelik haftası ilerledikçe artar. Rutin uygulamada doğuştan kalp hastalıkları açısından riskli gebeliklerde transabdominal yolla fetal ekokardiyografi en iyi 18-22. gebelik haftalarında yapılmaktadır [260, 265-267]. Danışmanlığı kolaylaştıracak olan fetal karyotip analizi amacıyla amniyosentez ya da diğer uygun testler gibi ek testlerin de yapılmasına imkân sağlaması için, anomali şüphesi olan fetüsün fetal ekokardiyografi ile değerlendirmesi yeterince erken yapılmalıdır. Bu sayede gebeye, gebeliğin devamı ya da sonlandırılması planı ile ilgili daha fazla seçenek sunulabilir [65]. Fetal ekokardiyografi, kritik KKH olan bebeklerde doğum sonrası dönemde hastanın acil tedavisinin (örneğin prostaglandin infüzyonu, acil şant ameliyatı) düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. Prenatal tanı kalp hastalığının doğum öncesi ve doğum sonrası planlı yönetimini sağlamanın yanında aynı zamanda ailelerin ağır anomaliler için gebeliğin sonlandırılması seçeneğini de düşünmelerine olanak sağlamaktadır [268]. KKH'ler de dâhil olmak üzere kromozomal anomalilerin veya konjenital malformasyonların prenatal tanısı sıklıkla gebeliğin sonlandırılmasına olanak sağlamaktadır [269].

2.5.1.2. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

Fetal ekokardiyografinin amacı riskli hasta grubundaki fetüste normal kardiyak anatomi varlığını ve ritmini belgelemek, var ise anomaliyi veya aritmiyi tanımlamak olmalıdır [58]. Etkilenen fetüsleri tanımlamak için çeşitli risk faktörlerinden herhangi birine sahip gebelikler taranmalıdır [261]. Ancak yüksek risk gruplarını belirleme girişimlerine rağmen, kardiyak anomali ile doğan bebeklerin sıklıkla doğum öncesi belirtilen risk faktörlerinden herhangi birini taşımayan gebeliklerden doğduğu unutulmamalıdır [270]. Bu yüzden obstetrik değerlendirme sırasında kadın hastalıkları ve doğum hekimleri veya radyologlar tarafından fetal kardiyak anomali taraması titizlikle yapılmalıdır. Risk altındaki gebeliklerde, ilk taramada fetal kalp görüntülemesinin yetersiz olması durumunda tekrar inceleme yapılmalıdır [65].

Fetal ekokardiyografi endikasyonları: maternal, fetal ve ailesel risk faktörleri olarak üç ana grupta incelenebilir [58, 260, 263, 267, 270-272] (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

1. Maternal Endikasyonlar
Annede KKH öyküsü
Metabolik bozukluklar (örn: diabetes mellitus, fenilketonüri)
Kardiyak teratojen maruziyeti <ul style="list-style-type: none"> • Lityum • Amfetamin • Alkol • Antikolülzan ilaçlar (örn: fenitoin, valproik asit, karbamazepin ve trimetadion) • Retinoik asit
Prostaglandin sentetaz inhibitörlerine maruz kalma (örn: ibuprofen, salisilat, indometasin)
Maternal veya fetal enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> • Rubella enfeksiyonu • Toksoplazma enfeksiyonu • Koksakivirüs enfeksiyonu • Sitomegalovirüs enfeksiyonu • Parvovirüs enfeksiyonu • Kabakulak enfeksiyonu
Otoimmün hastalık (örn: Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren sendromu)
İleri anne yaşı (göreceli)
<i>In vitro</i> fertilizasyon
2. Fetal Endikasyonlar
Anormal obstetrik ultrasonografi bulguları
Ekstrakardiyak anomaliler <ul style="list-style-type: none"> • Duodenal atrezi • Trakeoözofagial fistülle beraber özofagus atrezisi • Omfalosel • Diyafragma hernisi • Renal dişgenezi • Hidrosefali
Kromozomal anomaliler <ul style="list-style-type: none"> • Trizomiler (13, 18, 21) • Parsiyel trizomi 22 • Turner sendromu
Nedeni bilinmeyen fetal distress veya disfonksiyon (konjestif kalp yetmezliği)
Anormal fetal büyüme
Aritmiler
Non immün hidrops fetalis
İlk trimesterde ense kalınlığında artış
Çoğul gebelik ve ikizden ikiz transfüzyon sendromu şüphesi
Bazı fetal tedavilerden önce (transfüzyon veya cerrahi gibi)
3. Ailesel Endikasyonlar
Ailede KKH öyküsü (kardeşler, baba)
Ailesel genetik bozukluklar veya sendromlar Örneğin: <ul style="list-style-type: none"> • Ellis van Creveld sendromu • Holt-Oram sendromu • Marfan sendromu • Noonan sendromu • Tuberoskleroz • 22q11.2 delesyon sendromu (DiGeorge sendromu/Velokardiyofasiyal sendrom) • Hipertrofik kardiyomiyopati
KKH: Konjenital kalp hastalığı

Fetal kalp hastalıklarının tanı ve tedavisi ile ilgili Amerikan Kalp Derneği'nin 2014 yılında yayınladığı raporunda KKH yönünden riskli fetüsler yeniden tanımlanmıştır. Bu rapora göre fetal ekokardiyografi endikasyonları KKH olma riski %2'nin üzerinde olanlar yüksek riskli fetüsler, %1-2 riski olanlar düşük riskli fetüsler olarak iki gruba ayrılmıştır. KKH riski %1 veya altında olan fetüsler ise endikasyonu olmayan grup olarak tanımlanmıştır [65] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Amerikan Kalp Derneği (AHA) Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

1.Yüksek risk profilli endikasyonlar (tahmini risk %2'nin üzerinde)
Maternal diabetes mellitus (pregestasyonel)
İlk trimesterde tanı konmuş diabetes mellitus
Kontrol altında olmayan maternal fenilketonüri
Maternal otoantikolar (SSA/SSB+ otoantikör pozitif Lupus ve Sjögren sendromu) <ul style="list-style-type: none"> • Maternal hipotiroidizm veya maternal vitamin D eksikliğinde risk artmaktadır. • Önceki gebeliklerinde komplet kalp bloğu veya neonatal lupus tanısı olan çocuğu olması riski arttırmaktadır.
Maternal ilaç kullanımı <ul style="list-style-type: none"> • ACE inhibitörleri • Retinoik asit • NSAİİ (3. trimesterde kullanılan)
Maternal rubella enfeksiyonu (ilk trimester)
Fetal miyokardit şüphesine neden olan maternal enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> • Parvovirüs • Koksakivirüs • Adenovirüs • Sitomegalovirüs
Yardımcı üreme teknikleri <ul style="list-style-type: none"> • <i>In vitro</i> fertilizasyon • İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

Fetüsün birinci derece akrabalarında KKH (anne, baba, kardeş)
Fetüsün birinci veya ikinci derece akrabalarında KKH ile ilişkili Mendelyan kalıtımı olan bozukluk, hastalık veya sendrom olması
Obstetrik ultrasonografide fetal kalp anomalisi şüphesi
Obstetrik ultrasonografide fetal kalp dışı anomali şüphesi
Bilinen veya şüphelenilen fetal kromozomal anomali
Fetal disritmi
Artmış fetal ense kalınlığı ölçümü >95% (≥ 3 mm)
Monokoryonik ikiz gebelik (ikizden ikize transfüzyon sendromu olması durumunda risk daha da artmaktadır)
Fetal hidrops veya hidrops olmadan efüzyon olması (izole perikardiyal veya plevral efüzyon, asit)
2. Düşük risk profilli endikasyonlar (tahmini risk %1-2)
Maternal ilaç kullanımı <ul style="list-style-type: none"> • Antiepileptikler • Lityum • A vitamini • SSRI (Sadece paroksetin) • NSAİİ (1. ve 2. trimesterde kullanılan)
Fetüsün ikinci derece akrabalarında KKH
Fetüsün umbilikal kord veya plasenta anomalileri
Fetüsün batın içi venöz anomalileri
3. Endikasyon kabul edilmeyenler ($\leq 1\%$ risk)
HbA1c %6'nın altında olan maternal gestasyonel diabetes mellitus
Maternal ilaç kullanımı <ul style="list-style-type: none"> • SSRI (paroksetin dışındakiler) • K vitamini antagonistleri (kumadin)
Maternal enfeksiyonlar (serokonversiyonlu Rubella enfeksiyonu haricindekiler)
Fetüsün birinci veya ikinci dereceden uzak akrabalarında KKH
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, KKH: Konjenital kalp hastalığı, NSAİİ: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

2.6. GENETİK TANI TESTLERİ

Genetik hastalığı bulunan çoğu hasta spesifik bir tanı alamayabilir. Tanı eksikliği hastalar ve aileleri için; olası tedavilerin kararlaştırılmasında, sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin belirlenmesinde, danışmanlık sağlanmasında ve prognozun değerlendirilmesinde yetersiz kalınması gibi oldukça önemli olumsuz sonuçlara yol açabilir [273].

Hastalığının genetik olduğu düşünülen hastaların değerlendirilmesinde standart yaklaşım spesifik fenotipik ya da radyografik özelliklerin tanımlanmasını, metabolik analizlerinin yapılmasını, biyopsi bulgularının belgelenmesini ve karyotipleme, aCGH, tek gen analizi veya gen panel testleri gibi genetik testlerden uygun olanların seçilerek uygulanmasını gerektirir [273]. Hem nadir hem de yaygın genetik bozuklukların tanısı için genetik testlerin kullanımı giderek artmaktadır. Genetik testler pediatride, çocuğun tıbbi sorunlarının altında yatan etiyolojiye ilişkin belirsizliği gidermek, daha iyi genetik danışmanlık vermek ve mümkünse spesifik bir tedavi vermek için bir temel sağlamaktadır [274, 275]. Ayrıca bir genetik sendromik durumun erken tanınması; gelişme geriliği ya da zihinsel yetersizlik riski taşıyan hastalarda uygun tedavi ve nörogelişimsel desteklerin, proaktif tıbbi planlamayla bulguların en uygun koşullara getirilmesine olanak sağlayarak da hastaya yararlı olmaktadır [276].

Özellikle görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ve teknolojik olanakların sağladığı yeni genetik testler ile genetik sendromların ve konjenital malformasyonların doğum sonrası tanısında yıllar içinde ilerleme kaydedilmiştir [269].

Amerikan Kalp Derneği (AHA), KKH saptanması durumunda olası diğer organ sistemlerindeki etkilenmelerin, klinik bulguların, prognostik bilgilerin, ailelerdeki genetik yatkınlık riskinin ve uygun olduğunda diğer aile bireylerinin genetik testlerinin değerlendirilmesini de içeren genetik test takibinin nedenlerini aktarmıştır [6, 106]. Genetik test pozitifliği bireyin hastalığının genetik etiyolojisini doğrulamada kullanılabilen iken, genetik test negatifliği genetik nedeni dışlamamasına rağmen risk sınıflamasına olanak sağlayarak nüks riskini ve genetik sendromik hastalıklar ile ilişkili tıbbi komplikasyonların riskini görece azaltmaktadır

[62]. Genetik testlerin genel başarısı %18-36 arasındadır. Genetik test yönteminin, kardiyak malformasyonların ve ekstrakardiyak malformasyonların genetik test başarısını etkilediği belirtilmiştir [277-279].

Genetik testler, kromozomal (sitogenetik) analizi veya DNA bazlı testler kullanılarak genetik materyalin analiz edilmesini içermektedir [280].

2.6.1. Sitogenetik Testler

Klinik sitogenetik testlerle kromozomların sayısal ve yapısal özellikleri ile anormallikleri incelenmektedir. Klasik sitogenetik yöntemlerle yaklaşık 5 Mb ve daha büyük anormallikleri saptamak mümkündür [281].

Kromozom analizi 23 çift kromozomun yapısal ve sayısal olarak mikroskop altında incelenmesidir. Bireylerden elde edilen çekirdekli, canlı, bölünebilir özellikteki hücreler uygun kültür ortamında çoğaltılmaktadır [282]. Sitogenetik çalışmalar genellikle elde etmesi kolay olması nedeniyle periferik kan lenfositleri ile yapılır, ancak deri biyopsisinden elde edilen fibroblastlar da kullanılabilir [281]. Kemik iliği sitogenetik çalışmaları, özellikle lösemili hastalarda tümör sürveyansında önemli bir role sahiptir [283]. Prenatal tanıda plasentadan alınan koryon villüs dokusundan, amniyon sıvısından elde edilen amniyositlerden, fetal kandan veya preimplantasyon genetik tanı sırasında elde edilen blastomer hücrelerinden sitogenetik analiz için yararlanılmaktadır [284]. Bireylerden alınıp hücre kültür ortamında çoğaltılan bu hücrelerin mitoz bölünme sırasında metafaz aşamasında bölünmeleri durdurulur. Daha sonra hipotonik solüsyonla şişirilerek patlatılan hücrelerden serbest metafaz yaymaları hazırlanır. Sonrasında kromozomlar boyanıp mikroskop altında büyütülerek görüntülenir. En sık kullanılan boyama yöntemi Giemsa ile yapılan G bantlama tekniğidir, ancak başka bantlama yöntemleri de vardır.

Kromozomal anormalliklerinin standart değerlendirmesi için uluslararası ortamda okunurluğu olan bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Kromozomlar büyüklük farkları, sentromerin yerleşimi ve bant paternleri ile ayırt edilip sıralanmakta [285], boyama sonrası açık ve koyu bantlar halinde boyanan ökromatin ve heterokromatin bölgeleri sentromerden telomerlere doğru numaralandırılmaktadır

[281]. Yapısal ve sayısal kromozomal anomalileri saptamada altın standart tanı yöntemi olarak 400-550 bant çözünürlükte G-bantlama yöntemi kullanılmaktadır. Bu düzeydeki bir çözünürlük ile en az 5 Mb büyüklüğündeki delesyon, duplikasyon, translokasyon ve inversiyonlar gibi değişiklikler saptanabilmektedir [281, 283].

Kromozom anomalileri canlı doğumların yaklaşık %1-2'sinde, ölü doğumların %5'inde ve gebeliğin ilk üç ayındaki erken fetal kayıpların %50'sinde görülmektedir [283]. Kromozom analizi, bazı özellikli durumlar için rutin bir tanı prosedürü olarak kullanılmaktadır. Erken dönem büyüme ve gelişme geriliği, çoklu malformasyonlar ve dismorfik bulguların varlığı, fetal ölüm ve açıklanamayan yenidoğan ölümleri, fertilitate problemleri, birinci derece akrabalarda kuşkulu veya bilinen kromozomal ya da genomik anormallik öyküsü, neoplazi, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi durumlarda kromozom analizi endikasyonu bulunmaktadır [281]. İleri yaş (35 yaş ve üstü) gebeliklerde ve fetal kromozomal anormallik riski saptanan gebeliklerde fetal kromozom analizi rutin olarak önerilmektedir [281]. Kromozom anomalileri zihinsel yetersizliği olan bireyler arasında daha yaygındır. En sık olarak trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13 ve Turner sendromu gibi kromozom anomalilerini saptamada kullanılmaktadır [281-283].

2.6.2. Moleküler Sitogenetik Testler

2.6.2.1. Floresan *in situ* Hibridizasyon (FISH)

Geleneksel sitogenetik teknikler ile 5 Mb'den küçük olan delesyonlar veya duplikasyonlar saptanamazlar. FISH yöntemi kromozom analizi ile gösterilemeyen kilobaz düzeyindeki spesifik DNA segmentlerinin delesyonları, duplikasyonları veya yeniden düzenlenmesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Gene veya bölgeye özgü DNA problemleri ile gerçekleştirilir [283]. İnterfaz ve metafaz aşamasındaki hücrelerin kromozomlarındaki submikroskopik anormalliklerin floresan sinyalle saptanmasını sağlayan güvenilir ve hızlı bir teknolojidir.

FISH analizi ile genetik tanının mümkün olabilmesi için, kritik bölge olarak adlandırılan hastalıktan sorumlu tek bir gen ya da gen grubunun bilinmesi gerekir [286]. Bu klinik olarak üzerinde durulan kromozom bölgesine özgü floresan işaretli spesifik DNA dizileri prob olarak kullanılmaktadır [281]. Çift zincirli DNA'nın

denatürasyonunun ardından uygun ortamda, fluoresan sinyal taşıyan bu problemlerin ilgili bölgeye hibridizasyonu sağlanır. Fluoresan mikroskobu altında sinyaller incelenir. Bu şekilde yapılan prob spesifik FISH dışında, benzer yöntemsel ilkeye dayanan *multicolor* FISH, *multicolor spectral karyotyping*, multipleks FISH gibi farklı teknikler de bulunmaktadır. Bu yöntemler daha çok tümör sitolojisinde kullanılmaktadır [287].

FISH yönteminde belirli bir DNA dizisinin varlığına veya yokluğuna, bu dizinin kopya sayısına ve kromozomal lokalizasyonuna, ilgili kromozomun sayısına ve yapısal organizasyonuna, ancak hep önceden belirli bir kromozomal bölgeye bakılmaktadır. Mikrodelesyonların ve mikroduplikasyonların yanında translokasyonlar ve insersiyonlar da saptanabilir. Önceden belirlenen ve genellikle bir ya da iki bölgenin incelenmesi amacıyla tasarlandığı için, tüm kromozomal bölgelerin incelenmesine olanak veren bir tarama yöntemi olarak kullanılamaz. G-bantlamadan daha yüksek çözünürlüğe sahip ve daha spesifik olsa da tüm kromozomal segmentlerin analizi için yeterli olmamaktadır. Klinik olarak kuşku duyulan bölgenin araştırılması nedeni ile kullanımı sınırlıdır [282, 283]. Yapısal ve sayısal kromozom anomalileri, kanser genetiği, insan genom haritalanmasında prenatal ve postnatal dönemde kullanılabilen bir yöntem olarak kliniğin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir [287]. Sık görülen ve fenotipik olarak kolay tanınabilen 22q11.2 delesyon sendromunu saptamada kullanışlı bir testtir [141]. Mikrodizin CGH tetkiki sonrası submikroskopik (<1-10 Mb) anormalliklerin FISH yöntemi ile ileri analizi yapılarak teyit edilmesi önerilmektedir [288].

2.6.3. Moleküler Testler

2.6.3.1. Mikrodizin veya SNP Temelli Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH)

Temeli FISH'e dayanan CGH yöntemi konvansiyonel sitogenetik yöntemler olan karyotip ve FISH analizleri ile saptanamayacak kadar küçük ve submikroskopik genomik değişikliklerin analizine olanak sağlamaktadır. CGH yöntemi konvansiyonel ve mikrodizin temelli (aCGH) olabilir. Karyotip analizindeki gibi hazırlanan metafaz yaymaları üzerine uygulanan konvansiyonel CGH yöntemi solid

tümör hücreleri için kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yöntemin düşük çözünürlüğü, kolay kontamine olabilmesi ve çalışma güçlükleri nedeni ile kullanımını giderek azalmıştır. Mikrodizin CGH yöntemi konvensiyonel CGH'deki mikroskoba bağımlılık ve metafaz kromozomu elde edilmesi gerekliliğini ortadan kaldırarak genomun çok yüksek çözünürlükte değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca yeterli kalitede DNA veren herhangi bir örnek kullanılabilir [289]. aCGH, genomdaki birkaç kilobazın kopya sayısı değişikliğini gösterebilmektedir. Hasta DNA'sını kontrol DNA ile karşılaştırarak aradaki farklılıkları belirlemeye dayalı olan moleküler tabanlı tekniklerin tümünü ifade eder [283, 289]. Klinikte hastalıkla en sık ilişkilendirilmiş genomik segmentlerin incelendiği aCGH yöntemlerine sıklıkla kromozomal mikrodizin analizi adı verilmektedir.

aCGH çok sayıda belirli DNA dizisinden oluşturulan bir taban üzerine, farklı floresan renklerle işaretlenmiş hasta DNA'sının ve kontrol DNA'sının birlikte hibridize edilmesi ve oluşan sinyal renginin değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır [283]. İlk aşamada hasta DNA'sı bakteriyel restriksiyon enzimleri ile kesilerek küçük parçalara ayrılmaktadır. Sonra hastanın DNA'sı bir floresan boyayla (yeşil florofor) ve normal bir referans DNA farklı floresan (kırmızı florofor) boyayla işaretlemekte ve birlikte çip yüzeyi üzerine yüklenmektedir [282, 283]. Mikrodizin çipi cam bir yüzey üzerine sabitlenmiş; hasta ve kontrol DNA örnekleri ile bağlanacak binlerce tamamlayıcı kısa DNA dizisi içermektedir. Hibridizasyon gerçekleşen bölgelerde iki ayrı renkteki floresan boya sinyalleri birbiriyle karşılaştırılmakta ve kopya kazanımı veya kayıpları saptanmaktadır [281]. Çip üzerinden iki farklı renkten gelen sinyallerin karşılaştırması yapıldığında, hasta DNA'sından gelen sinyalin fazlalığı olduğunda duplikasyon, zayıflığı olduğunda ise delesyon olarak okunur. Çip üzerindeki problemlerin okunması otomatik tarayıcı sistem tarafından yapıldığı için çözünürlük düzeyi daha yüksektir. Mikrodizin ile elde edilen ham verilerin objektif biyoistatistiksel algoritmalar kullanılarak yorumlanması ve standardize olması ile daha objektif sonuçlar elde edilmektedir [289].

Tamamlayıcı kısa DNA dizileri özellikle sık görülen kopya sayısı değişikliklerini (*copy number variation*, CNV) kapsayacak şekilde geliştirildiğinden daha yüksek çözünürlük sağlamaktadır. Teknik olarak yöntemin çözünürlüğü prob

sayısına, prob çeşitliliğine ve problemlerin genom üzerindeki dağılımlarına göre değişkenlik göstermektedir [282]. aCGH; gelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu gibi gelişimsel bozukluklar ve/veya multipl konjenital anomalilerin etiyolojisini tanımlayabilen kullanışlı bir yöntemdir [281]. aCGH yöntemi segmental anöploidileri (anözomi), tanımlanmış mikrolelesyon veya mikroduplikasyon sendromlarını ve daha önce tanımlanmadığı için klinikte kuşku duyulması olanaklı olmayan kopya sayısı değişikliklerini saptamaktadır [289]. Prenatal dönemde kuşku durumlarda kopya sayısı değişikliklerini saptamak için kromozomal mikrodizin analizi kullanımı son zamanlarda giderek artmaktadır. Konjenital malformasyonları olan fetüslerde genetik anomalileri tespit etmek için altın standart olarak kabul edilmektedir [290]. KKH'lerde %6,6 ila %25 arasında CNV aCGH ile tespit edebilir [291-293]. Bununla birlikte, mikrodizin yönteminin iki önemli sınırlaması vardır. İlk olarak, DNA dizilerinin sadece göreceli kopya sayısını ölçer, ancak bunların kromozomal lokalizasyonlarına dair bilgi sağlamaz, genomdaki normal konumundan/konumlarından yer değiştirmiş veya yeniden düzenlenmiş olup olmadıklarını göstermez ve insersiyon ile duplikasyon gibi durumların kromozomal mekanizmaları hakkında bilgi vermez [281, 289]. Bu nedenle, kuşku kromozom veya genom anormalliklerinin karyotipleme veya FISH ile doğrulanması, bir anormalliğin özelliğini ve dolayısıyla bireysel veya diğer aile üyeleri için tekrarlama riskini belirlemek için önemlidir. İkinci olarak da klinik olarak anlamı henüz belirsiz değişiklikler patojenitenin değerlendirilmesinde tanısal zorluğa neden olmaktadır [281]. Ayrıca aCGH yönteminin kısıtlılıkları arasında perisentromerik ile telomerik bölgelerde okuma hassasiyetinin düşük olması ve analizdeki veya uygulamadaki teknik güçlükler yer almaktadır [294]. Örneğin, aCGH dengeli resiprokal translokasyonları, poliploidileri [282] ve mozaisizm durumunda dengesiz yapısal anormallikleri saptayamayabilir. Herhangi bir lokusta değişiklik olmaması da o bölgedeki mutasyonu dışlamamaktadır [289].

Mikrodizin temelli yapılabildiği gibi SNP temelli karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemleri de vardır.

2.6.3.2. Sanger Dizileme/Sekanslama

DNA birincil yapılarının saptanmasında ve nükleotid baz diziliminin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde hedeflenen bölgeyi amplifiye ederek DNA dizisini belirlemek amacıyla yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sırasında, ortamda bulunan normal nükleotidlerin (dNTP) yanında zincir sonlandırıcı özelliği olan floresan işaretli dideoksi nükleotidler (ddNTP) substrat olarak kullanılmakta olup aralarında bir yarışma olmaktadır. Reaksiyon sonunda çeşitli uzunlukta sonlanmış DNA dizileri elde edilir. Bu diziler daha sonra otomatik dizi analizi cihazlarında kapiller elektroforezde yürütülür, lazer ışığı altında optik sensör tarafından okunur ve okunan ham bilgiler bilgisayar programına aktarılarak grafiksel kayıtlar elde edilir. Daha sonra bu grafiksel kayıtlar referans dizi ile karşılaştırılarak okunur ve mutasyon olup olmadığı saptanır. Mendel kalıtımına uyan tek gen hastalıklarının tanısında ilk basamak test olarak ilgili genin ekzonlarının PCR ile çoğaltılması sonrası Sanger dizileme yöntemi kullanılmaktadır [282, 295]. Bir ya da daha fazla genin doğrudan sekanslamasındaki temel önem, aday gen için yüksek hassasiyet ve duyarlılık ile klinik bulguların birleştirilerek analiz edilme imkânı ve tanıya ulaşılma hızıdır. Nokta mutasyonların ve küçük varyantların tespiti için, iki yönlü Sanger sekanslama, geçtiğimiz yıllarda klinik genetik testlerde 'altın standart' olarak kabul edilmiştir [296]. Ancak Sanger sekanslamada kromozomlardaki çoğu yapısal değişiklik tespit edilemez, bu nedenle birçok genetik hastalığın teşhisi için tek başına yeterli değildir [296].

2.6.3.3. Tüm Ekzom Dizileme/Sekanslama (*Whole Exome Sequencing, WES*)

DNA, transkripsiyon ve translasyon sonucu proteine dönüşen “kodlayan” ve “kodlamayan” bölgelerden oluşmaktadır. Ekzon kelimesi “ifade olan bölge” kelimelerinin İngilizce karşılıklarından (EXpressed regiON) oluşturulmuştur. Ekzom ise genomda bulunan ve protein kodlayan tüm dizileri yani tüm ekzonları kapsayan bir terimdir.

İnsan genomu yaklaşık 3,2 milyar bazdan meydana gelmektedir ve ekzom ise tüm genomun yaklaşık %1,9'unu oluşturmaktadır [277, 297]. Klinik ekzom

sekanslaması, mevcut teknolojiyi kullanarak bilinen genlerin %80'inden fazlasını ve insan hastalıkları ile ilişkili genlerin %90'ından fazlasını sekanslamaktadır [297]. Tüm ekzom sekanslama yöntemi, sık veya nadir olmasına bakmaksızın ekzomdaki her bazın tanımlanmasını sağlamaktadır. Mendel kalıtımına uyduğu düşünülen hastalıklara yol açan değişikliklerin %80'inin ekzom içerisinde yer aldığı tahmin edilmektedir [282]. Fenotipik veya genotipik heterojenliği olan hastalıklara veya ortak semptomları olan hastalık grupları içinden özgül birine tanı koymak zor olabilir. Bunun dışında klinik ayırıcı tanı testleri uzun sürebilir ve masraflı olabilir [298]. Bu nedenle tüm ekzom analizi ayırıcı tanının zor ve karmaşık olduğu hastalık gruplarının ya da nadir görülen ve klinik olarak tanınmayan hastalıkların etiyojisini aydınlatmak için seçilmesi gereken en önemli klinik genetik testlerden birisidir [296, 299, 300]. Özellikle otozomal resesif geçişli nadir hastalıklardan, akraba evliliğinin ülkemizde sık olması nedeniyle ortaya çıkanlar için tanı imkânını artırmış, ailedeki diğer taşıyıcıların belirlenmesini ve prenatal tanıyı olanaklı kılmıştır [301].

Yöntem temel olarak hedef bölgelerin seçimi ve sekanslanması olmak üzere iki basamak içermektedir. Hedef bölgelerin seçiminde çok sayıda aynı kalıp DNA'lar rastgele olarak farklı bölgelerden parçalara ayrılmaktadır. Bu nedenle tek bir bazı farklı lokalizasyonlarda içeren çok sayıda farklı DNA segmenti oluşmaktadır. DNA segmentleri ekzonlara ait tamamlayıcı diziler ile hibridize olmaktadır. Yöntemin temeli baz eşleşmesi yani hibridizasyona dayanmaktadır. Tamamlayıcı dizilerin uçlarına eklenen adaptörler ile sadece ekzonlara ait diziler seçilir. Her bir parçanın dizilenmesi tamamlanarak, milyonlarca kısa okuma dizileri elde edilmektedir. Sekanslama aşamasında DNA parçacıklarında bulunan herhangi bir bazın farklı DNA segmentleri tarafından kapsanma sayısı yani kaç kere okunduğu (sekanslandığı) saptanmaktadır. Bu DNA segmentleri insan genomu referans dizisine göre ait oldukları yerlerle eşleştirilerek referans dizi ile benzerlikleri ve değişiklikleri çeşitli bilgisayar programları ve biyoinformatik yazılımlarla gösterilmektedir [282]. Bazı filtreler; varyantlar ile insan popülasyonlarında bulunan varyantların daha önceden belirlenmiş ya da öne sürülen özelliklerini içeren, popülasyon frekans bilgilerini (ExAC vb.) ya da insan hastalıkları ile ilişkili kanıtlanmış verileri kapsayan (CLINVAR vb.) veritabanlarını karşılaştırmaktadır [297].

Ekzom sekanslaması, Mendel hastalıklarından sorumlu tek nükleotid

varyantları ile 8-10 nükleotide kadar olan insersiyonların ve delesyonların saptanmasında kullanılan en başarılı yöntemdir [282, 302].

Tüm ekzom sekanslama genomun eksprese edilen bölgelerinde tek nükleotid varyantlarını değerlendirmek için yapılırsa da birçok sınırlaması vardır [303]. Yetersiz okuma sayısına bağlı olarak tek alleldeki delesyonları, ayrıca trinükleotid tekrar sayısına bağlı hastalıkları (Frajil X sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington hastalığı gibi), kopya sayısı değişikliklerini, anöploidileri (örn. trizomi 21), poliploidileri (örn. triploidi, tetraploidi), translokasyonları, düşük dereceli mozaisizmi ve kodlanamayan bölgedeki varyantları saptayamamaktadır [303]. Tüm ekzom olarak adlandırılmasına karşın genomun yapısı nedeniyle bazı bölgelere ait diziler veri analizi için yeterli olmamaktadır ve tüm ekzom kapsamayabilmektedir [282]. Bulunan tüm sonuçları doğrulamak için Sanger sekanslaması önerilir [303].

2.7. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINA EŞLİK EDEN ANOMALİLER

Fetüste bir KKH tespit edildiğinde ilişkili anomaliler için kapsamlı tarama önerilmektedir. Çünkü prenatal ve postnatal dönemde saptanan konjenital kalp defektleri sıklıkla kromozomal anomaliler, genetik sendromlar ve ekstrakardiyak anomalilerle ilişkilidir [269, 304, 305].

KKH olan yenidoğanlarda bildirilen genetik sendromlar ve eşlik eden ekstrakardiyak anomalilerin insidansı %11,6 ila %56 arasındadır [6, 49, 304, 306-310]. KKH olan çocuklarda diğer sistem anomalilerine toplumda görülenlerden daha sık rastlanmaktadır [242]. Calzolari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1549 KKH olan hastanın 179'unda majör ekstrakardiyak anomali tespit edilmiştir ve bu malformasyonlar genitoüriner sistem (%22,9), kas-iskelet sistemi (%25,3) ve gastrointestinal sistem (%11,5) anomalileridir. Bunlar arasında en sık eşlik ettiği görülen genitoüriner lezyonlar hipospadias (%13) ve hidronefrozdur (%26). Özofagus atrezisi (%17) ise en sık görülen gastrointestinal lezyondur. [311]. Genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ile kas iskelet sistemi anomalileri yanında sinir sistemi, diyafragma, trakea ve özofagus anomalileri ve daha birçok minör anomaliler KKH ile birlikte sıklıkla bulunmaktadır [242].

Aydın ve arkadaşları tarafından tek merkezde yapılan on yıllık verileri kapsayan bir çalışmada; ekstrakardiyak malformasyon prevalansı %22,9 olup en sık görülen ekstrakardiyak malformasyon olan tek umbilikal arter %31,8 oranında görülürken, situs inversus %13,6 ve özofagus atrezisi %13,6 olarak saptanmıştır [312].

Egbe ve arkadaşlarının yaptığı genetik sendromlar ile KKH arasındaki ilişkiyi ve prevalansı tanımlayan kapsamlı bir çalışmada, sendromik olmayan konjenital anomali prevalansı %11,4 iken genetik sendrom prevalansı %2,2 olarak saptanmıştır [313]. Laringotrakeal anomalilerin VSD, endokardiyal yastık defekti, ÇÇRV/TOF ve pulmoner atrezi ile, hipospadias/epispadiasın VSD ve pulmoner stenoz ile, renal displazinin ÇÇRV/TOF ve pulmoner stenoz ile, heterotaksi/situs inversus, endokardiyal yastık defekti, trunkus arteriyozus ve ÇÇRV/TOF ile ilişkili olduğu görülmektedir [313].

Patel ve arkadaşlarının yaptığı 112 merkezli 15 bin 376 yenidoğan ve bebek hastayı içeren bir kohortta en sık görülen kardiyak malformasyon AoK olarak saptanmıştır. Genetik anomaliler ve sendromları olan 2894 hastanın 627'sinde kalp dışı malformasyonlar tespit edilerek en sık görülen KKH tipinin de tek ventriküllü hipoplastik olmayan sol kalp sendromu olduğu görülmüştür [309]. AVSD saptanan 357 hastanın 212'sinde (%59,4) kalp dışı konjenital anomaliler, genetik anomaliler ve sendromlar mevcuttur, bu yüzden AVSD bulunan hastalarda ek anomaliler daha sıklıkla görülmektedir. AVSD'yi sırasıyla *interrupted* aortik ark %43,7, trunkus arteriyozus %36,8 ve TOF %30,2 takip etmektedir. En yüksek ekstrakardiyak malformasyon insidansı septal defektlerde görülürken, BAT ise en düşük ekstrakardiyak malformasyon insidansı ile ilişkili bulunmuştur [309]. KKH görülen 15 bin 367 hastada en sık eşlik eden kalp dışı anomali ise sırasıyla 220 hastada intestinal rotasyon anomalileri (%1,4), 117 hastada anal atrezi (%0,8) ve 84 hastada trakeoözofajial fistül (%0,5) olarak bulunmuştur [309]. KKH bulunan 15 bin 376 hastada en sık tanımlanan genetik sendromlar sırasıyla 597 hastada heterotaksi sendromu (%3,9), 550 hastada 22q11 delesyonu (%3,6), 318 hastada trizomi 21 (%2,1) ve 189 hastada Turner sendromu (%1,2) olarak bildirilmiştir [309]. Tüm bunlara dayanarak ekstrakardiyak malformasyonlar ve genetik sendromlar ile KKH arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir [309, 313].

Bir KKH ile başka bir anomali arasında ilişki olması, doğum öncesi danışmanlığı daha karmaşık hale getirir ve gebeliğin devamına ilişkin ebeveyn kararını etkileyebilir [305]. Bu ekstrakardiyak anomaliler ve genetik sendromlar, KKH olan bebeğin prognozu ve genel yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [304]. Morbidite ile mortaliteyi arttırabilir ve gerekli olabilecek kardiyak operasyonu riskli bir duruma getirebilir veya operasyonun zamanlamasını etkileyebilir [314]. Perioperatif bakım ve iyileşme sürecinin uzaması ile ilişkili olabilir [315]. Bu nedenle, ekstrakardiyak anomalilerin KKH'ye eşlik etme sıklığını ve tiplerini saptamak ayrıca bunların KKH olan çocukları tedavi etmek için terapötik stratejileri nasıl etkileyebilecekleri hakkında veri sağlamak çok önemlidir [314].

2.8. KONJENİTAL KALP HASTALIĞI BULUNAN HASTALARIN KLİNİK YÖNETİMİ

KKH'nin prenatal tanısı ve alt grup sınıflandırması; prenatal dönem yönetimi, gebeliğin sonlandırılması için öneriler, hastanın doğum sonrası bakımı, tedavi ve takibi için pediatrik kardiyoloji ile kardiyovasküler cerrahi merkezlerine erken sevk edilme gereksinimi dâhil olmak üzere klinik açıdan önem arz etmektedir [52, 316]. KKH saptandığında da altta yatan etiyojinin aydınlatılması prenatal ve postnatal dönemlerde hastanın takibi, başarılı tedavisi ve etkin hastalık yönetimi için gereken önemli bir bilgidir.

Bir hastada konjenital kardiyak anomali saptandığında bu anomalinin anlamını açıklayabilmek için birçok ek bilgiye gereksinim duyulmaktadır. Çocuk hekimi tarafından kapsamlı ve ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulamasını içeren detaylı bir hasta öyküsü ile başlayıp kapsamlı fizik muayene ile devam etmektedir. Özgeçmişte prenatal, natal ve postnatal dönem öykü bilgileri değerlendirilmelidir. Prenatal öykü gebeliğin seyrini ve süresini, annenin yaşını ve kronik hastalıklarını (diabetes mellitus, fenilketonüri gibi), gebelikte geçirdiği hastalıkları ve uygulanan tedavileri, gebelikte karşılaştığı enfeksiyöz ajanları, kullandığı ilaçları, alkol kullanımını ve prenatal tarama için yapılan tetkiklerin değerlendirilmesini kapsamalıdır. Natal öykü doğum biçimini, doğum ölçülerini ve doğumdan hemen sonra eğer varsa yapılan

müdahaleleri içermelidir. Postnatal dönemin öyküsünde tarama programına dâhil olup olmadığı, gelişim basamakları, geçirdiği hastalıkları, bilinen kronik hastalıkları, kullandığı ilaçları ve geçirdiği cerrahi girişimleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Soygeçmiş öyküsünde annenin, babanın ve kardeşlerinin sağlık bilgileri ile anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Akrabalarda benzer veya önemli bütün hastalıkların sorgulandığı en az üç kuşağı içeren ayrıntılı bir aile ağacı çizilmelidir [301, 317].

Fizik muayenede tüm sistemlerin muayenesi ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Bu muayene mutlaka dismorfik muayeneyi de kapsamalıdır. Ayrıca hastanın antropometrik ölçümleri alınmalı ve değerlendirilmelidir. Hastanın büyüme ve zihinsel değerlendirmesi yapılmalıdır [301].

Kardiyak defektin tek başına olması veya eşlik eden anomali ve disfonksiyonların birlikte olması genetik etiyojolojiyi belirlemeye yardımcı olmaktadır. Kardiyak anomaliye eşlik ettiği bilinen başka anomali veya disfonksiyon olmadığında, gerekli görülen hastalarda, kalp dışı anomalilerin ve disfonksiyonların olup olmadığı hasta öyküsü ve fizik muayene sonrasında daha ayrıntılı araştırılmalıdır. Bu bilgiler doğrultusunda; işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi, abdominal ve santral sinir sistemi görüntüleme yöntemleri, tiroid fonksiyon testleri, serum kalsiyum düzeyi ve gelişimsel tarama testi gibi tetkikler yapılabilmektedir. Tüm bu değerlendirme sonuçlarına göre genetik hastalıklardan şüphelenildiğinde kromozom analizi, FISH tekniği, mikrodizin analizi, sekanslama yöntemi, gen panelleri veya tüm ekzom sekanslama gibi tanı testlerinden yararlanılmaktadır [49,50].

Bu çalışmada prenatal dönemde kardiyak defekt saptanan hastalar arasından postnatal dönemde ekokardiyografi ile konjenital kalp hastalığı doğrulananların, genetik etiyojilerinin belirlenmesi amacıyla değerlendirilmesi planlanmıştır. Prenatal dönemde kardiyak anomali saptandığında, prenatal veya postnatal dönemde yapılmış ve yukarıda anlatılan algoritma uyarınca elde edilmiş olan bilgilerin toplanarak gözden geçirilmesi, KKH'ye eşlik eden anomali ve disfonksiyonların dökümünün yapılması, altta yatan çevresel ve genetik etiyojinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma Temmuz 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Prenatal dönemde saptanan fetal kardiyak anomalisi olan ve postnatal dönemde doğrulanmış konjenital kalp hastalıkları olan hastaların genetik etiyolojik dağılımının incelenmesi amaçlanan ulusal tek merkezli prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Bu çalışmaya Ağustos 2016 ile Mart 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğinde yapılan fetal ekokardiyografide veya Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde yapılan ayrıntılı USG'de fetal kardiyak anomali saptanmış olması nedeniyle Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine genetik etiyoloji araştırılması için başvuran çocuk hastalar ve genetik danışmanlık için başvuran gebeler arasından araştırmaya katılmayı kabul edenler dâhil edilmişlerdir. Çalışmanın popülasyonu 268 hastadan oluşmaktadır. Bu 268 çalışma hastası prenatal dönemde kardiyak anomali saptanan 248 çocuk olguyu ve kardiyak anomali saptanan fetüsü olan 20 gebeyi kapsamaktadır. İntrauterin eksitus ve terminasyon olan fetüsler, gebeler üzerinden değerlendirilerek çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine ait hasta kayıtları üzerinden değerlendirilmiştir.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için 23 Haziran 2020 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Karar No: 2020/12-71 Proje No: GO 20/575 Tarih: 23.06.2020).

3.3. ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı polikliniğinde fetal ekokardiyografi veya Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde ayrıntılı USG ile kardiyak anomali saptanan çocuklar ve kardiyak anomalili fetüsü olan gebeler, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik başvurularında değerlendirilmiştir. Çocuk hastaların ebeveynlerine, gebelerin kendilerine çalışma hakkında bilgilendirici formlar verilmiş ve aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dâhil edilmişlerdir. Aileleri çalışmaya katılmayı kabul etmeyen çocuk hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen gebeler çalışma dışında bırakılmışlardır.

3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Onamları alınan hastaların demografik bilgileri (cinsiyet, başvuru anındaki yaşı), özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini içeren kapsamlı öyküsü alınmıştır. Özgeçmiş bilgileri; prenatal dönemin öyküsünü (gebeliğin seyri ve süresi, annenin kronik hastalıkları, gebelikte geçirdiği hastalıkları ve uygulanan tedavileri, gebelikte karşılaştığı enfeksiyöz ajanları, kullandığı ilaçları, sigara, alkol ve madde kullanımını, prenatal tarama için yapılan fetal tarama testleri [2'li ve 3'lü tarama testleri, noninvazif prenatal tarama testi], fetal ultrasonografi, fetal ekokardiyografi ve fetal karyotip analizi gibi tetkiklerinin değerlendirilmesini); natal dönemin öyküsünü (hastanın doğumdaki gebelik haftasını, doğum vücut ağırlığı, boy ile baş çevresi ölçümlerini ve persentillerini) ve postnatal dönemin öyküsünü (hastanın tarama programına dâhil olup olmadığını, gelişim değerlendirmesini, geçirdiği hastalıklarını, bilinen kronik hastalıklarını, kullandığı ilaçları ve geçirdiği cerrahi girişim bilgilerini) ayrıntılı olarak kapsamaktadır. Ayrıca işitme testi sonucu, göz muayenesi bulguları, abdominal ultrasonografi bulguları, ekokardiyografi bulguları, tiroid fonksiyon testleri, serum kalsiyum düzeyi ile genetik tetkiklerinin (kromozom analizi, FISH analizi, MLPA yöntemi, mikrodizin analizi, Sanger dizileme ve tüm ekzom dizileme) sonuçları varsa değerlendirilmiştir. Soygeçmiş öyküsünde annenin, babanın ve kardeşlerin sağlık bilgileri, anne ile baba arasında akrabalık olup olmadığı sorgulanarak akrabalarda benzer veya önemli bütün genetik hastalıkların ve

KKH'nin sorgulandığı en az üç kuşağı içeren ayrıntılı bir aile ağacı çizilmiştir. Hastalar çocuk genetik hastalıkları uzmanı ile çocuk sağlığı ve hastalıkları araştırma görevlisi tarafından muayene edilmiştir. Güncel vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümü yapılarak persentil değerlerine göre yorumlanmıştır. Bu bilgiler “Hasta Değerlendirme Formu” kullanılarak kaydedilmiştir. Hasta Değerlendirme Formu EK 1’de gösterilmiştir.

KKH olan bebeklerde ek doğum defektleri veya ekstrakardiyak anomaliler yoksa izole KKH olarak tanımlanmıştır. KKH’ye ek olarak ekstrakardiyak anomalisi olan bebekler ise birden fazla konjenital anomaliye sahip olarak tanımlanmıştır. Ekstrakardiyak anomaliler kalp dışı organ sistemlerinden en az birinde bir anormallik olması olarak tanımlanmıştır.

Dismorfik özellikler, tek bir genetik uzmanı tarafından değerlendirilen muayene bulguları olarak değerlendirilmiştir. Kardiyak fenotip değerlendirilmesi ise ekokardiyografi raporları ile yapılmıştır. Polikliniğe başvuran hastaların hastanenin elektronik ortam ve arşiv kayıtları üzerinden önceki kayıtlarına ulaşılarak veya dış merkezde yapılan tetkiklerinin sonuçları görülerek daha önceden yapılan tetkik sonuçlarından da yararlanılmıştır.

1. Demografik bilgiler

- Cinsiyet
- Başvuru anındaki yaş (ay olarak)

2. Gebelik izlemi

- Annenin gebelikte geçirdiği hastalıklar
- Annenin sigara, alkol ve madde kullanımı
- Annenin gebelik sırasındaki enfeksiyon öyküsü (ateşli ve/veya döküntülü hastalık, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü)
- Gebelikte ilaç kullanımı
- Annenin kronik hastalıkları
- Fetal tarama testleri (2’li ve 3’lü tarama testleri, non invaziv prenatal tarama testi)
- Fetal ultrasonografi

- Fetal karyotip analizi (amniyosentez, koryon villus biyopsisi)
 - Fetal ekokardiyografi
3. Doğum öyküsü
 - Doğum gebelik haftası
 - Doğum vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri ile persentilleri (Persentiller doğum haftasına göre Türk çocukları için oluşturulan persentil cetvelleri üzerinden değerlendirilmiştir.)
 4. Hastalık öyküsü
 5. İşitme değerlendirmesi
 6. Göz muayenesi bulguları
 7. Gelişim değerlendirmesi (Denver II Gelişimsel Tarama Testi (GTT))
 8. Abdominal ve santral sinir sistemi görüntüleme bulguları
 9. Ekokardiyografi bulguları
 10. Tiroid fonksiyon testleri
 11. Serum kalsiyum düzeyi
 12. Kardiyak cerrahi ve diğer cerrahi geçirmesi
 13. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü
 14. Genetik analizler
 - Kromozom analizi
 - FISH (fluoresan *in situ* hibridizasyon) analizi
 - MLPA (multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu) yöntemi
 - Mikrodizin analizi
 - Sanger dizileme
 - Tüm ekzom dizileme
 15. Güncel vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri ile persentilleri
 16. Fizik muayene bulguları
 17. Dismorfik bulgular

3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fetal ve postnatal ekokardiyografi sonuçları öncelikle normal ve anormal

kardiyak bulgular olarak değerlendirilmiştir. KKH'yi klinik şiddetine ve yenidoğan dönemindeki girişim ihtiyacına göre [318] sınıflandırmak için Hunter ve ark. ile Wren ve ark.'ninkine benzer modifiye edilmiş bir sınıflandırma sistemi kullanılmıştır (Tablo 3.1). KKH kompleks, önemli (*moderate, significant*) ve minör kardiyak malformasyonlar [319-321] ile diğer anomaliler olarak kategorize edilmiştir. Septal hipertrofi, kitle/rabdomiyom, kalp yetmezliği/kardiyomegali ve konjenital ritm anomalileri diğer kardiyak anomaliler grubunda değerlendirilmiştir. Ayrıca ventriküllerdeki aberan bantlar, hiperekojen odaklar, fizyolojik eser kapak yetmezlikleri ve PFO ise normal ve normalin varyantı olarak değerlendirilmiştir.

Kompleks kardiyak anomaliler; tüm heterotaksi veya atriyal izomerizm vakalarını ve atrezi veya bir kapak ya da odacıkta şiddetli hipoplazi ile karakterize kalbin dört odacık yapısının bozulduğu vakaları içermektedir. Yaşamın ilk günlerinde acil müdahale gerektiren ve bu nedenle üçüncü basamak merkez ihtiyacı olan bu anomaliler; hipoplastik sol kalp sendromu, ventrikül hipoplazileri, fonksiyonel tek ventrikül veya atriyum, çift çıkışlı sağ ventrikül, çift girişli sol ventrikül, trunkus arteriyozus, aort atrezisi, pulmoner atrezi, triküspit atrezisi, mitral atrezi, ağır aort veya pulmoner arter hipoplazisi, büyük arterlerin konjenital düzeltilmiş transpozisyonu, tam AVSD, ağır Ebstein anomalisi (operasyon gerektiren) ve *interrupted* aortik ark gibi anomalileri içermektedir.

Önemli kardiyak anomaliler; kalbin dört kapağının ve dört odacığının mevcut olduğu ancak operasyon veya müdahale gerektiren ya da gerektirebilecek olan kompleks grup dışındaki KKH olan gruptur; Fallot tetralojisi, total veya parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, parsiyel AVSD, ağır aort stenozu, aort koarktasyonu, hafif-orta aort veya pulmoner arter hipoplazisi, basit büyük arter transpozisyonu, hafif-orta Ebstein anomalisi (operasyon gerektirmeyen), 3. derece triküspit veya mitral kapak yetmezliği, geniş VSD (operasyon gerektiren), geniş PDA (operasyon gerektiren) gibi kardiyak malformasyonları kapsamaktadır.

Minör kardiyak anomaliler; genellikle girişimsel müdahale gerektirmeyen küçük VSD, ASD, PDA, hafif aort stenozu ve pulmoner stenoz, biküspit aort kapağı, 1.-2. derece triküspit yetmezliği ve mitral yetmezlik, aortik ark anomalisi, kalp boşluklarında genişleme gibi malformasyonlardır.

Tablo 3.1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Şiddetine Göre Sınıflandırılması**Kompleks kardiyak anomaliler**

- Hipoplastik sol kalp sendromu
- Ventrikül hipoplazileri
- Fonksiyonel tek ventrikül veya tek atriyum
- Çift çıkışlı sağ ventrikül
- Çift girişli sol ventrikül
- Trunkus arteriyozus
- Aort atrezisi
- Pulmoner atrezi
- Triküspit atrezisi
- Mitral atrezi
- Tam AVSD
- Konjenital düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu
- Ağır Ebstein anomalisi (Operasyon gerektiren)
- Ağır aort veya pulmoner arter hipoplazisi
- *Interrupted* aortik ark

Önemli kardiyak anomaliler (Moderate, Significant)

- Fallot tetralojisi
- Total veya parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi
- Basit büyük arter transpozisyonu
- Ağır aort stenozu
- Parsiyel AVSD
- Aort koarktasyonu
- Hafif-orta aort veya pulmoner arter hipoplazisi
- 3. derece triküspit veya mitral kapak yetmezliği
- Hafif-orta Ebstein anomalisi (Operasyon gerektirmeyen)
- Geniş VSD (Operasyon gerektiren)
- Geniş PDA (Operasyon gerektiren)

Basit kardiyak anomaliler

- Küçük VSD
- ASD
- PDA
- Hafif aort stenozu ve pulmoner stenoz
- Biküspit aort kapağı
- 1. ve 2.derece triküspit yetmezliği
- 1. ve 2. derece mitral yetmezlik
- Aortik ark anomalileri
- Kalp boşluklarında genişleme

Annenin gebeliğinde kullandığı ilaçlar teratojenik etkilerinin ciddiyetine göre A, B, C, D ve X olmak üzere beş kategoride ele alınmış ve çoklu ilaç kullanımları en çok teratojenik risk oluşturan kategorideki ilaca göre değerlendirilmiştir. Gebelikte kullandığı ilacın adını hatırlamayanlar bilinmeyen başlığında değerlendirilmiştir.

Yenidoğan döneminde doğum haftasına uygun olarak vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persentil çizelgesi kullanılmıştır. Hastaların güncel vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri Türk çocuklarına ait persentil çizelgesi ile, prematür doğan ve değerlendirme sırasında 24 aydan küçük olan hastalar gebelik haftasına göre düzeltilmiş yaşı ile değerlendirilmişlerdir. Ayrıca Down sendromlu hastalarda Down sendromlu çocuklara göre hazırlanmış olan persentil çizelgesinden yararlanılmıştır.

3.6. MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR

Moleküler çalışmalar Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Genetik Tanı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Klinik değerlendirmenin ardından genetik tetkiklerin yapılması gerekli bulunan hastalar daha önce bu açıdan tetkik edilmediyse moleküler çalışmaya alınmıştır. Daha önce genetik tetkik yapılan hastaların sonuçları hastanenin veri tabanından elde edilerek veya dış merkezde yapılan tetkik sonuçlarının raporu görülerek çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada kromozom analizi, FISH, MLPA analizi, mikrodizin analizi, Sanger dizileme, tüm ekzom dizileme tetkikleri kullanılmıştır.

3.6.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu amonyum asetat tuzuyla çöktürme yöntemiyle yapılmıştır. Tuzla çöktürme yönteminde 10 cc'lik EDTA'lı tüplere alınan periferik kan, Falcon® tüpüne boşaltılır. Otoklavlanmış soğuk distile su ile 50 ml'ye tamamlanır ve elde kuvvetlice çalkalanır. Yirmi dakika boyunca 1750 rpm santrifüjden sonra süpernatant dökülür ve otoklavlanmış soğuk distile suyla 45 ml'ye tamamlanır. Dipteki pelet hafifçe çalkalanarak çözündürülür ve 1900 rpm 20 dakika santrifüj edilir. Süpernatant dökülerek tüpe 3 ml NLB solüsyonu eklenir. Tüpün kapağı kapatılarak kuvvetlice çalkalanır, kapak tekrar açılarak önceden dondurucudan çıkarılarak eritilmiş 150 µl

Proteinaz-K ve 200 µl %10'luk SDS pipetlenir. Vorteksle karıştırıldıktan sonra tüp 16 saat süreyle 37°C etüvde bekletilir. Sürenin sonunda tüpe 3 ml amonyum asetat eklenerek kuvvetlice çalkalanır. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilir. İçinde DNA bulunan süpernatant pastör pipetiyle dipteki pelete dokunmadan ikinci bir Falcon® tüpüne alınarak üzerine aynı miktarda alkol eklenir. Tüp elde çalkalandıktan sonra, alkol eklenmesiyle gözle görünür hale gelen DNA yumağı pipet ucu yardımıyla toplanarak, bir ependorfa konan TE tampon içine yerleştirilir. DNA çözünmesi için bir gece daha etüvde bekletilir. Ertesi sabah DNA kullanılır veya saklama kutuları içinde 20°C'deki derin donduruculara kaldırılır.

Genomik DNA konsantrasyonunun ve saflığının ölçümü için NanoDrop® ND-1000 UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanılmıştır. DNA'nın miktar ve saflığı, spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boylarında elde edilen değerlerden belirlenir. DNA'nın temizliği için A260/280 ve A260/230 değerlerine bakılır. Çünkü DNA 260, protein 280 ve karbonhidratlar da 230 nm dalga boylarında zirve (en yüksek değer) yapmaktadır. Temiz bir DNA'da A260/280 oranı 1,8 ile 2,0 arasında ve A260/230 oranı ise 2'den büyük olmalıdır. Bu ölçümle 1,8'in altında elde edilen A260/280 değeri protein kontaminasyonunu, 2'nin üzerinde elde edilen A260/280 değeri de RNA kontaminasyonunu işaret etmektedir.

3.6.2. Floresan *in situ* Hibridizasyon (FISH)

Periferik kandan elde edilen kromozomlar üzerinde yapılan FISH çalışmasında kültür ekim işlemleri sonucu elde edilen preparatlarda yayma ve kurutma aşamasından sonra bir gecelik eskitme işlemi uygulanmadan preparatlar FISH için hazır hale gelirler. Oda sıcaklığında ışısız ortamlarda bir ya da birkaç gün saklanan preparatlar üzerinde belirlenen bölgelere prob damlatılır ve üzerine lamel kapatıldıktan sonra hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel kenarları yapıştırılır. Hazırlanan preparatlar prob için uygun sıcaklıklarda hibridizasyona bırakılır. Daha sonra preparatlar 73°C'deki 0,4X SSC/0,3% NP-40 yıkama solüsyonuna 1-3 saniye daldırılıp çıkarıldıktan sonra bu solüsyon içinde 2 dakika bekletilirler. İlk yıkamadan sonra oda sıcaklığında 2 dakika bekletilen preparatlar oda sıcaklığındaki 2X

SSC/0,1% NP-40 yıkama solüsyonuna yerleştirilir ve 30 sn-2 dakika burada yıkanılır. Yıkama işlemleri tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında kurutulan preparatların üzerindeki prob bölgelerine DAPI II boyasından 8-10 mikrolitre damlatılır ve preparatlar lamel ile kapatılıp floresan mikroskop altında incelenirler.

3.6.3. Multipleks Ligasyon-bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA)

Genomik DNA kullanılarak 22q11.2 bölgesinde kopya sayısı değişikliği olup olmadığını test etmek amacıyla MLPA işlemi yapılmıştır. MLPA işlemi teknik olarak dört basamaktan oluşmaktadır. DNA'nın denatürasyonu ve SALSA problemleri ile hibridizasyonu basamağında, uygun konsantrasyondaki (50-100 ng/μL) DNA örneği 98°C'de denatüre edilir. Daha sonra 25°C'ye soğutularak 1,5 μL SALSA prob karışımı ve 1,5 μL MLPA tamponu ile karıştırılır ve 95°C'de bir dakika boyunca birlikte denatüre edilir. Bundan sonra 60°C'de 16-20 saat arası hibridizasyona bırakılır. Ligasyon reaksiyonu basamağında, 54°C'de 1 dk inkübasyon sonrası örneklerin üzerine 32 μL ligaz karışımı eklenir. Onbeş dakika boyunca 54°C'de inkübe edildikten sonra 5 dk boyunca 98°C'de tutulur, sonra da sıcaklık 20°C'ye düşürülerek PCR basamağına alınır. PCR basamağında karışımların üzerine oda sıcaklığında 10 μL polimeraz karışımı eklenerek PCR yapılır. PCR 95°C'de denatürasyon (30 sn), 60°C'de hibridizasyon (30 sn) ve 72°C'de elongasyon (60 sn) basamaklarından oluşan 35 döngü sonrasında 72°C'de 20 dk inkübasyon ve örnek sıcaklıklarının 15°C'ye düşürülmesi ile son bulur. Son basamak amplifikasyon ürünlerinin kapiller elektroforezle ayrılması ve miktarlarının belirlenmesidir. Bu aşamada 0,7 μL PCR ürününe 0,3 μL ROX-500 ve 9 μL deiyonize formamide eklenir. ABI-3130 dizi analizi cihazında 36 cm kapillerlerde yürütülür ve uygun yazılım (Coffalyser.Net, MRC-Holland b.v.) kullanılarak veri analizi yapılır.

Çalışmamıza katılan bireylerde MLPA işlemi, SALSA MLPA® probemix P324-A2 22q11 kiti kullanılarak (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands) ve firmanın önerdiği protokole uyularak yapılmıştır (MLPA® DNA Detection / Quantification Protocol (MRC-Holland b.v.)). Daha sonra örnekler ABI PRISM® 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak analize hazırlanmış ve sonuçlar Coffalyser.Net® programı kullanılarak analiz

edilmiştir. SALSA MLPA® probemix P324-A2 22q11 kiti, uzunlukları 130-474 nt arasında değişen 45 prob içermektedir. On ikisi *TBX1* geninde olmak üzere 22q11.2 bölgesi için toplam prob sayısı otuz dördtür. Geri kalan on prob farklı kromozomal bölgelere düzenlenmiş olan referans problemleridir.

3.6.4. Mikrodizin Analizi

Mikrodizin analizi Affymetrix® Cytoscan Optima platformu kullanılarak yapılmıştır. Bu protokolda ilk olarak 10 ml periferik kandan tuzla çöktürme yöntemiyle DNA eldesi yapılır. Kullanılacak her DNA örneğinin konsantrasyonu, EDTA oranı azaltılmış TE tampon solüsyonu ile dilüe edilir. Hazırlanan dilüsyondan DNA 0,2 mL'lik eppendorf tüpüne aktarılır. Buz üzerinde, DNA örneklerinin üzerine üreticinin önerdiği doğrultuda hazırlanan NspI karışımı eklenir ve önerilen koşullarda enzim kesimi yapılır. Buz üzerinde, kesim örneklerinin üzerine üreticinin önerdiği doğrultuda hazırlanan NspI ligasyon karışımı eklenir. Enzime uygun adaptörler, önerilen koşullarda ligasyon yapılır. Ligasyon aşaması bitmiş tüplerdeki ürünler distile suyla seyreltilir. Buz üzerinde seyreltilmiş ligasyon ürünlerinin bir kısmı alınarak üzerine üreticinin önerdiği doğrultuda hazırlanan PCR karışımı eklenir ve önerilen koşullarda PCR gerçekleştirilir. PCR çalışması sonrası ürünlerin hepsinden bir kısım ayrılarak agaroz jelde yürütülür ve önerilen büyüklüğe sahip bir jel görüntüsü elde edilir. Jel görüntüsü uygun olan PCR ürünleri her örnek için aynı tüpte birleştirilerek üreticinin önerdiği yöntemle saflaştırma yapılır. Saflaştırma basamağında elde edilen saf örneğin konsantrasyon ölçümü yapılır. Ölçüm sonucu DNA miktarı, OD260/OD280 değeri ve OD320 değeri kontrol edilen saf PCR ürünü uygunsa fragmentasyon basamağında kullanılır. Buz üzerinde, saf PCR ürünü, üreticinin öngördüğü şekilde seyreltilen fragmentasyon enzimi ile önerilen koşullarda fragmente edilir. Elde edilen fragmentasyon ürünlerinin bir kısmı ayrılarak agaroz jelde yürütülür ve uygun büyüklüklere sahip jel görüntüsü elde edilir. Fragmentasyon kontrolü sağlanmış ürünler hemen işaretleme (labeling) basamağında üreticinin öngördüğü enzim ve koşullar kullanılarak işaretlendikten sonra hibridizasyon basamağına geçilir. Üretici firmanın önerdiği hibridizasyon karışımı ile karıştırılan işaretli ürünler denatüre edildikten ve uygun sıcaklığa getirildikten sonra önerilen koşullarda 16-18 saat çipe hibridize edilir. Hibridizasyon

bittiğinde çip, yıkama istasyonlarında (Fluidics), Command Console programı kullanılarak, üreticinin önerdiği koşullarda yıkanır ve tarayıcıda (GeneChip Scanner 3000 7G) taraması yapılır. Tarama bittikten sonra üreticinin önerdiği Chromosome Analysis Suite Analiz Programı kullanılarak analizi yapılır.

3.6.5. Sanger Yöntemiyle DNA Dizi Analizi

Belirlenen genler polimeraz zincir reaksiyonu (PCR; *polymerase chain reaction*) ve ardından Sanger metodu kullanılarak dizilenir. Amplifikasyon için *Primer3*® programı kullanılarak (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>) yeterli sayıda primer tasarlanır. PCR reaksiyonu için 2X HS Mastermix® Gold (*Thermus aquaticus*) DNA polimeraz karışımı (Procomcure Biotech GmbH, Austria) kullanılır. *Veriti thermal cycler* cihazında (Thermo Fisher Scientific, MA, USA) belirlenen amplifikasyon koşulları altında PCR reaksiyonu tamamlanıp, ürünler agaroz jelde kontrol edilir. Amplifikasyonu takiben PCR ürünlerinin pürifikasyonu, *DNA Clean & Concentrator-5* kitiyle (Zymo Research, Irvine, CA, USA) üretici firmanın protokolüne göre yapılır. PCR ürünlerinin sekansı (dizileme) için pürifiye PCR ürünü, distile su, primer ve *BigDye*® terminator karışımından oluşan sekans reaksiyonu hazırlanıp termal *cycler*da bekletilir. PCR ürünlerinin dizileme reaksiyonu için *forward* ve gerekli olduğunda *reverse* primerler kullanılır. Son olarak *ZR*® *DNA Sequencing Clean-up Kit* (Zymo Research, Irvine, CA, USA) ile sekans öncesi pürifikasyon yapıldıktan sonra örnekler *ABI 3500 Genetic Analyzer* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak kapiller elektroforez işlemine tabi tutulur. *Sequencing Analysis Software* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak dizileme işlemi tamamlanır.

3.6.6. Tüm Ekzom Dizilemesi

Tüm ekzom dizilemesi için öncelikle, DNA örneklerinde miktar ve saflık tayini için NanoDrop® cihazı ile spektrofotometrik ölçüm yapılır. Örnekler 50 ng/ul olacak şekilde dilüe edilir. Bu ölçüme ek olarak, Qubit® cihazı kullanılarak florometrik miktar tayini de yapılır. Bu aşamada Qubit dsDNA Quantitation kit

içerisindeki PicoGreen boyası kullanılarak çift zincirli DNA moleküllerinin miktarı saptanır. Daha sonra örneklerden 50'şer nanogram alınarak kütüphane hazırlığına geçilir. Tüm ekzom kütüphanesini oluşturmak için amplifikasyon temelli “ultra-high multiplex PCR” yöntemine dayanan Ampliseq Exome RDY Kit kullanılır. On iki farklı primer havuzu içerisinde toplamda yaklaşık 290.000 hedef genom bölgesinin amplifikasyonu gerçekleştirilir. Amplifikasyon sonrası her bir hasta için primer havuzları ayrı ayrı birleştirilir. FuPa solüsyonu ile amplifikonların uçları kısaltılır. DNA ligaz enzimi kullanılarak adaptör ve barkotların amplikonlara bağlanması sağlanır. Bu aşamanın ardından Beckman-Coulter firmasının ürettiği AmPure bead'ler kullanılarak kütüphaneler saflaştırılır. Saflaştırma sonrası Qubit cihazında florometrik olarak ölçüm yapılır. Kütüphane ölçümleri üretici firmanın belirtmiş olduğu aralıkta ise (1100-2500 ng/ml) hazırlanan örnekler ile emPZR aşamasına geçilir. Emülsiyon bazlı PZR uygulaması klonal amplifikasyon ile kütüphanelerin çoğaltılması sağlanır. Ion One Touch cihazı kullanılarak yapılan bu aşama ile klonal olarak çoğaltılan ve manyetik nanopartiküllere bağlanan DNA fragmanları Ion One Touch ES cihazı kullanılarak saflaştırılır. Laboratuvarımızda yeni nesil DNA dizileme işlemi, DNA sentezinde açığa çıkan H⁺ atomlarının meydana getirdiği pH değişimlerini aynı anda milyonlarca farklı manyetik partikül üzerinde tanıyıp kaydedebilen Ion Proton® cihazında gerçekleştirilmiştir. emPZR sonrasında elde edilen örnekler sekans primeri ve *annealing buffer* ile birleştirilerek dizileme için hazırlanmış olan Ion PI v.3 çiplere yüklenmiştir. Verinin analizi aşamasında bireylerdeki nadir varyantlar tespit edilmiş ve filtreleme çalışmalarına geçilmiştir. Veri analizinde Ubuntu 10.04 işletim sistemi yüklü, 128 GB RAM ve 27 TB veri depolama kapasitesine sahip, Dual 8-core 2.9 GHz işlemcili sunucu kullanılmıştır. Varyant filtrelemesinde Ion Reporter™, Torrent Variant Caller ve IGV (Integrative Genomics Viewer, Broad Institute) yazılımları kullanılmıştır. Filtreleme basamaklarında ilk olarak her bir birey için nadir allel frekansı 0.01'in altında olan varyantları listeleyecek şekilde yaygın olan varyantlar liste dışı bırakılmıştır. Bu aşamanın ardından, kardiyak sistem malformasyonlarını kapsayacak şekilde daha önceden tanımlanmış 439 gen için tarama yapılmıştır. Son aşamada, elde edilen hedef genlere ait varyantların doğrulanması için Sanger dizileme yöntemi kullanılmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Verinin dağılım ve sıklıklar yönünden incelenmesi için ve ayrıca süreklilik gösteren veya kategorik değişkenlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gösterip göstermediklerinin analizi SPSS v23 uygulaması kullanılarak yapılmıştır. İncelemelerde normal dağılım göstermeyen değişkenler için kullanılan nonparametrik testlerden, iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapılmış, p değeri <0.05 bulunduğu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu Ağustos 2016 ile Mart 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı polikliniğinde yapılan fetal ekokardiyografide veya Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde yapılan ayrıntılı USG’de fetal kardiyak anomali saptanan ve Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine genetik etiyojinin araştırılması için yönlendirilen 248 çocuk birey ile genetik danışmanlık için başvuran 20 gebenin fetüsleri olmak üzere toplam 268 olgudan oluşmaktadır. Bu 268 olgunun, 263’ünde çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan fetal ekokardiyografi bulguları, beşinin ise kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılan ayrıntılı USG ile fetal kardiyak değerlendirme sonuçları kullanılmıştır. Popülasyonu oluşturan bu 268 bireyin 248’i canlı doğmuş, 15 gebelik terminasyon ile sonlanmış ve 5 fetüs intrauterin dönemde eksitus olmuştur. Terminasyon veya intrauterin eksitus ile sonlanan 10 fetüse ailelerinin kabul etmemesi nedeniyle otopsi yapılamamış, ancak diğer 10 fetüs otopsi ile postmortem olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma popülasyonu 120 kız (%44,8) ve 140 erkek (%52,2) olgudan oluşmaktadır. Termine edilen veya intrauterin eksitus olan sekiz (%3) fetüsün cinsiyetleri herhangi bir tetkik yapılmadığı için bilinmemektedir. Termine edilen 15 fetüsün 10’unun cinsiyetleri, intrauterin dönemde amniyosentez ya da koryon villüs örneklemeyle veya terminasyon sonrası genetik analiz yapılmasıyla sekiz erkek ve iki kız olarak belirlenmiştir. İntrauterin eksitus olan beş hastanın ikisine otopsi yapılmış ve bu iki olgu da erkek olarak saptanmıştır. Postnatal veya postmortem kardiyak değerlendirmesi yapılarak KKH olduğu doğrulanan 210 hastanın 112’si erkek (%53,3) ve 98’si (%46,7) kız olarak saptanmıştır.

4.1. KARDİYAK BULGULAR

Fetal ekokardiyografi bulguları basit, önemli ve kompleks kardiyak malformasyonlar, hiperekojenik odak ve diğer kalp anomalileri olmak üzere beş alt kategoride değerlendirilmiştir. Fetal ekokardiyografi ile toplam 268 fetüsün 87’sinde (%32,5) hiperekojenik odak, 43’ünde (%16) basit kardiyak malformasyon, 19’unda

(%7,1) önemli kardiyak malformasyon, 104'ünde (%38,8) kompleks kardiyak malformasyon ve 15'inde (%5,6) diğer kalp anomalileri saptanmıştır. Diğerleri grubunda fetüslerden 10'unda septal hipertrofi, ikisinde kardiyak kitle/rabdomiyom, birinde kalp yetmezliği, birinde kardiyomegali ve birinde ritim anomalisi (atriyoventriküler tam blok) saptanmıştır.

Fetal dönemde saptanan basit kardiyak malformasyonlar (n=43, %16) arasında ventriküler septal defekt (VSD) (n=15, %5,6), atriyal septal defekt (ASD) (n=14, %5,2), ASD ile VSD (n=2, %0,7), biküspit aort kapağı (BAV) (n=2, %0,7), sol veya sağ kalp boşluklarında genişleme (n=2, %0,7), aortik ark anomalisi (n=2, %0,7), 1. derece triküspit veya mitral kapak yetmezliği (TY ve MY) (n=2, %0,7), pulmoner arterde veya çıkan aortada genişleme (n=2, %0,7), ASD ve 1.derece triküspit yetmezliği (n=1, %0,4) ile hafif pulmoner stenoz (n=1, %0,4) olduğu saptanmıştır.

Fetal dönemde saptanan önemli kardiyak malformasyonlar (n=19, %7,1) arasında TOF (n=7, %2,6), BAT (n=4, %1,5), hafif/orta Ebstein anomalisi (n=2, %0,7), 3. derece TY (n=2, %0,7), AoK (n=1, %0,4), ağır aort kapak darlığı (n=1, %0,4) ile arkus aorta veya pulmoner arterde hafif-orta hipoplazi (n=2, %0,7) olduğu saptanmıştır.

Fetal dönemde saptanan kompleks kardiyak malformasyonlar (n=104, %38,8) arasında hipoplastik sol kalp (n=26, %9,7), AVSD (n=16, %6), sağ ventrikül (RV) hipoplazisi (n=15, %5,6), BAT (n=14, %5,2), ÇÇRV (n=10, %3,7), trunkus arteriyozus (n=5, %1,9), fonksiyonel tek ventrikül (n=5, %1,9), pulmoner atrezi (n=4, %1,5), BAT ile ÇÇRV (n=2, %0,7), ağır aort hipoplazisi (n=1, %0,4), ağır Ebstein anomalisi (n=1, %0,4), BAT ile sol ventrikül (LV) hipoplazisi (n=1, %0,4), ÇÇRV ile TOF (n=1, %0,4), ÇÇRV ile AVSD (n=1, %0,4), ÇÇRV ile hipoplastik sol kalp (n=1, %0,4), trunkus arteriyozus, dengesiz AVSD ile hipoplastik LV (n=1, %0,4) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1. Fetal Ekokardiyografi Bulguları ile Postnatal Dönemdeki Kardiyak Değerlendirmenin Karşılaştırılması

		Fetal Ekokardiyografi					Total
		Hiperekojen odak	Basit	Önemli	Kompleks	Diğer	
Postnatal Ekokardi-yografi	N/NV	N=34 (%39,1)	N=8 (%19,5)	N=1 (%5,3)	N=1 (%1,0)	N=4 (%26,7)	48 (%18,6)
	Basit	N=50 (%57,5)	N=31 (%75,6)	N=3 (%15,8)	N=8 (%8,3)	N=8 (%53,3)	N=100 (%38,8)
	Önemli	N=0	N=2 (%4,9)	N=11 (%57,9)	N=9 (%9,4)	N=0	N=22 (%8,5)
	Kompleks	N=2 (%2,3)	N=0	N=4 (%21,1)	N=78 (%81,3)	N=0	N=84 (%32,6)
	Diğer	N=1 (%1,1)	N=0	N=0	N=0	N=3 (%20)	N=4 (%1,6)
TOPLAM		N=87 (%33,7)	N=41 (%15,9)	N=19 (%7,4)	N=96 (%37,2)	N=15 (5,8)	N=258 (%100)

N/NV: Normal ya da Normalin varyantı

Fetal ekokardiyografide kardiyak malformasyon saptanan 268 fetüsün 258'inin postnatal dönemde transtorasik ekokardiyografi veya otopsi ile kardiyak değerlendirilmesi yapılmıştır. Postnatal veya postmortem dönemde kardiyak malformasyon varlığına göre hastalar toplam beş alt kategoride değerlendirilmiştir. Saptanan malformasyonlar basit, önemli ve kompleks kardiyak malformasyonlar ile diğer kalp anomalileri olarak dört kategoriye ayrılırken; kardiyak anatomisinin normal bulunduğu veya normalin varyantı sayıldığı hastalar malformasyon saptanmayan olgular grubunda değerlendirilmiştir. Bu şekilde yapılan postnatal veya postmortem incelemeyle 210 olguda kardiyak malformasyon tespit edilirken, 48 olgunun kalp anatomisi normal saptanmıştır (Tablo 4.1). Toplam 258 olgunun 48'inde (%18,6) normal/normalin varyantı kalp bulguları, 100'ünde (%38,8) basit kardiyak malformasyon, 84'ünde (%32,6) kompleks kardiyak malformasyon, 22'sinde (%8,5) önemli kardiyak malformasyon ve dördünde (%1,6) diğer kalp anomalileri olduğu saptanmıştır. Prenatal kardiyak bulgular ile postnatal kardiyak bulguların uyumu karşılaştırıldığında kappa uyum katsayısı 0,037 olarak bulunmuştur ve uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Fetal ekokardiyografide hiperekojenik odak saptanan 87 olgunun 50'sinde (%57,5) basit kardiyak malformasyon, 34'ünde (%39,1) normal/normalin varyantı kalp bulguları, ikisinde (%2,3) kompleks kardiyak malformasyon ve birinde (%1,1) diğer kalp anomalileri olduğu postnatal veya postmortem kardiyak değerlendirmede saptanmıştır (Tablo 4.2).

Fetal ekokardiyografide basit kardiyak malformasyon saptanan 41 olgunun 31'inde (%75,6) basit kardiyak malformasyon, 8'inde (%19,5) normal/normalin varyantı kalp bulguları ve ikisinde (%4,9) kompleks kardiyak malformasyon olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3).

Fetal dönemde önemli kardiyak malformasyon saptanan 19 olgunun 11'inde (%57,9) önemli kardiyak malformasyon, dördünde (%21,1) kompleks kardiyak malformasyon, üçünde (%15,8) basit kardiyak malformasyon ve birinde (%5,3) normal/normalin varyantı kalp bulguları olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Fetal görüntülemelerde kompleks kardiyak malformasyon saptanan 96 olgunun 78'inde (%81,3) kompleks kardiyak malformasyon, dokuzunda (%9,4) önemli kardiyak malformasyon, sekizinde (%8,3) basit kardiyak malformasyon ve non immün hidrops fetalis nedeniyle 15. gebelik haftasında sonlandırılan birinde de (%1) normal/normalin varyantı kalp bulguları olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5).

Son olarak fetal değerlendirmede diğer kalp anomalileri saptanan 15 olgunun sekizinde (%53,3) basit kardiyak malformasyon, dördünde (%26,7) PFO, birinde (%6,6) rabdomiyom, birinde (%6,6) septal hipertrofi ve birinde (%6,6) kardiyomegali olduğu görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.2. Fetal Görüntülemelerde Hiperekojen Odak Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
5, 105, 122, 142, 156, 171, 174, 177, 178	Sekundum ASD, PDA	Basit
6, 15, 39, 44, 48, 60, 80, 83, 87, 99, 103, 113, 114, 121, 127, 151, 167, 173, 187	Küçük/Sekundum ASD	Basit
7	İVS'de fokal septal hipertrofi	Diğer
12	Musküler VSD, sekundum ASD	Basit
18, 59, 66, 130, 132, 185, 186, 188, 189, 191	Normal	N/NV
24, 31	İnce PDA, PFO	Basit
30	Fizyolojik eser derecede MY	N/NV
36	LV'de trabekülasyon artışı, sekundum ASD	Basit
38	Sekundum ASD, eser MY	Basit
40, 47, 72, 74, 84, 90, 101, 112, 119, 120, 123, 128, 139, 143, 161, 165, 170	PFO	N/NV
41	LV'de multipl ekojenik odak, ASA, sekundum ASD	Basit
46	Subarteriyel bölgede aort ve pulmoner arter arasında hiperekojen alan	N/NV
52	Çoklu VSD, sekundum ASD	Basit
55	Midmusküler küçük VSD, PFO	Basit
58, 118	Sekundum ASD, periferik PS	Basit
62	Gerbode tip VSD	Basit
70	LV'de aberan bant	N/NV
78	ASD, ASA, PDA	Basit
85	LV hipertrofisi, ASD	Basit
86	RA'da <i>chiari network</i>	N/NV
93	VSD	Basit
94	Miyokard içinde hiperekojen odaklar	N/NV
109	VSD, PFO	Basit
116	LV trabekülasyonunda hafif artış	N/NV
117	LV'de aberan bant, LV trabekülasyonunda hafif artış	N/NV
126	ASD, ASA	Basit
137, 152	Sekundum ASD, küçük midmusküler VSD'ler	Basit
155	Sekundum ASD, ASA	Basit
183	Tam AVSD, geniş ASD, ağır AY	Kompleks
193	ASD, ASA, PDA, hafif PS	Basit
195	VSD, ASD, PDA, sağ kalp boşluklarında genişleme	Basit
196	Hafif septal hipertrofi, küçük ASD	Basit
230	Dekstrokardi, PSSVC, MY	Kompleks

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyovenriküler septal defekt, İVS: İnterventriküler septum, LV: Sol ventrikül, MY: Mitral yetmezliği, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, PSSVC: Persistan sol süperiyör vena kava, RA: Sağ atriyum, VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 4.3. Fetal Görüntülemelerde Basit KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
42, 51, 69, 76, 146, 157, 163	Küçük/Sekundum ASD	Basit
16, 53, 54, 145	Sekundum ASD, PDA	Basit
21	Sekundum ASD, Periferik PS, ASA	Basit
77	ASD, ASA	Basit
34	Çift arkus aorta	Basit
134	Sol kalp boşluklarında genişleme	Basit
141	Geniş ASD	Basit
144	1-2. derece TY, LV'de trabekülasyon artışı, ASD, ASA	Basit
149	Musküler VSD, sekundum ASD, PDA, 1. derece TY ve MY	Basit
159	Sekundum ASD, HKMP, PDA	Basit
160	Çift arkus aorta, küçük ASD	Basit
162	Sekundum ASD, küçük musküler VSD, PDA	Basit
164	PDA, PFO, 1. derece TY	Basit
168	Geniş PDA, sekundum ASD, AS	Basit
176	Triküspit poşlu VSD, PFO	Basit
180	PDA, ASD	Basit
194	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit
200	Postmortem inceleme: İzole RA dilatasyonu, RV hipertrofisi, mitral ve triküspit kapaklar displastik	Basit
201	LV'de hafif hipertrofi, küçük sekundum ASD, pulmoner <i>sling</i> anomali	Basit
205	Çoklu musküler VSD, sekundum ASD	Basit
231	Geniş PDA, sekundum ASD, PSSVC	Basit
268	İntrauterin eksitus/Otopsi: Sekundum ASD	Basit
97	BAV, ASD, PS, VSD	Önemli
192	TAPVD, PDA, PSSVC, midmusküler VSD	Önemli
33, 92, 100	PFO	N/NV
10	Apikal bölgede multiple moderatör ekojen aberan bant	N/NV
11	LV apikalde aberan bantlar, RV moderatör bantlarda ekojenite	N/NV
106	LV'de aberan bant	N/NV
88, 136	Normal	N/NV
264, 265	İntrauterin eksitus/Otopsi yok	-

AS: Aort stenozu, ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyovenriküler septal defekt, AY: Aort yetmezliği, BAV: Biküspit aort kapağı, HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati, LV: Sol ventrikül, MY: Mitral yetmezliği, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, PSSVC: Persistan sol süperiyör vena kava, RV: Sağ ventrikül, TAPVD: Total anormal pulmoner venöz dönüş, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 4.4. Fetal Görüntülemeye Önemli KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
9	Normal	N/NV
19	TOF, PFO, PDA, sol pulmoner arter hipoplazisi, TY, çift SVC	Önemli
37, 129	TOF	Önemli
49, 63	Hafif Ebstein anomalisi, sekundum ASD	Önemli
75	TOF, PS, VSD	Önemli
82	Perimembranöz küçük VSD, PDA, sekundum ASD	Basit
89	TOF, ASD	Önemli
104	TOF, VSD, BAV, hafif AS	Önemli
110	Ağır valvüler AS, sol kalp boşluklarında dilatasyon sekundum ASD, 3. derece MY	Önemli
111	Sekundum ASD	Basit
124	BAT, PFO	Önemli
175	Sekundum ASD, ASA, sağ kalp boşluklarında genişleme	Basit
181	BAT, ASA, ASD, PDA	Önemli
182	TOF, PA, geniş VSD	Kompleks
224	Ağır Ebstein anomalisi, fonksiyonel PA, PDA, ASD	Kompleks
235	Transvers arkus aorta ve istmus hipoplazisi, <i>malalignment</i> VSD, PDA, sekundum ASD	Kompleks
259	Terminasyon/Otopsi: ÇÇRV, membranöz VSD, ince PDA	Kompleks

AS: Aort stenozu, **ASA:** Atrial septal anevrizma, **ASD:** Atrial septal defekt, **AVSD:** Atriyovenriküler septal defekt, **AY:** Aort yetmezliği, **BAV:** Biküspit aort kapağı, **HKMP:** Hipertrofik kardiyomyopati, **LV:** Sol ventrikül, **MY:** Mitral yetmezliği, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **PSSVC:** Persistan sol süperiyör vena kava, **RV:** Sağ ventrikül, **TAPVD:** Total anormal pulmoner venöz dönüş, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Tablo 4.5. Fetal Görüntülemelerde Kompleks KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
1	Sekundum ASD, PDA, PSSVC	Basit
2, 4, 17, 50, 73	Tam AVSD	Kompleks
3, 8	Geniş/sekundum ASD, PDA	Basit
13	Triküspit atrezisi, musküler outlet VSD, ASD	Kompleks
14	BAT, ASD, İVS'de hipertrofi, 1-2. derece TY	Kompleks
20	BAT, VSD, 1. derece TY	Kompleks
22	Fonksiyonel tek ventrikül, infundibular PS, geniş ASD	Kompleks
25	Triküspit atrezisi, PDA, ASD	Kompleks
26	BAT, VSD, PFO, PDA	Kompleks
28	Geniş sekundum ASD, geniş PDA, eser AY	Basit
29	BAT, VSD, sekundum ASD, LVOT darlığı, 1. derece PY	Kompleks
35	A-V diskordans, VSD, ÇÇRV, ASD, sol anterior aorta, 3. derece MY	Kompleks
43	Hipoplastik sol kalp, ağır mitral hipoplazi, aort hipoplazisi	Kompleks
56	Triküspit atrezisi, ASD, geniş PDA	Kompleks
57	PA, kritik PS, 4. derece TY	Kompleks
64	Sekundum ASD, hafif septal hipertrofi	Basit
65	BAT, mitral atrezi, çoklu ASD, geniş VSD	Kompleks
67, 166, 190	BAT, VSD, ASD	Kompleks
68	Kritik PS, sağ ventrikül hipoplazisi, geniş PDA, ASD	Kompleks
81	Sekundum ASD, PDA	Basit
91	AoK, BAV, ASD, geniş PDA	Önemli
95	ÇÇRV, çoklu VSD, sekundum ASD, PDA	Kompleks
98	Fonksiyonel tek ventrikül, PA, vertikal PDA	Kompleks
102	BAT, ASD, küçük VSD, PDA	Kompleks
107	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi, VSD, ASD	Kompleks
108	<i>Interrupted</i> aortik ark tip C, ASD, VSD, BAV	Kompleks
115	Triküspit atrezisi, ASD, VSD	Kompleks
133	A-V diskordans, fonksiyonel tek ventrikül, triküspit atrezisi, ASD, VSD	Kompleks
140	Triküspit kapak anomalisi, ağır TY, sağ kalp boşluklarında genişleme	Önemli
147	Arkus aorta anomalisi, ASD, PSSVC	Basit
150	BAT, AoK, VSD, sekundum ASD, geniş PDA	Kompleks
153	Sekundum ASD, PSSVC, periferik PS, musküler VSD	Basit
154	BAT, küçük musküler VSD, PDA, PFO	Kompleks
158	ÇÇRV, geniş <i>malalignment</i> VSD, sekundum ASD	Kompleks
169	BAT, ASD, VSD, PDA	Kompleks

AoK: Aort koarktasyonu, **AS:** Aort stenozu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **A-V:** Atriyovenriküler, **AVSD:** Atriyovenriküler septal defekt, **AY:** Aort yetmezliği, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **BAV:** Biküspit aort kapağı, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **HKMP:** Hipertrofik kardiyomiopati, **İVS:** İnterventriküler septum, **LV:** Sol ventrikül, **LVOT:** Sol ventrikül çıkış yolu, **MY:** Mitral yetmezliği, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **PSSVC:** Persistan sol süperiyör vena kava, **RV:** Sağ ventrikül, **TAPVD:** Total anormal pulmoner venöz dönüş, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Tablo 4.5. Fetal Görüntülemeye Kompleks KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları (devamı)

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
179	AoK, geniş VSD, ASD, transvers arkus aorta ve distalinde hipoplazi	Önemli
184	Trunkus arteriyozus, VSD, ASD	Kompleks
197	TOF, ASD	Önemli
198	Hipoplastik sol kalp, VSD, ASD, transvers arkus ve istmus hipoplazisi, mitral atrezi	Kompleks
199	Tam AVSD, PDA, transvers arkus ve istmus hipoplazisi	Kompleks
202	Kritik AS, aort hipoplazisi, sol kalp boşluklarında genişleme	Kompleks
203	ÇÇRV, sekundum ASD, PDA	Kompleks
204	Tam AVSD, restriktif VSD, PA, aortik outlet RV, vertikal PDA	Kompleks
206	İleri derecede hipoplastik LV ve LA, mitral atrezi, ÇÇRV	Kompleks
207	Hipoplastik sol kalp, geniş PDA, çoklu ASD	Kompleks
208	BAT, ASD, VSD, çift SVC, PDA	Kompleks
209	Yüksek yerleşimli geniş sekundum ASD, musküler VSD, AoK	Önemli
210	İstmus hipoplazisi, AoK, VSD, PFO	Önemli
211, 227, 228, 232, 238, 239	Hipoplastik sol kalp	Kompleks
212	Fonksiyonel tek ventrikül, tek atriyum	Kompleks
213	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta yetmezlik ve darlık	Kompleks
214	Hipoplastik sol kalp, musküler VSD, AS	Kompleks
215	PA	Kompleks
216, 236	Trunkus arteriyozus	Kompleks
217	BAT, VSD	Kompleks
218	<i>Interrupted</i> aortik ark tip B, geniş inlet VSD	Kompleks
219	Otopsi: Dekstrokardi, PA, AVSD, sağ atrial izomerizm, sağ arkus aorta, ince PDA ve pulmoner arter	Kompleks
220	TOF	Önemli
221	Çift girişli tek ventrikül, PA	Kompleks
222	Pulmoner kapak yokluğu tipinde TOF, küçük ASD, sol arkus aorta	Kompleks
223	İntakt ventriküler septumlu PA, ASA, sekundum ASD	Kompleks
225	<i>Interrupted</i> aortik ark tip B, geniş VSD, ASD	Kompleks
226	BAT, sekundum ASD, PDA	Kompleks
229	Dekstrokardi, PA, geniş VSD, PDA, sekundum ASD	Kompleks
233	Kritik AS, sekundum ASD	Önemli
234	Ağır AoK, transvers arkus aorta hipoplazisi, <i>interrupted</i> aortik ark	Kompleks
237	Trunkus arteriyozus tip 1	Kompleks
240	TAPVD, dengesiz AVSD, ÇÇRV, PA, vertikal PDA, ASD	Kompleks
241	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi, BAT, ASD, transvers arkusta ağır hipoplazi	Kompleks

AoK: Aort koarktasyonu, **AS:** Aort stenozu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atriyoventriküler septal defekt, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **LA:** Sol atriyum, **LV:** Sol ventrikül, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **PSSVC:** Persistan sol süperiyör vena kava, **RV:** Sağ ventrikül, **TAPVD:** Total anormal pulmoner venöz dönüş, **TOF:** Fallot tetralojisi, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Tablo 4.5. Fetal Görüntüleme Kompleks KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları (devamı)

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
242	Trunkus arteriyozus, geniş VSD, ASD	Kompleks
243	Triküspit atrezisi	Kompleks
244	VSD, PA, MAPCA, PFO	Kompleks
245	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi	Kompleks
246	BAT, VSD, biküspit pulmoner kapak	Kompleks
247	Sekundum ASD, ASA, geniş inlet VSD, triküspit kapak prolapsusu, orta-ağır TY, geniş PDA, hafif istmus hipoplazisi	Önemli
248	Hipoplastik sol kalp, ASD	Kompleks
249-255	Terminasyon/otopsi yok	
256	Terminasyon/otopsi: ÇÇRV, musküler VSD	Kompleks
257	Terminasyon/otopsi: Tek ventrikül, tek AV kapak	Kompleks
258	Terminasyon/otopsi: Normal kardiyak anatomi	N/NV
260	Terminasyon/otopsi: Ebstein anomalisi	Kompleks
261	Terminasyon/otopsi: BAT, sekundum ASD	Kompleks
262	Terminasyon/otopsi: Hipoplastik sağ kalp, apikal VSD, triküspit ve pulmoner kapak hipoplazisi	Kompleks
263	Terminasyon/otopsi: Hipoplastik sol kalp	Kompleks
266	İntauterin eksitus/otopsi yok	-

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AV: Atriyoventriküler, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, İU: İntrauterin, MAPCA: Majör aortopulmoner kollateraller, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 4.6. Fetal Görüntüleme Diğer KKH Saptanan Hastaların Postnatal Kardiyak Bulguları

Hasta No	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Kardiyak Bulgu Kategorisi
32, 79, 131, 138	PFO	N/NV
45, 71, 96	Küçük/sekundum ASD	Basit
23	Sekundum ASD, İVS'de hipertrofi	Basit
27	2. derece TY	Basit
61	LV trabekülasyonunda artış, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit
125	Rabdomiyom	Diğer
135	Küçük sekundum ASD, septumda hipertrofi, periferik PS	Basit
148	İVS'de hipertrofi	Diğer
172	Sağ kalp boşluklarında dilatasyon, sekundum ASD	Basit
267	İU eksitus: Kardiyomegali	Diğer

ASD: Atriyal septal defekt, İU: İntrauterin, İVS: İnterventriküler septum, LV: Sol ventrikül, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, TY: Triküspit yetmezliği

4.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Postnatal dönemde KKH doğrulanananların gestasyonel haftasının 29 ila 41 hafta aralığında olduğu ve ortalama gestasyonel haftasının $37,53 \pm 1,92$ hafta olduğu saptanmıştır. Postnatal dönemde KKH saptanmayanların gestasyonel haftasının 34 ila 41 hafta aralığında olduğu ve ortalama gestasyonel haftasının $38,48 \pm 1,48$ hafta olduğu saptanmıştır. KKH saptanan ile saptanmayan canlı doğan bebeklerin gestasyonel haftaları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0,005$). Bu fark KKH olan bebeklerin gestasyonel haftasının daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır.

Canlı doğan 248 bebeğin muayene sırasındaki güncel yaş aralığı 0 ile 38 ay aralığında olup olguların ortalama yaşı $13,8 \pm 10,7$ ay olarak saptanmıştır. Canlı doğan 248 bebeğin doğumda vücut ağırlığı ortalama 2950 ± 590 gr olup, dağılım aralığı 770 ile 4800 gr arasında değişmektedir. Doğumdaki baş çevresi değerleri ortalama $33,60 \pm 1,923$ cm ve dağılım aralığı 24 ile 40 cm arasında bulunmuştur. Muayene sırasındaki güncel vücut ağırlıklarının ortalaması 8680 ± 3610 gram olup, dağılım aralığı 1500 gram ile 16500 gram arasındadır. Güncel boy uzunlukları ortalama $77,38 \pm 10,18$ cm hesaplanmış, dağılım aralığının 48 ile 97 cm arasında olduğu görülmüştür. Son olarak, güncel baş çevresi değerlerinin ortalama $43,19 \pm 5,70$ cm ve dağılım aralığının 26,00 ile 55,50 cm arasında olduğu izlenmiştir.

Canlı doğan 248 bebeğin 201'inde postnatal dönemde kardiyak malformasyon, 47'sinde normal/normalin varyantı kalp bulguları saptanmıştır. KKH olan 201 bebeğin muayene sırasındaki güncel yaşı $13,96 \pm 10,80$ ay, KKH olmayan 47 bebeğin muayene sırasındaki güncel yaşı $15,20 \pm 10,31$ ay olarak saptanmış ve iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($p=0,316$).

Canlı doğan 248 bebekten postnatal dönemde kardiyak malformasyon saptanan 201 bebek ile kardiyak anatomisi normal/normalin varyantı olarak değerlendirilen 47 bebek arasında doğumdaki ve muayene sırasındaki güncel antropometrik ölçümlerinin dağılımı şöyle bulunmuştur (Tablo 4.7): KKH olan bebeklerin doğumda vücut ağırlığı ortalama 2950 ± 610 gr olup, dağılım aralığı 770

ile 4800 gr arasında değişmektedir. Doğumdaki baş çevresi değerleri ortalama $34,00 \pm 2,31$ cm ve dağılım aralığı 24 ile 40 cm arasında bulunmuştur. Kardiyak anatomisi normal olan bebeklerin ise doğumda vücut ağırlığı ortalama 3200 ± 460 gr olup, dağılım aralığı 1560 ile 3990 gr arasında değişmektedir. Doğumdaki baş çevresi değerleri ortalama $34,00 \pm 1,21$ cm ve dağılım aralığı 29,0 ile 36,0 cm arasında bulunmuştur. KKH olan bebeklerin güncel vücut ağırlığı ortalama 8900 ± 1500 gr olup, dağılım aralığı 1500 ile 16300 gr arasında değişmektedir. KKH olan 201 hastanın 154'ünün güncel boy uzunluk verisi mevcut olup güncel boy uzunlukları ortalama $77,50 \pm 10,44$ cm ve dağılım aralığı 48,00 ile 97,00 cm arasında değişmektedir. Güncel baş çevresi değerleri ortalama $45,00 \pm 6,09$ cm ve dağılım aralığı 26,00 ile 55,50 cm arasında bulunmuştur. Kardiyak anatomisi normal olan bebeklerin güncel vücut ağırlığı ortalama 9360 ± 2460 gr olup, dağılım aralığı 4350 ile 16500 gr arasında değişmektedir. Güncel boy uzunlukları ortalama $74,00 \pm 9,35$ cm ve dağılım aralığı 57,00 ile 96,00 cm arasında değişmektedir. Güncel baş çevresi değerleri ortalama $45,00 \pm 2,77$ cm ve dağılım aralığı 38,50 ile 50,50 cm arasında bulunmuştur. Bu iki grup arasında doğum vücut ağırlığı, doğum baş çevresi, güncel vücut ağırlığı, güncel boy ve güncel baş çevresi ortalamaları karşılaştırıldığında doğumdaki vücut ağırlıkları ($p < 0,05$) ve güncel vücut ağırlıkları ($p < 0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, ancak doğum baş çevresi ($p > 0,05$), güncel boy ($p > 0,05$) ve güncel baş çevresi ($p > 0,05$) arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir.

KKH saptanan 201 hastanın 86'sının (%42,8) doğum vücut ağırlığı 10 ila 50 persentil, 161'inin ise (%80,1) güncel vücut ağırlığı 3 ila 97 persentil arasındadır. Bu grupta doğum vücut ağırlığı 3 persentil altında olan 14 (%6,9) bebek ve güncel vücut ağırlığı 3 persentil altında olan 36 (%17,9) bebek bulunmaktadır. KKH saptanmayan 47 olgunun ise 23'ünün (%48,9) doğum vücut ağırlığı 10 ila 50 persentil ve 45'inin (%95,7) güncel vücut ağırlığı 3 ila 97 persentil arasındadır. Bu grupta ise doğum vücut ağırlığı 3 persentil altında olan bir (%2,1) bebek ve güncel vücut ağırlığı 3 persentil altında olan bir (%2,1) bebek bulunmaktadır. Doğum vücut ağırlığı persentil gruplarına göre postnatal dönemde kardiyak malformasyonu olan ve olmayanlar arasında fark karşılaştırıldığında dağılımın her iki grupta benzer olduğu; düşük, normal ve yüksek doğum ağırlığı olanlarda kardiyak anomali açısından fark

olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 4.7. KKH Bulunanlar ile Bulunmayan Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Antropometrik ölçüm	Postnatal KKH		p değeri
	VAR (n=201) Ortalama \pm SS (dağılım aralığı)	YOK (n=47) Ortalama \pm SS (dağılım aralığı)	
Gebelik yaşı (hafta)	37,53 \pm 1,92 (29-41)	38,48 \pm 1,48 (34-41)	0,002
Doğum vücut ağırlığı (gr)	2950 \pm 610 (770-4800)	3200 \pm 460 (1560-3990)	0,004
Doğumda baş çevresi (cm)	34 \pm 2,31 (24-40)	34,00 \pm 1,21 (29-36)	0,263
Güncel yaş (ay)	13,96 \pm 10,8 (0-38)	15,2 \pm 10,31 (4-38)	0,316
Güncel vücut ağırlığı (gr)	8900 \pm 1500 (1500-16300)	9360 \pm 2460 (4350-16500)	0,023
Güncel boy (cm)	77,50 \pm 10,44 (48-97)	74 \pm 9,35 (57-96)	0,455
Güncel baş çevresi (cm)	45,00 \pm 6,09 (26-55,5)	45 \pm 2,77 (38,5-50,5)	0,074

KKH: Konjenital kalp hastalığı, **SS:** Standart sapma

Normal/normalin varyantı, basit, önemli ve kompleks kardiyak malformasyon gruplarındaki olgular doğum vücut ağırlığı, doğum baş çevresi, güncel vücut ağırlığı, güncel boy ve güncel baş çevresi ortalamaları açısından karşılaştırılmıştır. Diğer kalp anomalileri grubunda yalnızca dört olgu olması üzerine istatistiksel karşılaştırmalar yapılırken bu grup dâhil edilmemiştir. Bu gruplardaki hastalar arasında doğum vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Bunun üzerinde gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırılmış ve bulunan istatistiksel farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı araştırılmıştır. Anlamlı farkın kompleks kardiyak malformasyon ile basit kardiyak malformasyon gruplarından kaynaklandığı görülmüştür ($p<0,05$). Benzer şekilde postnatal kardiyak bulgular ile güncel vücut ağırlıkları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durum kompleks kardiyak malformasyon ile normal/normalin varyantı ($p<0,05$) ve kompleks kardiyak malformasyon ile basit kardiyak malformasyon ($p<0,05$) grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların doğum vücut ağırlıkları ortalama 2840 \pm 550 gram olup, dağılım aralığı 1760 ile 4800 gr arasında değişmektedir. Basit kardiyak malformasyonu olan hastaların doğum vücut

ağırlıkları ortalama 2950 gram olup, dağılım aralığı 770 ila 3770 gr arasında değişmektedir. Normal/normalin varyantının grubundaki 47 olgunun 45'inin (%95,7), basit kardiyak malformasyonu olan 99 olgunun 85'inin (%85,9) ve kompleks kardiyak malformasyonu olan 77 hastanın 59'unun (%76,6) güncel vücut ağırlıkları 3 ile 97 persentil arasındadır. Kompleks kardiyak malformasyonu olan 77 hastanın 40'ı (%51,9) ile basit kardiyak malformasyonu olan 99 hastanın 38'inin (%38,4) doğum vücut ağırlıkları 10 ila 50 persentil arasındadır. Kompleks KKH bulunan hastalardan 8'inin (%10,3) doğum vücut ağırlıkları ve 17'sinin (%22,1) güncel vücut ağırlıkları 3 persentilin altındayken, basit KKH bulunan hastalardan 4'ünün (%4) doğum vücut ağırlıkları ve 12'sinin (%12) güncel vücut ağırlıkları 3 persentilin altındadır.

Kardiyak malformasyon grupları arasında doğum ve güncel baş çevreleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu, doğum baş çevreleri arasındaki farkın kompleks kardiyak malformasyon ile normal/normalin varyantı ($p<0,05$) grupları ve kompleks kardiyak malformasyon ile basit kardiyak malformasyon ($p<0,05$) gruplarından kaynaklandığı görülmüştür. Kardiyak malformasyon grupları arasında güncel baş çevresi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar ise; kompleks kardiyak malformasyon ile normal/normalin varyantı ($p<0,05$) grupları ve kompleks kardiyak malformasyon ile basit kardiyak malformasyon ($p<0,05$) gruplarından kaynaklanmaktadır.

Kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların doğum baş çevreleri ortalama $33,12\pm 1,84$ cm olup, dağılım aralığı 29 ile 38 cm arasında değişmektedir. Basit kardiyak malformasyonu olan hastaların doğum baş çevreleri ortalama $34,02\pm 2,43$ cm olup, dağılım aralığı 24 ile 37 cm arasında değişmektedir. Normal/normalin varyantı kalp bulguları olan olguların doğum baş çevreleri ortalama $33,93\pm 1,21$ cm olup, dağılım aralığı 29 ile 36 cm arasında değişmektedir. Bu gruplarda doğum baş çevresi 3 persentil altında olanların sayısı basit KKH grubunda üç (%3) olarak, kompleks KKH grubunda iki (%2,6) olarak bulunmuş ve normal/normalin varyantı grubunda gözlenmemiş olup istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Normal/normalin varyantının grubundaki 47 olgunun 42'sinin (%89,4), basit

kardiyak malformasyonu olan 99 hastanın 84'ünün (%84,8) ve kompleks kardiyak malformasyonu olan 77 olgunun 61'inin (%79,2) güncel baş çevreleri 3 ila 97 persentil arasındadır. Normal/normalin varyantı grubundaki 47 olgunun 26'sının (%55,3), kompleks kardiyak malformasyonu olan 77 olgunun 41'inin (%53,2) ve basit kardiyak malformasyonu olan 99 olgunun 36'sınının (%36,4) doğum baş çevreleri 10 ila 50 persentil arasındadır. Bu gruplarda güncel baş çevresi 3 persentil altında olanların sayısı basit KKH grubunda 9 (%9,1), kompleks KKH grubunda 13 (%16,8) olarak bulunmuş ve normal/normalin varyantı grubunda bir (%2,1) olup istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Doğum vücut ağırlığı 3 persentil altında olan 11 hastanın hepsinin kardiyak defekti olduğu saptanmıştır. Bunlardan 7'si kompleks, 2'si önemli ve 2'si basit kardiyak malformasyondur. Güncel boyu 3 persentil altında olan 11 hastanın hepsinin kardiyak defekti olduğu saptanmıştır. Bunlardan 4'ü kompleks, 2'si önemli ve 5'i de basit kardiyak malformasyona sahiptir (Tablo 4.8 ve 4.9). Normal/normalin varyantı grubundaki olguların hiçbirinin doğum vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi değerleri 3 persentil altında veya 97 persentil üzerinde değildir. Yenidoğan döneminde ancak kalça USG yapıp gelişimsel kalça displazisi dışlandıktan sonra boy ölçümü yapıldığından, doğum boyu bilgisine ulaşabildiğimiz sadece 15 olgumuz mevcuttur.

Tablo 4.8. Doğum Vücut Ağırlığı 3 Persentil Altında Olan Hastalar

Hasta No	Fetal Kardiyak Bulgu	Fetal Kardiyak Bulgu Kategorisi	KKH Tipi	KKH Kategorisi
4	Tam AVSD	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks
95	ÇÇRV, VSD, PS	Kompleks	ÇÇRV, çoklu VSD, sekundum ASD, PDA	Kompleks
145	Geniş ASD	Basit	Sekundum ASD	Basit
158	ÇÇRV, PS, inlet VSD	Kompleks	ÇÇRV, geniş malalignment VSD, sekundum ASD	Kompleks
193	Ekojenik odak	Hiperekojen odak	ASD, ASA, PDA, hafif PS	Basit
209	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Yüksek yerleşimli sekundum ASD, musküler VSD, AoK	Önemli
210	Sınırdaki hipoplastik LV	Kompleks	İstmus hipoplazisi AoK, geniş PDA, VSD, PFO	Önemli
213	Trunkus arteriyozus, VSD	Kompleks	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta yetmezlik ve darlık	Kompleks
219	Triküspit ve RV hipoplazisi	Kompleks	Dekstrokardi, PA, AVSD, sağ atriyal izomerizm, sağ arkus aorta, ince PDA ve pulmoner arter	Kompleks
228	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks
242	VSD, PA, MAPCA'larla dolan pulmoner arter yatağı	Kompleks	Trunkus arteriyozus, geniş VSD, ASD	Kompleks

ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atrioventriküler septal defekt, AV: Atrioventriküler, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, RV: Sağ ventrikül TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 4.9. Güncel Boy Uzunluğu 3. Persentil Altında Olan Hastalar

Hasta No	Fetal Kardiyak Bulgu	Fetal Kardiyak Kategori	KKH tipi	KKH Kategori
1	Tam AVSD	Kompleks	Sekundum ASD, PDA, PSSVC	Basit
4	Tam AVSD	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks
56	Fonksiyonel tek ventrikül, geniş VSD	Kompleks	Triküspit atrezisi, ASD, geniş PDA	Kompleks
65	BAT, fonksiyonel tek ventrikül mitral atrezi ağır LV hipoplazisi	Kompleks	BAT, mitral atrezi, çoklu ASD, geniş VSD	Kompleks
103	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit
145	Geniş ASD	Basit	Sekundum ASD, PDA	Basit
179	Hipoplastik LV, geniş VSD	Kompleks	AoK, geniş VSD, ASD, transvers arkus aorta ve distalinde hipoplazi	Önemli
193	Ekojenik odak	Hiperekojen odak	ASD, ASA, PDA, hafif PS	Basit
194	Geniş ASD, VSD	Basit	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit
204	Tam AVSD, tek atriyum, AV kapak yetmezliği	Kompleks	Tam AVSD, restriktif VSD, PA, aortik outlet RV, vertikal PDA	Kompleks
209	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Yüksek yerleşimli geniş sekundum ASD, musküler VSD, AoK	Önemli

AoK: Aort koarktasyonu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atriyoventriküler septal defekt, **AV:** Atriyoventriküler, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **KKH:** Konjenital kalp hastalığı, **LV:** Sol ventrikül, **PA:** Pulmoner atrezi, **PS:** Pulmoner stenoz, **PSSVC:** Persistan sol superior vena kava, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **RV:** Sağ ventrikül, **VSD:** Ventriküler septal defekt

KKH bulunanlarda ekstrakardiyak malformasyonu olanlar ve olmayanlar arasında gebelik yaşı, doğum vücut ağırlığı, doğum baş çevresi, güncel vücut ağırlığı, güncel boy ve güncel baş çevresi ortalamaları ve persentilleri karşılaştırıldığında doğum vücut ağırlıkları ($p<0,05$), doğum baş çevreleri ($p<0,05$), güncel vücut ağırlıkları ($p<0,05$) ve güncel baş çevreleri ($p<0,05$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak gebelik yaşı ve güncel boy uzunlukları ($p>0,05$) arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir (Tablo 4.10.). KKH saptanan ve ekstrakardiyak malformasyonu olan canlı doğan 55 hastanın doğum vücut ağırlıkları persentilleri incelendiğinde 27'sinin 10 ila 90 persentil arasında, 24'ünün 10 persentil altında ve dördünün 90 persentil üzerinde olduğu saptanmıştır. KKH olan ve ekstrakardiyak malformasyonu olmayan canlı doğan 146 hastanın doğum vücut

ağırlıkları persentilleri incelendiğinde, 124'ünün 10 ila 90 persentil arasında, 17'sinin 10 persentil altında ve beşinin 90 persentil üzerinde olduğu saptanmıştır. Canlı doğan KKH saptananlarda ekstrakardiyak malformasyonu olan ve olmayan hastaların doğum vücut ağırlıkları persentilleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bu fark ekstrakardiyak malformasyonu olanların doğum vücut ağırlıklarının daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 4.10. Ekstrakardiyak Malformasyonu Olanlar ile Olmayanların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirmesi

Antropometrik ölçüm	Ekstrakardiyak malformasyon		p değeri
	VAR (n=55) Ortalama ± SS	YOK (n=146) Ortalama ± SS	
Gebelik yaşı (hafta)	37,18	37,66	0,161
Doğum vücut ağırlığı (gr)	2,636±0,74	2,982±0,52	0,02
Güncel vücut ağırlığı (gr)	7,056±3,99	8,862±3,56	0,02
Doğum baş çevresi (cm)	32,81±2,74	33,80±1,65	0,015
Güncel baş çevresi (cm)	40,68±6,85	43,45±5,61	0,009
Güncel boy (cm)	74,88±12,53	78,48±9,54	0,11

KKH: Konjenital kalp hastalığı, **SS:** Standart sapma

4.3. PRENATAL ÖYKÜDEKİ ÖZELLİKLER

Transtorasik ekokardiyografi veya otopsi ile kalp değerlendirmesi yapılan 258 olgudan 100'ünün annesinin gebelikte ilaç kullandığı, bunların 36'sının kısa ve/veya uzun süreli olarak çoklu ilaç kullandığı öğrenilmiştir (Tablo 4.11). Kalp görüntülemesinde kardiyak malformasyon saptanan 81 hastanın annesinin prenatal dönemde ilaç kullanım öyküsü mevcuttur. İlaçlar fetüste ortaya çıkabilecek hasar oluşturma riskine göre gruplandırılmış ve çoklu ilaç kullanımında en riskli kategorideki ilaç baz alınmıştır. Çocuğunda KKH saptanan ve gebeliğinde ilaç kullanan annelerin 11'inde A grubu, 24'ünde B grubu, 18'inde C grubu ve 26'sında D grubu ilaçları ile ikisinde bilinmeyen ilaç kullanım öyküsü mevcuttur. Prenatal dönemde ilaç maruziyeti olan tüm fetüsler değerlendirildiğinde bu olgularda postnatal dönemde en sık basit kardiyak malformasyon (%50) saptanmıştır.

Bunlardan B grubu ilaç kullananların 18'inde (%60), C grubu ilaç kullananların 13'ünde (%65) ve D grubu ilaç kullananların 16'sında (%50) basit kardiyak malformasyon saptanmıştır. İlaç kullananların 19'unun (%19) bebeğinde postnatal dönemde herhangi bir kardiyak malformasyon olmadığı görülmüştür, bunların A, B, C ve D gruplarından ilaç kullandıkları izlenmiştir. Kullanılan ilaçların gebelik kategorileri ile bebekte KKH saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı gözlem sayılarının az olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Tablo 4.11. Gebelikte Annelerin Kullandığı İlaçlar

İlaç kategorisi	İlaç türü	İlaç maruziyeti olan olgular
A	Na-L-tiroksin	8, 11, 20, 31, 39, 56, 66, 68, 71, 77, 80, 90, 96, 98, 101, 112, 120, 124, 143, 146, 153, 182, 194, 198, 201, 215, 233, 240, 250
B	Enoksaparin sodyum	3, 15, 28, 29, 30, 31, 36, 38, 48, 51, 55, 66, 67, 68, 70, 72, 78, 79, 122, 145, 146, 164, 171, 180, 194, 207, 215
	Fosfomisin	24, 52, 53, 87, 89, 90, 91, 92, 99, 118, 138, 157, 166, 186, 199, 205, 206, 252
	Amoksisilin klavunolat	12, 21, 34, 71, 153, 172, 235
	Benzatin penisilin G	5, 170
	Tenofovir	85
	Prednisolon	31
	Kalsitriol	194
	Nitrofurantoin	113
	Ertapenem	161
	Diklofenak potasyum	12
C	Naprosken sodyum	95
	İnsülin glarjin	23, 45, 54, 61, 71, 135, 148, 153, 154
	Betametazon	24, 89, 201, 202
	Metilprednisolon	51, 72, 122
	Hidroksiklorokin	31, 79, 131
	Sertralin	43
	Deksametazon	79
	Nifedipin	28
D	Levetirasetam	40
	Asetilsalisilik asit	3, 26, 30, 36, 41, 51, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 85, 95, 122, 131, 145, 163, 164, 180, 197, 200, 201, 207, 209, 238
	Valproik asit	60, 229
	Progesteron	96
	İnsan anti-D immüoglobulini	168
	Kolşisin	112
Bilinmeyen	Propiltiourasil	199
	Antibiyotik	111, 179

İlaç kullandığı öğrenilen annelerin 29'unun (%31,5) antibiyotik, 29'unun (%31,5) Na-L-tiroksin, 27'sinin (%28,4) enoksaparin sodyum ve 27'sinin (%28,4) asetilsalisilik asit kullandığı belirlenmiştir (Tablo 4.11). Analjezikler (naproksen sodyum, diklofenak potasyum) ilk trimesterde, antibiyotikler farklı trimesterlerde ve kısa süreli olarak kullanılmış olup bunların dışında kullanılan ilaçlar ise ilk trimesterden itibaren uzun süreli olarak kullanılmışlardır. Prenatal dönemde kullanılan ilaçlarla postnatal dönemde saptanan kardiyak bulgular arasında ilişki incelendiğinde prenatal dönemde annesi antibiyotik kullanan 29 bebeğin 16'sında basit kardiyak malformasyon, beşinde PFO, dördünde kompleks kardiyak malformasyon, üçünde önemli kardiyak malformasyon ve birinde normal/normalin varyantı kalp bulguları saptanmıştır. Prenatal dönemde annesi Na-L-tiroksin kullanan 29 bebeğin 11'inde basit kardiyak malformasyon, sekizinde kompleks kardiyak malformasyon, beşinde PFO, üçünde normal/normalin varyantı kalp bulguları ve ikisinde önemli kardiyak malformasyon bulunmuştur. Prenatal dönemde annesi enoksaparin sodyum kullanan 27 bebeğin 14'ünde basit kardiyak malformasyon, altısında kompleks kardiyak malformasyon, üçünde normal/normalin varyantı kalp bulguları, ikisinde PFO ve ikisinde önemli kardiyak malformasyon saptanmıştır. Prenatal dönemde annesi asetilsalisilik asit kullanan 27 bebeğin 17'sinde basit kardiyak malformasyon, beşinde kompleks kardiyak malformasyon, üçünde normal/normalin varyantı kalp bulguları ve ikisinde PFO tespit edilmiştir. Prenatal dönemde kullanılan ilaçlar ile bebekteki KKH arasında ilişki olup olmadığı gözlem gruplarında sayıların istatistiksel açıdan yetersiz olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Araştırma popülasyonundaki olguların annelerinde prenatal dönemde TORCH enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktur. Gebelik sırasında enfeksiyon geçiren 40 annenin 29'unun (%11,2) idrar yolu enfeksiyonu ve 9'unun (%3,5) üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öğrenilmiş, bu 40 anneden 21'inin (%52,5) bebeğinde basit kardiyak malformasyon saptanmıştır. Gözlem gruplarındaki sayıların yetersiz olması nedeniyle kardiyak malformasyon ve gebelikte geçirilen enfeksiyonlar arasında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Araştırma popülasyonundaki 268 fetüsün prenatal dönemde alkol ve madde maruziyeti olmadığı, sadece bir annenin prenatal dönem boyunca günde 3-4 adet

sigara içtiği öğrenilmiştir. Bu bebeğin doğum sonrası yapılan ekokardiyografisinde önemli kardiyak malformasyon (geniş VSD, biküspit aort kapağı, ASD) saptanmıştır.

Kronik hastalık öyküsü 258 olgunun 77'sinin annesinde mevcuttur (Tablo 4.12). En sık görülen kronik hastalıklar trombofili ile hipotiroididir ve bazı annelerde çoklu kronik hastalık mevcuttur. Olguların 25'inde (%9,7) trombofili, 20'sinde (%7,8) hipotiroidi ve yedisinde (%2,7) hem hipotiroidi hem de trombofili öyküsü mevcut olmakla birlikte toplam 33'ünde (%12,8) trombofili ve 30'unda (%11,7) hipotiroidi öyküsü mevcuttur. Annesinde trombofili olan 33 olgunun 20'sinde basit kardiyak malformasyon ve yedisinde kompleks kardiyak malformasyon postnatal dönemde saptanmıştır. Annesinde hipotiroidi olan 30 olgunun 11'inde basit, 10'unda kompleks ve ikisinde önemli kardiyak malformasyon, yedisinde normal/normalin varyantı kalp bulguları postnatal dönemde saptanmıştır. Olguların dokuzunun (%3,4) annesinde gestasyonel diabetes mellitus öyküsü mevcuttur ve hepsi insülin tedavisi ile takip edilmiştir. Bu dokuz olgunun postnatal kardiyak değerlendirilmesinde yedisinde basit kardiyak malformasyon, birinde septal hipertrofi ve birinde kompleks kardiyak malformasyon (BAT) saptanmıştır.

Tablo 4.12. Maternal Kronik Hastalık Öyküsü Bulunanlar

Kronik Hastalıklar	Anneler (Olgu No)
Trombofili	3, 15, 26, 29, 30, 31, 36, 38, 41, 48, 51, 55, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 85, 95, 145, 163, 164, 171, 180, 194, 197, 200, 201, 207, 209, 215
Hashimoto tiroiditi	4, 8, 11, 20, 31, 39, 56, 66, 68, 71, 77, 80, 90, 96, 98, 101, 112, 124, 128, 143, 146, 153, 182, 183, 194, 198, 215, 233, 240, 250
Diabetes mellitus	23, 45, 54, 61, 71, 135, 148, 153, 154
Epilepsi	40, 60, 229
Romatoid artrit	122
Hipertansiyon	28, 206
SLE	79
Sjögren sendromu	131
Astım	206
Anksiyete bozukluğu	1, 43
Geçirilmiş ARA karditi	5, 170
Hipertiroidi	199
Psöriazis	33
Ailevi Akdeniz Ateşi	112
Kronik hepatit B	85
ARA: Akut romatizmal ateş, SLE: Sistemik lupus eritematozus	

4.4. AİLE ÖYKÜSÜNDEKİ ÖZELLİKLER

KKH bulunan 210 hastadan 14'ünün (%6,6) ailesinde KKH öyküsü vardır (Tablo 4.13). Soygeçmiş sorgulamasında altı (%2,9) ASD, bir (%0,4) BAT, bir (%0,4) VSD, bir (%0,4) ÇÇRV, bir aort stenozu (%0,4), bir tam AVSD ve bir (%0,4) pulmoner stenoz öyküsü öğrenilmiştir. İki hastada (%0,9) ise ailede KKH olmasına rağmen KKH tipi bilinmemektedir. Ailede KKH öyküsünün, hastaların dokuzunda (%4,3) birinci derece akrabalarda ve beşinde (%2,4) ikinci veya üçüncü derece akrabalarında bulunduğu öğrenilmiştir.

Birinci derece akrabasında KKH öyküsü bulunan 9 hastadan sekizinin kardeşinde ve birinin annesinde kardiyak malformasyon mevcuttur. Yedi hastanın kardeşlerinde ASD (3 olgu), VSD (1 olgu), pulmoner stenoz (1 olgu), ÇÇRV (1 olgu) ve tam AVSD (1 olgu) olduğu saptanmıştır. Kompleks kardiyak malformasyonu olan iki hastanın ve basit kardiyak malformasyonu olan dört hastanın kardeşleriyle aynı kategoride yer alan kardiyak malformasyonlara sahip olduğu öğrenilmiştir. Bir hastanın kardeşindeki kardiyak defektin tipi bilinmemesi nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır. Bir hastanın ise annesinde ASD mevcuttur. Gözlem sayısı yetersizliği nedeniyle KKH ile kardeşinde veya tüm birinci derece akrabalarında KKH olması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

KKH olan 210 hastanın beşinde (%2,4) ikinci veya üçüncü derece akrabalarında KKH öyküsü mevcuttur (Tablo 4.13). Bunlardan iki ASD, bir BAT ve bir aort stenozu varlığı saptanmıştır. Bir hastanın ise üçüncü derece akrabasında bulunan kardiyak defektin tipi bilinmemektedir. Gözlem sayısının yetersiz olması nedeniyle KKH ile ikinci ve üçüncü derece akrabalarda KKH olması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

KKH tanısı alan 210 hastanın dokuzunun (%4,3) ailesinde genetik hastalık öyküsü vardır (Tablo 4.13). Bu hastaların aile öyküsünde spinal musküler atrofi (2 olgu), 22q11.2 delesyon sendromu (3 olgu-ikisi klinik, biri moleküler tanı) ve 10q26 delesyonu 4q31 duplikasyonu (1 olgu) bulunmaktadır. Basit kardiyak malformasyonu olan bir hastanın (Hasta no: 87) kız kardeşinde mülleryen agenezi ile boy kısalığı ve erkek kardeşinde bilateral sensorinöral işitme kaybı ile ritim bozukluğu mevcuttur ancak bu kardeşlerin genetik hastalıklarının etiyolojileri henüz bilinmemektedir. Bir hastanın (Hasta no: 27) ailesinde nedeni bilinmeyen işitme

kaybı ve diğer bir (%1,2) hastanın (Hasta no: 34) ailesinde ise genetik hastalık olduğu düşünülmekle birlikte ne olduğu bilinmemektedir.

Yedi hastanın kardeşinde bilinen bir hastalık veya konjenital anomali olduğu öğrenilmiştir. Bunlardan ikisinin konjenital diyafragma hernisi, ikisinin spinal musküler atrofi tanısı, birisinin nöroblastom tanısı ve birisinin spina bifida ile hidrosefalisi olan kardeşi mevcuttur. Ayrıca bir hastanın mülleryen agenezi ile boy kısalığı ve erkek kardeşinde bilateral sensörinöral işitme kaybı ile ritim bozukluğu olan erkek kardeşi mevcuttur. Gözlem sayısının yetersiz olması nedeniyle KKH bulunan hastalar ile kardeşlerinde bilinen genetik hastalık veya ekstrakardiyak anomali olması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.13. Ailesinde KKH ve Genetik Hastalık Öyküsü Olan Hastaların Dökümü

Hasta No	Postnatal Eko	Birinci derece akraba	İkinci veya üçüncü derece akraba
15	Sekundum ASD	-	Anneanne-ASD
27	2. derece TY	Anne-ASD	Amca-İki taraflı SNİK
39	Küçük sekundum ASD	-	Anneanne-ASD, Kuzen-çoklu delik
57	PA, kritik PS, 4. derece TY	-	Babasının teyzesi-Delik?
58	Sekundum ASD, periferik PS	Kardeş-ASD	-
76	Sekundum ASD	Kız kardeş-PS	-
93	VSD	-	Dayı-BAT
105	Sekundum ASD, ince PDA	Kardeş-VSD	-
124	BAT, PFO	Kız kardeş-Delik?	-
141	Sekundum ASD, ASA	Kardeş-ASD	-
152	Sekundum ASD, çoklu midmusküler VSD	ASD	-
173	Sekundum ASD	-	Teyze-AS
203	ÇÇRV, sekundum ASD, PDA	İkiz eşi-Tam AVSD 22q11.2 del sendromu (Klinik tanı)	-
204	Tam AVSD, restriktif VSD, PA, aortik outlet RV, vertikal PDA	İkiz eşi-ÇÇRV 22q11.2 del sendromu (Klinik tanı)	-
34	Çift arkus aorta	-	Amca-CP Hala-CP, hafif ZY
87	Sekundum ASD	Kız kardeş- Mülleryen agenezi ve boy kısalığı Erkek kardeş-İki taraflı SNİK ve ritim bozukluğu	-
145	Sekundum ASD, PDA	Kardeş-SMA	-
193	ASD, ASA, PDA, hafif PS	-	Kuzen-10q26 del 4q31 duplikasyonu
194	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	Annesi 22q11.2 del	-
267	Kardiyomegali	Kardeş-SMA	-

AS: Aort stenozu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atriyovenriküler septal defekt, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **CP:** Serebral palsi, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **RV:** Sağ ventrikül, **SMA:** Spinal musküler atrofi, **SNİK:** Sensorinöral işitme kaybı, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **ZY:** Zihinsel yetersizlik

4.5. EŞLİK EDEN ANOMALİLERİN İNCELENMESİ

Canlı doğan 248 bebeğin 201'ine işitme testi, 162'sine Denver II GTT ve 151'ine göz muayenesi yapılabilmektedir. İşitme testi yapılan 201 bebeğin 47'sinde postnatal dönemde kardiyak malformasyon saptanmamıştır. KKH olan ve işitme testi yapılan 154 bebeğin ikisinde tek taraflı ve birinde bilateral işitme kaybı tespit edilmiştir. İşitme testinde bilateral işitme kaybı olduğu saptanan hasta (Hasta no: 4) trizomi 21 tanısı almıştır. Tek taraflı işitme kaybı olan iki hastadan birinin işitme kaybı devam etmiş ve bu hastaya da trizomi 21 tanısı konmuştur. Diğer hastanın (Hasta no: 197) ise ilk değerlendirmesinde işitme kaybı olan sol kulağında dış kulak yolu görüntülenememiş, ayrıca bilateral kulak lobüllerinde *crease*'leri gözlenip solda mikrotia olduğu düşünülmüştür. Ancak sonraki muayenesinde dış kulak yolu görülebilmemiş, ayrıca sol kulağının vertikal uzunluğunun (3,5 cm) sağ kulağın vertikal uzunluğuna (4,0 cm) göre daha kısa olduğu görülmüş, ancak her iki kulak boyutlarının yaşa göre üç persentilden büyük olduğu ve normal aralıkta bulunduğu saptanmıştır (sağ kulak=4,0 cm 0 ila -1 SD arasında, sol kulak=3,5 cm -1 ila -2 SD arasında). Bu hastaya yapılan dördüncü işitme testinde hastanın sol kulağı da işitme testini geçebilmiştir. KKH bulunan ve işitme kaybı saptanan iki hastanın da trizomi 21 tanısı mevcut olup ikisinde de tam AVSD (kompleks kardiyak malformasyon) saptanmıştır. Yenidoğan tarama programında olması nedeniyle işitme testi olguların büyük çoğunluğunda yapılmıştır. Test yapılamayan 47 olgu ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gereksinimi nedeniyle yatmışlar, ancak yatışları sırasında işitme testi yapılamadan eksitus olmuşlardır. Çalışmamızda KKH bulunan hastalarda konjenital işitme kaybı oranı %1,3 (2/154) bulunmuş ve işitme kaybının trizomi 21 ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Göz muayenesi yapılan 151 bebeğin 37'sinde postnatal dönemde kardiyak malformasyon saptanmamıştır. KKH olan ve göz muayenesi yapılan 114 hastanın 16'sının (%14) göz muayenesinde anormal bulgular saptanmıştır. Strabismus (6 hasta), astigmat (3 hasta), hipermetropi (1 hasta), prematüre retinopatisi (1 hasta), *Brushfield* lekeleri (1 hasta), bilinmeyen görme kaybı (1 hasta), strabismus ile astigmat (1 hasta), ptozis ile hipermetropi (1 hasta) ve kolobom ile koryoretinal atrofi (1 hasta) hastalarda görülen anormal göz muayenesi bulgularındandır. Göz muayenesinde saptanan anormal bulgulardan prematüre retinopatisi prematürite

komplasyonu olarak değerlendirilerek çalışmadaki KKH olan hastalara eşlik eden göz anomalilerine dâhil edilmemiştir. Böylece anormal göz muayene bulgusu saptanan 15 hastanın 6'sında kompleks (tam AVSD, triküspit atrezisi, BAT), dördünde önemli (TOF, hafif Ebstein anomalisi, aort stenozu, AoK) ve beşinde basit kardiyak malformasyon (sekundum ASD, sol boşluklarda genişleme) olduğu saptanmıştır. *Brushfield* lekeleri trizomi 21 tanılı bir olgumuzda görülmekle birlikte trizomi 21 tanılı başka iki hastada ise strabismus saptanmıştır. Çalışmamızda KKH bulunan hastalarda eşlik eden göz anomalisi oranı %13,2 (15/114) olarak saptanmış olup bunların da %20'sinin (3/15) trizomi 21 ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Gelişimsel değerlendirme olguların altı yaşından küçük olmaları nedeniyle Denver II GTT ile yapılmıştır. Test yapılan 162 bebeğin 42'sinde KKH bulunmamaktadır. KKH bulunan ve Denver II GGT yapılan 120 hastanın 21'inde (%17,5) gelişme geriliği saptanmıştır. Onbir (%9) bebekte global, beş (%4) bebekte dil alanında, dört (%3,3) bebekte kaba motor alanında ve bir (%0,8) bebekte de ince motor alanında gelişme geriliği saptanmıştır. Global gelişme geriliği olan 11 hastanın hepsinde kompleks kardiyak malformasyonlar ile ekstrakardiyak malformasyonlar mevcuttur. Bunların yedisinde trizomi 21, birinde 4q parsiyel trizomi ve 10q26 delesyonu, birinde Galen veni anevrizması saptanırken çoklu anomalileri bulunan diğer iki hastanın sendromik değerlendirmeleri, mikrodizin ve WES analizleri de normal bulunmuştur. On bebekte ise birer alanda gelişme geriliği saptanmış ancak bu bebeklerin altısının takibinde Denver II GTT'nin normal olduğu görülmüştür.

Canlı doğan 248 bebeğin 153'üne tiroid fonksiyon testi yapılmış olup bunların 25'inde postnatal dönemde kardiyak malformasyon saptanmamıştır. KKH olan ve tiroid fonksiyon testi yapılan 128 hastanın 10'unda (%7,8) hipotiroidi saptanmıştır. Bu hastaların beşinde basit kardiyak malformasyon, dördünde kompleks kardiyak malformasyon ve birinde önemli kardiyak malformasyon bulunmaktadır (Tablo 4.14). Hipotiroidi tanılı bebeklerin ikisinde trizomi 21, ikisinde 22q11.2 delesyonu ve birinde 4q parsiyel trizomi 10q26 delesyonu saptanmıştır. KKH ve hipotiroidi birlikteliğinin %50 oranda genetik sendrom tanılı hastalarda olduğu saptanmıştır. Canlı doğan 248 bebeğin 198'inin serum kalsiyum düzeyi değerlendirilmiş olup bunların 33'ünde postnatal dönemde kardiyak malformasyon saptanmamıştır. KKH olan ve serum kalsiyum düzeyi değerlendirilen 165 hastanın yedisinde (%4,2) hipokalsemi saptanmıştır. Hipokalsemi olan

hastaların altısında kompleks kardiyak malformasyon, birinde basit kardiyak malformasyon saptanmıştır (Tablo 4.14). Bu yedi bebeğin üçünde 22q11.2 delesyonu, birinde 9q34.3 delesyonu mevcuttur. KKH ve hipokalsemisi olan hastaların %57'sinin bilinen genetik sendromu mevcuttur. Hipokalsemisi ve KKH olan iki hastanın (Hasta no: 216 ve 246) eşlik eden başka anormal bulguları da olması nedeniyle bu hastalara bazı genetik analizler yapılmış olmasına rağmen genetik etiyojileri aydınlatılamamıştır, bir hastaya ise klinik tanı olarak CHARGE sendromu tanısı konmuştur (Hasta no: 208).

Tablo 4.14. Hipokalsemi veya Hipotiroidi Bulunan KKH Olan Hastalar

Hasta No	KKH tipi	KKH kategori	Tiroid Fonksiyonları	Kalsiyum düzeyi	Tanı
2	Tam AVSD	Kompleks	Hipotiroidi	Normokalsemi	Trizomi 21
4	Tam AVSD	Kompleks	Hipotiroidi	Normokalsemi	Trizomi 21
124	BAT, PFO	Önemli	Hipotiroidi	Normokalsemi	Yok
146	Sekundum ASD	Basit	Hipotiroidi	Veri yok	Yok
147	Arkus aorta anomalisi, ASD, PSSVC	Basit	Hipotiroidi	Normokalsemi	Yok
182	TOF, PA, geniş VSD	Kompleks	Veri yok	Hipokalsemi	22q11.2 del sendromu
193	ASD, ASA, PDA, hafif PS	Basit	Hipotiroidi	Normokalsemi	4q31 duplikasyonu ve 10q26 delesyon
194	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	Hipotiroidi	Hipokalsemi	22q11.2 del sendromu
201	LV'de hafif hipertrofi, sekundum ASD, pulmoner <i>sling</i> anomalisi	Basit	Hipotiroidi	Normokalsemi	Yok
208	BAT, ASD, VSD, çift SVC, PDA	Kompleks	Ötiroidi	Hipokalsemi	CHARGE sendromu
211	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Ötiroidi	Hipokalsemi	Kleefstra sendromu
213	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta yetmezlik ve darlık	Kompleks	Hipotiroidi	Hipokalsemi	22q11.2 del sendromu
216	Trunkus arteriyozus	Kompleks	Ötiroidi	Hipokalsemi	Yok
246	BAT, VSD, biküspit pulmoner kapak	Kompleks	Hipotiroidi	Hipokalsemi	Yok

ASA: Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atriyoventriküler septal defekt, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **Del:** Delesyon, **LV:** Sol ventrikül, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PSSVC:** Persistan sol süperiyör vena kava, **SVC:** Süperiyör vena kava, **TOF:** Fallot tetralojisi, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Bu hastalardan birinin (Hasta no: 246) klinik olarak fasiyal dismorfik özellikleri, konotrunkal kardiyak malformasyonu, hipotiroidisi ve hipokalsemisi olması nedeniyle ön tanı olarak 22q11.2 delesyon sendromu düşünülerek FISH analizi yapılmış, ancak normal olarak sonuçlanmıştır. Diğer bir hastada (Hasta no: 216) konotrunkal kardiyak malformasyon, hipokalsemi ve fasiyal dismorfik bulgular olması nedeniyle hastada ön tanı olarak 22q11.2 delesyon sendromu düşünülmüş ancak hastanın genel durumu kötü olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde genetik tetkik yapılamadan 24. gününde eksitus olmuştur. Hipokalsemisi olan diğer hastanın (Hasta no: 208) konotrunkal kardiyak malformasyonu da olması nedeniyle hastada ilk olarak 22q11.2 delesyon sendromunun dışlanması planlanarak FISH analizi yapıldı ve normal sonuçlanmıştır. Ancak hastanın eşlik eden başka malformasyonları (kolobom, koanal atrezi, büyüme geriliği) da olması üzerine CHARGE sendromu ön tanısı ile takibe alınmıştır.

Canlı doğan 246 bebeğin 84'üne abdomen ve üriner sistem ultrasonografisi yapılmış olup bunların da 72'sinde KKH saptanmıştır. Bu 72 hastanın 46'sında normal abdomen USG bulguları görülmüş olup 20'sinde (%27,8) renal anomaliler ve altısında (%8,3) gastrointestinal anomaliler tespit edilmiştir. Trizomi 21 tanılı yedi hastanın birinde (Hasta no:4) ve 22q11.2 delesyon sendromu tanılı beş hastanın üçünde (Hasta no: 108, 182, 194) renal anomaliler saptanmıştır. Canlı doğan ancak yaşamının ilk saatlerinde eksitus olup postmortem olarak değerlendirilen iki hastanın birinde konjenital diyafragma hernisi, diğerinde aspleni saptanmıştır. Ayrıca intrauterin eksitus veya terminasyon nedeniyle postmortem olarak değerlendirilebilen ve KKH olduğu doğrulanan 9 olgunun birinde at nalı böbrek saptanmıştır. Böylece postnatal (72 hasta) ve portmortem (11 hasta) incelemeler ile üriner ve gastrointestinal sistem değerlendirmesi yapılan kardiyak malformasyonu olan hastalara %25,3 (21/83) oranda üriner sistem malformasyonlarının ve %9,6 (8/83) oranda gastrointestinal sistem malformasyonlarının eşlik ettiği saptanmıştır. Ayrıca postmortem olarak değerlendirilen KKH olan 11 hastadan birinde adrenomegali ve birinde tek umbilikal arter ve birinde kardiyak sebepli olmayan non immün hidrops fetalis saptanmıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı sırasında santral sinir sistemi (SSS) görüntülemesi (genellikle transfontanel USG) yapılan 69 hastanın raporları incelenmiştir. Bu olguların beşinde postnatal dönemde kardiyak malformasyon

saptanmamıştır. KKH olan ve SSS görüntülemesi yapılan 64 hastanın 11'inde (%17,2) anormal kraniyal bulgular mevcuttur. Koroid pleksus kisti (2 hasta), hidrosefali (2 hasta), Dandy-Walker malformasyonu (1 hasta), *tethered* kord (1 hasta), mega sisterna magna (1 hasta), korpus kallozum agenezisi ile serebellar hipoplazi (1 hasta), Galen veni anevrizması (1 hasta), evre 3 germinal matriks kanaması (1 hasta) ve ventriküllerde genişleme (1 hasta) saptanan anormal kraniyal bulgulardandır. Bu hastaların hepsinin eşlik eden başka anomalisi (KKH ve SSS anomalisi dışında) veya bilinen bir genetik sendromu tanısı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.15). Ayrıca bu olguların dışında postmortem değerlendirmesi yapıp KKH saptanan 11 olgunun ikisinde korpus kallozum agenezisi saptanmıştır. Çalışmamızda KKH olan hastalara eşlik eden santral sinir sistemi anomalileri oranı %17,3 (13/75) olarak saptanmıştır. Bu orana prematürite veya YBÜ sekeli olarak saptanan anormal kraniyal bulgular dâhil edilmemiştir.

Tablo 4.15. Abdominal ve SSS Bulguları Bulunan KKH Olan Hastalar

Hasta No	KKH	Kategori	Abdominal Görüntüleme	SSS Görüntülemesi	Tam
4	Tam AVSD	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	Trizomi 21
25	Triküspit atrezisi, ASD, PDA	Kompleks	Hepatomegali	Dandy Walker malformasyonu	-
28	Geniş sekundum ASD, geniş PDA, eser AY	Basit	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	-
37	TOF	Önemli	Safra kesesi agenezisi	Normal	-
49	Hafif Ebstein anomalisi, sekundum ASD	Önemli	Hepatomegali	Hidrocefali	-
64	Sekundum ASD, hafif septal hipertrofi	Basit	Bilateral polikistik böbrek	Normal	-
95	ÇÇRV, çoklu VSD, sekundum ASD, PDA	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	-
104	TOF, VSD, BAV, hafif AS	Önemli	Bilateral böbrekte medüller ekojenite artışı	Normal	22q11.2 del sendromu
108	Interrupted aortik ark tip C, ASD, VSD, BAV	Kompleks	Bilateral böbrek parankim ekosu evre 1-2 artmış	Normal	22q11.2 del sendromu
115	Triküspit atrezisi, ASD, VSD	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	-
134	Sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	Yok	Galen veni anevrizması	-
140	Triküspit kapak anomalisi, ağır TY, sağ kalp boşluklarında genişleme	Önemli	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	-
154	BAT, musküler VSD, PDA, PFO	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	-
163	ASD	Basit	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	-
173	Sekundum ASD	Basit	Hepatomegali ve safra kesesinde çamur	Yok	-
179	AoK, geniş VSD, ASD, transvers arkus aorta ve distalinde hipoplazi	Önemli	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	-
181	BAT, ASA, ASD, PDA	Önemli	Bilateral böbrek toplayıcı sistemde kristalürü	Normal	-
182	TOF, PA, geniş VSD	Kompleks	Sol böbrek toplayıcı sistem ve üreter dilatasyonu (ileri derece)	Yok	22q11.2 del sendromu
192	TAPVD, PDA, PSSVC, midmusküler VSD	Önemli	Displastik böbrek, sol böbrekte çift toplayıcı sistem, sağ böbrekte milimetrik kistler	Tethered kord	-
194	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	22q11.2 del sendromu
195	VSD, ASD, PDA, sağ boşluklarda genişleme	Basit	Safra kesesinde çamur	Koroid pleksus kisti	Trizomi 13
201	LV'de hafif hipertrofi, sekundum ASD, pulmoner sling anomalisi	Basit	Bilateral böbrek parankim ekosu evre 1-2 artmış	Yok	-
208	BAT, ASD, VSD, çift SVC, PDA	Kompleks	Bilateral böbrek konturlarında lobüle görünüm	Mega sisterna magna	CHARGE sendromu
211	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Grade 3 germinal matriks kanaması	Kleefstra sendromu
212	Fonksiyonel tek ventrikül, tek atriyum	Kompleks	Aspleni, situs ambigu	Normal	-
213	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta yetmezlik ve darlık	Kompleks	Normal	Bilateral ventriküllerde genişleme	22q11.2 del sendromu
215	PA	Kompleks	Normal	Koroid pleksus kisti	-
218	Interrupted aortik ark tip B, geniş inlet VSD	Kompleks	Displastik böbrek	Normal	-
230	Dekstroardi, PSSVC, 1. derece MY	Kompleks	Ekstrarenal pelvis	Hidrocefali	-
231	Sekundum ASD, PSSVC, geniş PDA	Basit	Yok	Korpus kallozum agenezisi, serebellar hipoplazi	Trizomi 18
242	Trunkus arteriyozus, geniş VSD, ASD	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	-

AS: Aort stenozu, ASD: Atriyal septal defekt, AoK: Aort koarktasyonu, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, AY: Aort yetmezliği, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül, MY: Mitral yetmezlik, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PSSVC: Persistan sol süperiyör vena kava, RV: Sağ ventrikül, SVC: Süperiyör vena kava, SSS: Santral sinir sistemi, TAPVD: Total anormal pulmoner venöz dönüş, TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt

4.6. GENETİK İNCELEMELER

Altta yatan genetik etiolojinin aydınlatılmasında klinik genetik muayenenin yönlendirdiği şekilde kromozom analizi, FISH analizi, MLPA yöntemi, mikrodizin analizi, sekanslama yöntemi veya tüm ekzom sekanslama gibi genetik tanı testlerinden yararlanılmıştır. Genetik analiz yukarıda belirtilen sırayla genetik testlerin algoritması uyarınca yapılmakla birlikte bazı hastalarda bu algoritmadaki ilk basamak genetik tetkikler atlanıp hastanın kliniğine göre ön planda kuşku duyulan genetik etiolojiye yönelik uygun test/testler yapılmıştır. Çalışmamızdaki 268 olgunun 68'ine toplam 96 genetik tanı testi uygulanmış olup 20'sinde genetik anomali saptanmıştır. Ancak test yapılan bu hastaların 60'ında KKH varlığı doğrulanmış olup bunların da 25'ine çoklu genetik tanı testi yapılmış ve toplam 77 genetik tanı testi uygulanmıştır. KKH varlığı doğrulanan hastaların yedisinde trizomi 21, beşinde 22q11.2 delesyon sendromu, ikisinde trizomi 18, birinde trizomi 13, birinde 9q34 delesyonu ve birinde 4q31 duplikasyonu ile 10p26 delesyonu saptanmıştır. İki hastada saptanan CNV ise klinikle ilişkilendirilmeyen patojenik varyant (Hasta no: 1'de 10p15 delesyonu, Hasta no: 200'de 5q21 duplikasyonu) olarak değerlendirilmiştir. Genetik incelemelerle tanı alan hastalar Tablo 4.16'de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. KKH Hastalarında Kopya Sayısı Değişiklikleri

Hasta No	Tanı	Postnatal Eko	Ek Bulgular	Tanı Yöntemi
2	Trizomi 21	Tam AVSD	DFB, strabismus, hipotiroidi, GGG	KA
4	Trizomi 21	Tam AVSD	DFB, strabismus, bilateral işitme kaybı, hipotiroidi, renal pelvis dilatasyonu, GGG	KA
17	Trizomi 21	Tam AVSD	DFB, <i>brushfield</i> lekeleri, GGG	KA
50	Trizomi 21	Tam AVSD, geniş ASD,	DFB, GGG	KA
73	Trizomi 21	Tam AVSD	DFB, GGG	KA
104	22q11.2 del sendromu	TOF, VSD, BAV, hafif AS	DFB, görme kaybı, her ki böbrekte medüller ekojenite artışı	FISH
108	22q11.2 del sendromu	<i>Interrupted</i> aortik ark tip C, ASD, VSD, BAV	Her iki böbrek parankim ekosu evre 1-2 artmış, özofagus darlığı	FISH
182	22q11.2 del sendromu	TOF, PA, geniş VSD	DFB, sol böbrek toplayıcı sistem ve ureterde ileri derece dilatasyon, hipokalsemi, ince motor geriliği	FISH
183	Trizomi 21	Tam AVSD, geniş ASD, ağır AY	DFB, tek taraflı işitme kaybı, GGG	KA
193	4q31 duplikasyonu 10q26 del	ASD, PDA, hafif PS	DFB, hipotiroidi, GGG	MD
194	22q11.2 del Sendromu	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	DFB, yarık damak, renal pelvis dilatasyonu, hipotiroidi, hipokalsemi	FISH
195	Trizomi 13	VSD, ASD, PDA, sağ kalp boşluklarında genişleme	Safra kesesinde çamur, koroid pleksus kisti	KA
199	Trizomi 21	Tam AVSD, transvers arkus ve istmus hipoplazisi, PDA	DFB	KA
210	Trizomi 18	İstmus hipoplazisi AoK, geniş PDA, VSD, PFO	DFB, özofagus atrezisi	KA
211	9q34.3 delesyonu	Hipoplastik sol kalp	DFB, renal pelvis dilatasyonu, grade 3 germinal matriks kanaması, hipokalsemi, hipospadias, bilateral inmemiş testis	KA
213	22q11.2 del sendromu	Trunkus arteriyozus, VSD	DFB, hipotiroidi, hipokalsemi, bilateral ventriküllerde genişleme	FISH
231	Trizomi 18	Geniş PDA, sekundum ASD	DFB, korpus kallozum agenezisi, serebellar hipoplazi	KA
253	Trizomi 21	Terminasyon	Otopsi yok	KA

AoK: Aort koarktasyonu, **AS:** Aort stenozu, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atrioventriküler septal defekt, **AY:** Aort yetmezliği, **BAV:** Biküspit aort kapağı, **DFB:** Dismorfik fasiyal bulgular, **Del:** Delesyon, **FISH:** Fluoresan in situ hibridizasyon, **GGG:** Global gelişme geriliği, **KA:** Kromozom analizi **MD:** Mikrodizin, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **TOF:** Fallot tetralojisi, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Fetal çalışmalarda olguların 16'sına intrauterin dönemde amniyosentez veya koryon villüs örnekleme ile ve yedisine postmortem değerlendirme sırasında alınan fibroblast örnekleme ile kromozom analizi yapılmış olup bunların da 15'inin kardiyak değerlendirmesinde malformasyon saptanmıştır. Prenatal karyotip analizi yapılan otopsi yapılmayan iki olgudan birinde trizomi 21 saptanması üzerine ailesinin kararı ile terminasyon yapılmış ancak postmortem değerlendirmesi yapılmamıştır.

Tablo 4.17. Trizomi 21 Tanılı Hastaların Dökümü

Hasta No	2	4	17	50	73	183	199
Fetal Eko	Tam AVSD	Tam AVSD	Tam AVSD	Tam AVSD	Tam AVSD	Hiperekojen odak	Dengesiz AVSD, AS
Postnatal Eko	Tam AVSD	Tam AVSD	Tam AVSD	Tam AVSD	Tam AVSD, tek AV kapak	Tam AVSD, ağır AY, geniş ASD	Tam AVSD, transvers arkus ve istmus hipoplazisi, PDA
Postnatal Eko kategori	Kompleks	Kompleks	Kompleks	Kompleks	Kompleks	Kompleks	Kompleks
Brakisefali	+	+	+	+	+	+	+
Orta yüz hipoplazisi	+	+	+	+	+	+	+
Burun kökü basıklığı	+	+	+	+	+	+	+
Epikantal katlantılar	+	+	+	+	+	+	+
Yukarı eğimli palpebral aralıklar	+	+	+	+	+	+	+
Hipertelorizm	+	+	+	+	+	+	+
Mikroretrognati	+	+	+	+	+	+	+
Yüksek damak	+	+	+	-	+	-	-
Kısa boyun	+	+	+	+	+	+	+
Kulaklarda overfolded	+	-	-	-	-	+	+
Tek palmar çizgi	İki taraflı +	İki taraflı +	İki taraflı +	İki taraflı +	Solda +	Solda +	İki taraflı +
Sandal gap	+	+	+	+	+	+	+
Göz muayenesi	Strabismus	Strabismus	Brushfield lekeleri	Normal	Normal	Yok	Yok
Renal USG	Normal	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Tiroid fonksiyonları	Hipotiroidi	Hipotiroidi	Ötiroidi	Ötiroidi	Ötiroidi	Ötiroidi	Ötiroidi
İşitme testi	Normal	İki taraflı İK	Normal	Normal	Normal	Tek taraflı İK	Yok

AS: Aort stenozu, AVSD: Atrioventriküler septal defekt, AY: Aort yetmezliği, EKO: Ekokardiyografi, İK: İşitme kaybı, USG: Ultrasonografi.

Çalışmamızda 268 olgudan 23'üne postnatal dönemde olmak üzere toplam 54 olguya kromozom analizi yapılmış olup 11'inde kromozom anöploidisi saptanmıştır. KKH doğrulanandan kromozom analizi yapılan 46 hastanın 10'unda kromozom anöploidisi saptanmış olup bunların yedisine trizomi 21, ikisine trizomi 18 ve birine trizomi 13 tanıları konmuştur. Trizomi 21 tanısı olan toplam sekiz olgu (Hasta no: 2, 4, 17, 50, 73, 183, 199 ve 253) mevcut olup bunlardan biri (Hasta no: 253) intrauterin dönemde tanı aldıktan sonra termine edilmiş ve kardiyak değerlendirmesi yapılmamış olmasına rağmen bu olgunun fetal ekokardiyografisinde kompleks kardiyak malformasyon (tam AVSD) olduğu bilinmektedir. Trizomi 21 tanılı ve postnatal kardiyak değerlendirmesi yapılan yedi olgunun hepsinde kompleks kardiyak malformasyon (tam AVSD) saptanmıştır (Tablo 4.17). Trizomi 18 tanılı iki

hastanın birinde (Hasta no: 210) önemli (AoK) diğesinde (Hasta no: 231) basit kardiyak malformasyon (sekundum ASD ve PDA) olduğu transtorasik ekokardiyografi ile saptanmış ve sırasıyla postnatal 5. ve 3. haftalarında eksitus olmuşlardır. Trizomi 13 saptanan (Hasta no: 195) bir hastada ise çoklu basit kardiyak malformasyonlar (VSD, ASD, PDA) mevcut olup postnatal 17. gününde eksitus olmuştur. Trizomi 13 ve 18 saptanan hastaların kompleks kardiyak malformasyonları olmamasına rağmen sendromik hastalıkları ve ekstrakardiyak malformasyonları nedeniyle erken dönemde eksitus olmuşlardır. Bu hastalarda klinik değerlendirme ile ön planda spesifik genetik tanıları düşünülmesi nedeniyle sadece kromozom analizi yapılarak hastaların tanıları konmuştur.

Çalışmamızda ikisine intrauterin dönemde amniyosentez örnekleme ile ve ikisine postmortem değerlendirme sırasında alınan fibroblast örnekleme ile olmak üzere toplam 19 (%7,4) hastaya FISH analizi yapılmış olup bunların beşine 22q11.2 delesyon sendromu tanısı konmuştur (Tablo 4.18). Bu beş hastanın üçünde kompleks kardiyak malformasyon (ÇÇRV, *interrupted* aortik ark tip C, trunkus arteriyozus) birinde önemli kardiyak malformasyon (TOF) ve birinde basit kardiyak malformasyon (VSD ile ASD) ile üçünde hipokalsemi ve ikisinde hipotiroidi saptanmıştır. FISH analizi yapılan 19 hastanın 15'inde konotrunkal kardiyak malformasyon mevcuttur. Bir olguya ise fetal ekokardiyografi ile hipoplastik sol kalp saptanıp prenatal dönemde FISH analizi yapılmış ve normal saptanmıştır (Hasta no: 254). Ancak bu fetüs ailesinin isteği ile termine edilip fetüsün postmortem kardiyak değerlendirmesi yapılmamıştır. Postnatal dönemde FISH analizi yapılan 15 hastanın 7'sine kardiyak cerrahi nedeniyle başka merkeze başvurduğunda FISH analizi yapılmış olup hepsinin sonucunun normal olduğu öğrenilmiştir. Hastanemizde bölümümüzce postnatal dönemde değerlendirilerek FISH analizi yapılan sekiz olgudan beşinde 22q11.2 delesyon sendromu saptanmıştır (Hasta no: 104, 108, 182, 194 ve 213). Prenatal dönemde FISH analizi yapılan olgularının hepsinin sonucu normal olarak saptanmıştır.

Tablo 4.18. 22q11.2 Delesyon Sendromu Tanılı Hastaların Dökümü

Hasta No	104	108	182	194	203	204	213
Cinsiyet	Erkek	Kız	Kız	Kız	Kız	Kız	Erkek
Güncel Yaş (Ay)	36	21	20	7	1	7	1
Prenatal dönem ilaç maruziyeti	Yok	Yok	Na-L-Tiroksin	Na-L-Tiroksin, enoksaparin, kalsitriol	Yok	Yok	Yok
Gestasyonel hafta	38	39	38	40	36	36	38
Doğum VA (gr)	2210 gr	3090 gr	3300 gr	2660 gr	2040 gr	2010 gr	2280 gr
Persentil	3-10 P	10-50 P	10-50 P	3-10 P	3-10 P	3-10 P	< 3 P
Doğum BÇ (cm)	31 cm	36 cm	36 cm	32 cm	31 cm	31 cm	34 cm
Persentili	3-10 P	50-90 P	0-50 P	3-10 P	10-50 P	10-50 P	50 P
Güncel VA (gr)	10000 gr	9300 gr	10900 gr	4000 gr	2520 gr	5200 gr	3490 gr
Persentil	< 3 P	3-97 P	3-97 P	< 3 P	3-97 P	< 3 P	3-97 P
Güncel boy (cm)	90 cm	77 cm	82 cm	57 cm	Veri yok	60 cm	Veri yok
Persentil	3-97 P	3-97 P	3-97 P	3 P		< 3 P	
Güncel BÇ (cm)	48 cm	42 cm	46 cm	38 cm	33 cm	37 cm	36 cm
Persentil	3-97 P	< 3 P	3-97 P	< 3 P	3-97 P	< 3 P	3-97 P
Fetal Eko	TOF	Ağır aort hipoplazisi, VSD	TOF	Geniş ASD, VSD	Tam AVSD, tek atriyum, AV kapak yetmezliği	Tam AVSD, tek atriyum, AV kapak yetmezliği	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta darlık
Fetal Eko kategori	Önemli	Kompleks	Önemli	Basit	Kompleks	Kompleks	Kompleks
Postnatal Eko	TOF, VSD, hafif AS, BAV	Interrupted aortik ark tip C, ASD, VSD, BAV	TOF, PA, geniş VSD	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	ÇÇRV, sekundum ASD, PDA	Tam AVSD, restriktif VSD, PA, aortik outlet RV, vertikal PDA	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta yetmezlik ve darlık
Postnatal Eko kategori	Önemli	Kompleks	Kompleks	Basit	Kompleks	Kompleks	Kompleks
Konotrunkal anomali	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var
Kalsiyum düzeyi	Normal	Normal	Düşük	Düşük	Normal	Normal	Düşük
Tiroid fonksiyonları	Ötiroidi	Ötiroidi	Ötiroidi	Hipotiroidi	Ötiroidi	Ötiroidi	Hipotiroidi
Tübüler burun	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Kulak anomalileri	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Yok
Mikroretrognati	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Yarık damak	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Silender parmaklar	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Tek palmar çizgi	Yok	Sağda+	Yok	Bilateral+	Yok	Yok	Solda+
Clenched hand	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Distal interfalangial çizgilerin tam oluşmaması	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Ulnar deviasyon	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Pes ekinovarus	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Bilateral+
Postaksiyel polidaktili	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Skolyoz	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Timüs	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var
Abdomen USG	Her ki böbrekte medüller ekojenite artışı	Her iki böbrek parankim ekosu evre 1-2 artmış	Renal pelvis dilatasyonu	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	Normal	Normal
Ailede bilinen genetik hastalık	Yok	Yok	Yok	Annesi 22q11.2 del	İkiz eşi 22q11.2 del	İkiz eşi 22q11.2 del	Yok
Genetik tam yöntemi	FISH	FISH	FISH	FISH	Klinik	Klinik	FISH
Geçirilmiş cerrahi	Kardiyak	Kardiyak, özofagus dilatasyonu	Kardiyak	Yok	Kardiyak	Kardiyak	Yok
Sık enfeksiyon geçirme	Yok	Yok	Var	Var	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Postnatal eksitus haftası	Hayatta	Hayatta	Hayatta	31	4	28	5

AS: Aort stenozu, ASD: Atriyal septal defekt, AV: Atriyoventriküler, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, BÇ: Baş çevresi, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, Del: Delesyon, Eko: Ekokardiyografi, FISH: Fluoresan *in situ* hibridizasyon, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, PEV: Pes ekinovarus, RV: Sağ ventrikül, TOF: Fallot tetralojisi, USG: Ultrasonografi, VA: Vücut ağırlığı

Çalışmamızda iki hastaya MLPA analizi yapılmış ve normal saptanmıştır. Bunlardan birinde (Hasta no: 208) konotrunkal kardiyak anomali (büyük arter transpozisyonu) ve hipokalsemi olması nedeniyle 22q11.2 delesyon sendromunu dışlamak için kardiyak cerrahi için başvurduğu dış merkezde MLPA analizi yapılmış olup tetkik normal olarak sonuçlanmıştır. Bizim değerlendirmemizde bu hastada iris kolobomu, koanal atrezi ve büyüme geriliği de bulunması üzerine klinik olarak CHARGE sendromu olabileceği düşünülmüştür. Bu hasta postnatal 3 aylıkken eksitus olmuş ve ek tetkik yapılamamıştır. Diğer bir hastada da (Hasta no:197) konotrunkal kardiyak anomali (TOF) ile depressör anguli oris kasının hipoplazisi olması nedeniyle 22q11.2 delesyon sendromuna yönelik MLPA analizi yapılmış ve normal bulunmuştur. Sonuç olarak FISH veya MLPA ile 22q11.2 delesyon sendromuna yönelik genetik çalışmaların verimi çalışmamızda toplam %23,8 (5/21) olarak saptanmıştır. Sadece kliniğimizde yapılan FISH ve MLPA analizlerinin verimini değerlendirdiğimizde ise %38,4 (5/13) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda 13 (%4,8) hastaya kromozomal mikrodizin analizi yapılmıştır. Dokuz olguya genetik tetkik algoritma uyarınca ilk sırada yapılması planlanan kromozom analizi veya FISH/MLPA tekniği atlanıp ilk basamak genetik tetkik olarak kromozomal mikrodizin analizi yapılmıştır. Bunun nedeni bu hastalarda klinik değerlendirme sonucuyla ön planda kromozom analizi ile belirlenebilecek spesifik bir kromozom anomalisinden veya FISH/MLPA tetkiki ile saptanabilecek 22q11.2 delesyon sendromu gibi belirli bir sendromdan kuşku duyulmaması, bunun yerine mikrodelesyon veya mikroduplikasyon sendromları gibi daha küçük segmentlerin kopya sayısı değişikliklerinden kaynaklanan çok sayıdaki nadir sendromlardan birinin genetik etiyolojiden sorumlu olabileceğinin düşünülmesidir. Kromozomal mikrodizin analizi yapılan 12 olgunun sekizinde tetkik normal olarak sonuçlanmıştır. Bir hastada (Hasta no: 211) 9q34.3 delesyonu ve bir hastada (Hasta no: 193) 4q31 duplikasyonu ile 10q26 delesyonu saptanmış ve hastaların kliniğiyle uyumlu bulunmuştur. Böylelikle kromozomal hastalıklar ve 22q11.2 delesyon sendromu dışındaki kopya sayısı değişikliklerini saptamayı hedefleyen mikrodizin analizinin tanısal verimi çalışmamızda %15,3 (2/13) bulunmuştur.

Mikrodizin analizi ile genetik etiyolojinin aydınlatıldığı iki hastadan birinde (Hasta No: 211) hipoplastik sol kalp sendromu ve fasiyal dismorfik bulgular olması

nedeniyle mikrodizin analizi ilk basamak genetik tetkik olarak yapılmış ve 9q34.3 bölgesinde 2,065 kb büyüklüğünde delesyon saptanarak Kleefstra Sendromu tanısı konmuştur. Bu hastada trigonosefali, epikantus inversus, sağ tragusta *skin tag* ve sol yüzde asimetri gibi fasiyal dismorfik bulgular mevcuttur. Ayrıca hastada hipokalsemi, evre 3 germinal matriks kanaması, renal pelvis dilatasyonu, hipospadias, bilateral inmemiş testis ve bilateral ayak 3-4. parmaklarında 2. parmağın üzerine *overriding* saptanmıştır. Bu hasta postnatal 12. gününde eksitus olmuştur. Mikrodizin analizi ile tanı konan diğer hastada (Hasta No:193) ise ASD'nin yanı sıra belirgin burun ucu, düşük kulaklar, balık ağzı görünümü ve retrognati gibi fasiyal dismorfik bulgular, hipotonisite, global gelişme geriliği, santral hipotiroidi, mikropenis, *rocker bottom feet* ve benzer şekilde etkilenmiş bir üçüncü derece akrabasinda (amcasının kızında global gelişme geriliği, büyüme geriliği, dismorfik fasiyal bulgular mevcuttur) 4q31 bölgesinde duplikasyon ile 10q26.13 bölgesinde delesyon olması nedeniyle ilk basamak genetik tetkik olarak mikrodizin analizi yapılmıştır. Bizim olgumuzda da 4q31.22q35.2 bölgesinde 43,516 kb büyüklüğünde duplikasyon ve 10q26.13q26.3 bölgesinde 9,929 kb büyüklüğünde delesyon saptanmıştır. Bu hastanın anne ve babasına da genetik analiz yapılmış olup annesinin kromozom analizi normal iken babasının kromozom analizinde 4q31 ve 10q26 bölgelerinde resiprokal translokasyon saptanmıştır.

İki hastada ise tetkikte anormal kopya sayısı değişiklikleri saptanmakla beraber bunların kliniklerini açıklamadığı düşünülmüştür. Bu iki hastanın birinde (Hasta No: 1) prematüre doğum öyküsü, sekundum ASD, unilateral inmemiş testis ve fasiyal minör dismorfik bulguları olması nedeniyle mikrodelesyon veya mikroduplikasyon sendromlarından kuşulanılmıştır ancak 10p15.3p15.1 bölgesinde bulunan 2,387 kb büyüklüğündeki delesyon ile hastanın klinik bulguları arasında ilişki saptanmamıştır. Anormal kopya sayısı değişiklikleri saptanan diğer bir hastanın (Hasta No: 200) ise kendisinde ve daha önce eksitus olan kardeşinde konjenital diyafragma hernisi olması ve postnatal 1. saatinde eksitus olması üzerine ilk basamak genetik tetkik olarak mikrodizin analizi yapılmıştır. Otopsideki değerlendirmesinde izole sağ dev atriyal dilatasyon, sağ ventikül hipertrofisi, triküspit ve mitral kapak displazisi, *Bochdalek* tipi konjenital diyafragma hernisi ve buna ikincil gelişen pulmoner hipoplazi saptanan bu hastanın mikrodizin analizinde bulunan 5q21.2q21.3

duplikasyonunun klinik bulguları açıklamadığı düşünülmüştür.

Mikrodizin analizi normal saptanan hastalardan birinde (Hasta no: 25); triküspit atrezisi, Dandy-Walker malformasyonu, strabismus ve yüzünün sağ yarısında kapiller hemanjiyom (>5 cm) olması ile klinik olarak PHACES sendromu tanısı düşünülse de olası mikrodelesyon ve mikrodelesyon sendromlarını dışlamak için ilk basamak tetkik olarak mikrodizin analizi yapılmıştır. Mikrodizin analizinin normal sonuçlanması üzerine tüm ekzom sekanslaması yapılmış ve o da normal olarak sonuçlanmıştır. Bu hastanın yüzünde 5 cm'den büyük segmental infantil hemanjiyom ve posteriyor fossa malformasyonu (Dandy-Walker malformasyonu) olması nedeniyle bu hasta PHACES sendromunun klinik tanı kriterlerini karşılamaktadır.

Mikrodizin analizi normal saptanan bir diğer hastada (Hasta no: 65) BAT, alt ekstremitelerde hemihipertrofi, büyüme geriliği, global gelişme geriliği ve fasiyal dismorfik bulgular olması üzerine ilk basamak genetik tetkik olarak kromozomal mikrodizin analizi yapılmıştır. Mikrodizin analizinin normal olarak sonuçlanması üzerine tüm ekzom sekanslaması yapılmış olup o da normal olarak sonuçlanmıştır.

Fasiyal dismorfik bulgular, mikrosefali, boy kısalığı ve sekundum ASD bulunan ve bunlara yönelik spesifik bir genetik tanı düşünülmeyen bir hastada (Hasta no: 103) ön planda mikrodelesyon/mikroduplikasyon sendromlarından olabileceği düşünülmesi üzerine ilk basamak genetik tetkik olarak bu hastaya kromozomal mikrodizin analizi yapılmış olup tetkik normal olarak sonuçlanmıştır. Hastaya henüz ek tetkik planlanmayıp takibe alınmıştır.

Başka bir hastada (Hasta no: 179) AoK, geniş VSD, ASD, transvers arkus aorta ve hafif distal aorta hipoplazisi gibi önemli kardiyak anomaliler ve eşlik eden renal pelvis dilatasyonu olması nedeniyle bu hastaya ilk basamak genetik tetkik olarak mikrodizin analizi yapılmıştır. Mikrodizin analizi normal olarak sonuçlanmış olup aileye tüm ekzom sekanslama önerilmiştir. Ancak ailenin ek tetkik yaptırmak istememesi üzerine hasta takibe alınmıştır.

Sol ventrikül hipoplazisi, AoK, geniş sekundum ASD, musküler VSD strabismus bulunan ve monokoryonik diammiyotik ikiz eşinde de diyafagma hernisi olan başka bir hastada (Hasta no: 209) ilk basamak genetik tetkik olarak *WT1*

sekanslaması yapılmış olup tetkikin normal olarak saptanması üzerine ikinci genetik tanı tetkiki olarak mikrodizin analizi yapılmıştır. Mikrodizin analizi de normal olarak sonuçlanan hasta takibe alınmıştır ancak takibinde 14 aylıkken eksitus olmuştur.

Çalışmamızda mikrodizin analizinden sonraki genetik inceleme yöntemi olarak 4 hastaya tüm ekzom dizi analizi yapılabilmektedir. Bunlardan bilateral polikistik böbrek hastalığı olan bir hastaya (Hasta No: 64) etiyolojiye yönelik öncelikle *NPHP4*, *NPHP3*, *SLC3A1*, *NPHP1* ve *PKD1* gen sekanslamaları yapılmış olup tetkik normal olarak sonuçlanmıştır. Ancak bu hastada yukarı eğilimli palpebral aralıklar, *pointed* çene ve mikrognati gibi fasiyal dismorfik bulgular, sekundum ASD, strabismus, sakral bölgede mongol lekesi, sağ ve sol elde preaksiyel polidaktili, sol ayakta postaksiyel polidaktili olması nedeniyle ön tanı olarak siliyopati grubundan bir hastalık olabileceği düşünüldüğü üzerine tüm ekzom sekanslaması yapılmıştır. Ancak tüm ekzom sekanslamasının da normal olarak sonuçlanması üzerine etiyoloji henüz aydınlatılamamıştır.

Tüm ekzom sekanslaması yapılan ikinci hasta global gelişme geriliği, ÇÇRV, iki adet VSD, küçük sekundum ASD, bilateral renal pelvis dilatasyonu, anal atrezi, kolovezikal fistül, kosta anomalisi (11 çift kosta) gibi çoklu malformasyonları ve ince uzun el parmakları ile derin yerleşimli ayak başparmak tırnağı gibi dismorfik anomalileri bulunan (Hasta No: 95), genetik tetkik algoritmasına uygun olarak sırasıyla kromozom analizi, FISH analizi, mikrodizin analizi ve tüm ekzom sekanslaması yapılan bir hastadır. Ancak yapılan tüm genetik tanı testlerinin normal olarak saptanması üzerine hastanın genetik etiyolojisi henüz aydınlatılamamıştır.

TAPVD, PDA, midmusküler VSD gibi önemli kardiyak malformasyonları, anal atrezi, özofagus atrezisi, trakeoözofagial fistül gibi gastrointestinal sistem anomalileri, bilateral displastik böbrekler, sol böbrekte çift toplayıcı sistem, sağ böbrekte birkaç milimetrik kist gibi renal anomaliler, *tethered* kord sendromu ile dismorfik fasiyal bulguları (hipertelorizm, tübüler burun, *overfolded* kulaklar) olan üçüncü hastaya ilk basamak genetik tetkik olarak mikrodizin analizi yapılmış olup normal saptanması üzerine tüm ekzom sekanslaması yapılmıştır. Ancak tüm ekzom sekanslaması da normal olarak saptanan hasta VACTERL asosiyasyonu klinik tanısıyla izleme alınmıştır.

Dekstrokardi, persistan sol süperiyör vena kava, 1. derece MY, hidrosefali ile buna bağlı ventriküloperitoneal Şant ve sol kolda radius ile başparmak agenezi olan hastanın (Hasta No: 230) prenatal dönemde yapılan kromozom analizi normal olarak saptanmıştır. Hastaya dış merkezde hidrosefalisine yönelik ventriküloperitoneal Şant ameliyatı yapılmış olup aynı merkezde yatışı sırasında mikrodizin analizi yapılmıştır. Mikrodizin analizinin normal saptandığı öğrenilmiş olup hastanın ailesi ek genetik tanı tetkiki yaptırmayı kabul etmemiŐtir ve hasta 26 aylıkken eksitus olmuştur.

Son olarak (Hasta no: 49) Ebstein anomalisi, sekundum ASD, makrosefali, hidrosefali, astigmat, sağ taraflı inmemiş testis, sol tarafta *vanishing* testis ve sağ taraflı inguinal herni mevcut olan bir hastamıza hidrosefali nedeniyle takipli olduğu dış merkezde ilk basamakta genetik tetkik olarak tüm ekzom sekanslaması yapılmış olup sonucun normal olarak raporlandığı görölmüŐtür ve daha sonra kliniğimizde yapılan mikrodizin analizi de normal sonuçlanmıştır. Böylelikle çalışmamızda KKH ve ekstrakardiyak malformasyonu olan beş hastaya (%2,3; 5/210) tüm ekzom sekanslaması yapılmış olup bunların hepsinde sonuç normal olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda KKH olan 210 hastanın 19'unda (%9) ve genetik test yapılan 68 hastanın 19'unda (%27,9) genetik anomali saptanmış olup bunların; yedisinde (%3,3) trizomi 21, ikisinde (%1) trizomi 18, birinde (%0,5) trizomi 13 olmak üzere 10 (%4,8) hastada anöploidi; beşinde (%2,4) 22q11.2 delesyon sendromu, birinde (%0,5) 9p34 delesyonu ve birinde (%0,5) 4q31 duplikasyonu ve 10p26 delesyonu olmak üzere 7 (%3,3) hastada CNV saptanmıştır. İki hastada saptanan CNV ise klinikle ilişkilendirilmeyen patojenik varyant (Hasta no: 1'de 10p15 delesyonu, hasta no: 200'de 5q21 duplikasyonu) olarak değerlendirilmiştir. Genetik tanı testi ile doğrulanarak genetik sendrom tanısı olan 17 hasta (%8) mevcuttur. Ancak bu hastaların dışında iki hastaya klinik tanı olarak 22q11.2 delesyon sendromu (Hasta no: 203 ve 204), bir hastaya PHACES sendromu (Hasta no: 25), iki hastaya VACTERL asosiyasyonu (Hasta no: 192 ve 222), bir hastaya akrokardiyofasiyal sendrom (Hasta no: 242), bir hastaya CHARGE sendromu (Hasta no: 208) ve bir hastaya da postmortem değerlendirme sonrası klinik tanı olarak Ivemark sendromu tanısı (Hasta no: 219) konmuştur. Böylelikle sekiz (%3,8) hasta da çeşitli sendromlar için klinik tanı olarak toplam genetik hastalık tanı oranı %11,9 olarak bulunmuştur (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Klinik Olarak Sendrom Tanılı KKH Bulunan Hastalar

Hasta No	Klinik Tanı	KKH Tipi	Diğer Bulgular
25	PHACES sendromu	Triküspit atrezisi, PDA, ASD	Dandy-Walker malformasyonu, strabismus, yüzünde segmental infantil kapiller hemanjiyom (>5 cm), hepatomegali, kaba motor geriliği
192	VACTERL asosiyasyonu	TAPVD, PDA, PSSVC, midmusküler VSD	DFB, displastik böbrek, sol böbrekte çift toplayıcı sistem, sağ böbrekte milimetrik kistler, <i>tethered</i> kord, anal atrezi, TÖF+özofagus atrezisi, kaba motor geriliği
203	22q11.2 del sendromu	ÇÇRV, sekundum ASD, PDA	DFB
204	22q11.2 del sendromu	Tam AVSD, restriktif VSD, PA, ÇÇRV, vertikal PDA	DFB
208	CHARGE sendromu	BAT, ASD, VSD, çift SVC, PDA	DFB, kolobom, koanal atrezi, hipokalsemi, büyüme geriliği, her iki böbrek konturlarında lobüle görünüm, mega sisterna magna
219	Ivemark sendromu	Dekstrokardi, PA, AVSD, sağ atriyal izomerizm, sağ arkus aorta, ince PDA ve pulmoner arter	Aspleni, sağ ve sol akciğer üç loblu, sağ inmemiş testis
222	VACTERL asosiyasyonu	Pulmoner kapak yokluğu tipinde TOF, küçük ASD, sol arkus aorta	Anal atrezi, preaksiyal polidaktili, <i>bifid</i> başparmak
242	ACFS	Trunkus arteriyozus, geniş VSD, ASD	Renal pelvis dilatasyonu, ektraktili, oligodaktili, parmak duplikasyonu

ACFS: Akrokardiyofaşyal sendrom, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, DFB: Dismorfik fasiyal bulgular, Del: Delesyon GGG: Global gelişim geriliği, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, TAPVD: Total anormal pulmoner dönüş, TOF: Fallot tetralojisi, TÖF: Trakeoözofajial fistül, PSSVC: Persistan sol süperiyör vena kava, SVC: Süperiyör vena kava VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 4.20. KKH ve Ekstrakardiyak Malformasyonu Olan Diğer Hastaların Dökümü

Hasta No	KKH	KKH Kategori	Abdominal Bulgular	SSS Bulguları	Diğer	Tanı
1	Sekundum ASD, PDA, PSSVC	Basit	Normal	Normal	Gözler derin yerleşimli, alın belirgin, bilateral inmemiş testis	MD, WES
28	Geniş sekundum ASD, geniş PDA, eser AY	Basit	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	Normal	-
37	TOF	Önemli	Safra kesesi agenezisi	Normal	Astigmat, anterior ektopik anüs, anal stenoz	KA, FISH
41	LV'de çoklu ekojenik odak, ASA, sekundum ASD	Basit	Normal	Normal	Astigmat ve strabismus	-
49	Hafif Ebstein anomalisi, sekundum ASD	Önemli	Hepatomegali	Hidrosefali	Astigmat	WES, MD
64	Sekundum ASD, hafif septal hipertrofi	Basit	Bilateral polikistik böbrek	Normal	Strabismus, palpebral aralıklar yukarı eğilimli, çene pointed, sağ ve sol el 5. parmakta polidaktili operasyon skarı(preaksiyel), sol ayakta postaksiyel polidaktili, mongol lekesi, mikrognati	Sekanslar, WES

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AY: Aort yetmezliği, FISH: Fluoresan *in situ* Hibridizasyon KA: Kromozom analizi, MD: Mikrodizin, PDA: Patent duktus arteriyozus, PSSVC: Persistan sol süperiyör vena kava, SSS: Santral sinir sistemi WES: Tüm ekzom sekanslama

Tablo 4.20. KKH ve Ekstrakardiyak Malformasyonu Olan Diğer Hastaların Dökümü
(devamı)

Hasta No	KKH	KKH Kategori	Abdominal Bulgular	SSS Bulguları	Diğer	Tam
65	BAT, mitral atrezi, çoklu ASD, geniş VSD	Kompleks	Normal	Normal	Frontal bölge dar, alında kapiller hemanjiyom, kolumella kısa, filtrum düz, tırnaklar siyanotik, ayakta 2.-3. parmaklar arası parsiyel kutanöz sindaktili, pektus karinatum, sağ-sol uyluk baldır çap farkı (2 cm)	MD, WES
67	BAT, VSD, ASD	Kompleks	Normal	Normal	Pitozis ve hipermetropi	-
85	LV hipertrofisi, ASD	Basit	Normal	Normal	Astigmat	-
95	ÇÇRV, çoklu VSD, sekundum ASD, PDA	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	Anal atrezi, 11 kosta, silender parmaklar, ayak başparmağı derin yerleşimli	KA, FISH, MD, WES
105	Sekundum ASD, ince PDA	Basit	Normal	Normal	Üst dudak solunda yarık, sol yan kesici diş bifit, burun kökü geniş, alın dar, retrognati, ön saç çizgisi düşük, alında hipertrikozis, bilateral 5. parmaklarda klinodaktili, bilateral pes ekinovarus, bilateral 2-4. parmaklar 3. parmağa <i>overriding</i>	-
115	Triküspit atrezisi, ASD, VSD	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	-	-
127	Sekundum ASD	Basit			Hipermetropi	
134	Sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	Yok	Galen veni anevrizması	Strabismus, metopik sütür belirgin, kaput kuadratum, dolikosefali, hipertelorizm, glabella belirgin, burun köprüsü kısa, gözler derin yerleşimli, palpebral aralıklar aşağı eğilimli, damak dar ve yüksek, tırnaklar displastik, ciltte kserozis	KA
140	Triküspit kapak anomalisi, ağır TY, sağ kalp boşluklarında genişleme	Önemli	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	Pes ekinovarus	-
154	BAT, musküler VSD, PDA, PFO	Kompleks	Renal pelvis dilatasyonu	Yok	-	-
163	Sekundum ASD	Basit	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	-	-
173	Sekundum ASD	Basit	Hepatomegali ve safra kesesinde çamur	Yok	-	-
179	AoK, geniş VSD, ASD, transvers arkus aortada ve distalinde hipoplazi	Önemli	Renal pelvis dilatasyonu	Normal	Kulak heliksleri basit, sağda hidrosel	MD
181	BAT, ASA, ASD, PDA	Önemli	Bilateral böbrek toplayıcı sistemde kristalüri	Normal	-	-

ASD: Atriyal septal defekt, AoK: Aort koarktasyonu, BAT: Büyük arter transpozisyonu, FISH: Fluoresan *in situ* Hibridizasyon KA: Kromozom analizi, MD: Mikrodizin, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, SSS: Santral sinir sistemi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt, WES: Tüm ekzom sekanslama

Tablo 4.20. KKH ve Ekstrakardiyak Malformasyonu Olan Diğer Hastaların Dökümü
(devamı)

Hasta No	KKH	KKH Kategorisi	Abdominal Bulgular	SSS Bulguları	Diğer	Tamı
181	BAT, ASA, ASD, PDA	Önemli	Bilateral böbrek toplayıcı sistemde kristalüri	Normal	-	-
197	TOF, ASD	Önemli	Normal	Normal	Fasiyal asimetri, bilateral kulak lobüllerinde <i>crease</i>	MLPA, TBX1 sekans
200	İzole RA dilatasyonu, RV hipertrofisi, mitral ve triküspit kapaklar displastik	Basit	Normal	Normal	<i>Bochdalek</i> tipinde diyafragma hernisi, pulmoner hipoplazi, sol inmemisi testis	MD
201	LV'de hafif hipertrofi, sekundum ASD, pulmoner <i>sling</i> anomalisi	Basit	Bilateral böbrek parankim ekosu evre 1-2 artmış	Yok	Hipotiroidi	-
205	Çoklu musküler VSD, sekundum ASD	Kompleks	-	-	Omfalysel	-
206	İleri derecede hipoplastik LV ve LA, mitral atrezi, ÇÇRV	Kompleks	-	-	Bir umbilikal arter bir ven	-
209	Yüksek yerleşimli geniş sekundum ASD, musküler VSD, AoK	Önemli	Normal	Normal	Strabismus, burun kökü basık, sinofris, kırpıklar gür, telekantus, mikrognati	MD
212	Fonksiyonel tek ventrikül, tek atriyum	Kompleks	Aspleni, situs ambiguus	Normal	Burun kökü belirgin, burun tübüler, mikrognati	-
215	PA	Kompleks	Normal	Koroid pleksus kisti	Sağ kulak küçük, heliks kıvrımı az, bilateral el 5. parmaklarda klinodaktili	-
218	<i>Interrupted</i> aortik ark tip B, geniş inlet VSD	Kompleks	Displastik böbrek	Normal	Orta yüz hipoplazik, burun kökü basık, burun hipoplazik, kulaklar akaya dönük, mikroretrognati,	-
230	Dekstrocardi, PSSVC, 1. derece MY	Kompleks	Ekstrarenal pelvis	Hidrocefali	-	KA, MD
257	Tek ventrikül, tek AV kapak	Kompleks	Normal	Normal	Ağır pulmoner hipoplazi	-
259	ÇÇRV, membranöz VSD, ince PDA	Kompleks	Normal	Normal	Tek umbilikal arter	-
260	Ebstein anomalisi	Kompleks	Normal	Normal	Adrenomegali	KA
261	BAT, sekundum ASD	Kompleks	Normal	Korpus kallozum agenezisi	Mikroretrognati, bilateral ellerde fleksiyon kontraktürü ve sağda belirgin olarak kamptodaktili, sol el 2. parmak 3. parmaktan ayrık ve hiperekstensiyonda	KA, FISH
263	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	At nalı böbrek	Korpus kallozum agenezisi	Her iki akciğer üç loblu, bilateral düşük yerleşimli kulaklar	KA
268	Sekundum ASD	Basit	Normal	Normal	Non immün hidrops fetalis	-

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AoK: Aort koarktasyonu, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, FISH: Fluoresan *in situ* Hibridizasyon LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül, MD: Mikrodizin, MY: Mitral yetmezlik, PSSVC: Persistan sol süperiyör vena kava, RV: Sağ ventrikül, TOF: Fallot tetralojisi, VSD: Ventriküler septal defekt

5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları, tüm majör konjenital anomalilerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Yenidoğan döneminde sık görülen, acil tedavi gerektirebilen ve büyük bir küresel sağlık sorununu temsil eden majör konjenital anomalilerin en yaygın nedenidir. KKH canlı doğumların yaklaşık %0,8'inde görülmektedir [7, 49-52]. KKH insidansı bin canlı doğumda sekiz olmasına karşın ölü doğumlarda %3-4, spontan abortuslarda %10-25 ve prematür yenidoğanlarda (patent duktus arteriyozus dışlandığında) %2 olarak daha yüksek olduğu görülmektedir [5, 7, 51]. Birden fazla ameliyat gerektiren daha ağır kardiyak malformasyonların insidansı canlı doğumlarda yaklaşık %0,1'dir [316]. Çalışma popülasyonumuzun sadece fetal dönemde kardiyak defekt saptanan olgulardan oluşması ile genel toplum yapısını yansıtmaması nedeniyle çalışmamızda toplumda KKH görülme sıklığı değerlendirilmemiştir.

Genel KKH insidansı kızlar ve erkeklerde benzerdir. Ancak daha ağır kardiyak malformasyonların görülme insidansı erkeklerde bir miktar daha yüksektir [322, 323]. Bu çalışmada fetal dönemde kardiyak malformasyon saptanan 260 fetüsün 140'ı erkek (%52,2) ve 120'si kız (%44,8) olarak saptanmış olup postnatal veya postmortem kardiyak değerlendirmesi yapılarak KKH olduğu doğrulanan 210 hastanın 112'si erkek (%53,3) ve 98'si (%46,7) kız olarak saptanmıştır. Shikay ve arkadaşlarının [62] çalışmasında 193 erkek (%66) ve 100 kız (%34), Dorfman ve arkadaşlarının [68] çalışmasında 103 erkek (%54,2), 86 kız (%45,3) ve bir (%0,5) cinsiyeti bilinmeyen (ambigus genitalya), Alsoufi ve arkadaşlarının [308] çalışmasında 926 erkek (%60,2) ve 612 kız (%39,8), Geddes ve arkadaşlarının [278] çalışmasında 509 erkek (%57) ve 382 kız, (%43), Baker ve arkadaşlarının [279] çalışmasında 74 erkek (%52) ve 67 kız (%48), Xia ve arkadaşlarının [324] çalışmasında 64 erkek (%58) ve 46 kız (%42), Wu ve arkadaşlarının [325] çalışmasında ise 67 erkek (%64) ve 37 kız (%36) hasta saptanmıştır. Literatür verilerine göre KKH ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamasına ve kız ile erkekler arasında görülme sıklığında anlamlı fark olmamasına karşın KKH'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada da literatür verilerine benzer olarak KKH ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak KKH bulunan erkeklerin kızlara göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda fetal ekokardiyografi ile en sık kardiyak hiperekojen odak (n=87, %32,4) saptanmıştır. Saptanan diğer sık kardiyak malformasyonlar ise; basit kardiyak malformasyonlardan ventiküler septal defekt (VSD) (n=15, %5,6) ve atriyal septal defekt (ASD) (n=14, %5,2); önemli kardiyak malformasyonlardan Fallot tetralojisi (TOF) (n=7, %2,6), basit büyük arter transpozisyonu (BAT) (n=4, %1,5) ve hafif/orta Ebstein anomalisi (n=2, %0,7); kompleks kardiyak malformasyonlardan hipoplastik sol kalp (n=26, %9,7), atriyoventriküler septal defekt (AVSD) (n=16, %6), sağ ventrikül hipoplazisi (n=15, %5,6), BAT (n=14, %5,2), çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇRV) (n=10, %3,7), trunkus arteriyozus (n=5, %1,9), fonksiyonel tek ventrikül (n=5, %1,9) ve pulmoner atrezidir (n=4, %1,5). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fetal ekokardiyografi ile kardiyak malformasyon saptanan 602 fetüsün 302'sinde (%50,1) septal defektler (ASD ve VSD), 95'inde (%15,7) TOF, 21'inde (%3,4) ÇÇRV, 20'sinde (%3,3) hipoplastik sol kalp ve 19'unda (%3,1) AVSD saptanmıştır. Saptanan kardiyak defektler arasından da AVSD'nin kromozomal sayısal anomaliler veya kopya sayısı değişiklikleri (14/19) ile anlamlı ilişkisi olduğu rapor edilmiştir [326]. Xia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fetal ekokardiyografi ile 110 fetüste kardiyak malformasyon saptanmış olup sık görülen kardiyak malformasyonların TOF (n=16, %14,5), BAT (n=14, %12,7), VSD (n=13, %11,5), aort koarktasyonu (AoK) (n=11, %10) ve ÇÇRV (n=10, %9) olduğu saptanmıştır [324]. Best ve arkadaşlarının yaptığı KKH bulunan 5070 hastanın bulunduğu bir çalışmada; VSD (n=2182, %43), pulmoner stenoz (n=428, %8,4), ASD (n=422, %8,3), TOF (n=271, %5,3), AVSD (n=264, %5,2) ve AoK (n=258, %5) sık saptanan kardiyak malformasyonlardan olmuştur [327]. Bizim çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara göre fetal ekokardiyografi ile hiperekojen kardiyak odakların daha sık saptandığı ve ekokardiyografi raporlarında tanı çeşitliliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Hiperekojen odaklardan sonra, diğer çalışmalarla benzer olarak fetal ekokardiyografi ile basit kardiyak malformasyonlardan VSD ve ASD'nin, kompleks kardiyak malformasyonlardan hipoplastik sol kalp ve BAT daha sık saptanmıştır. Popülasyonumuzu kendi içinde değerlendirdiğimizde kompleks kardiyak malformasyonların (hipoplastik sol kalp, BAT gibi) daha sık saptandığı görülmüştür.

KKH'de büyüme geriliği önemli ve potansiyel olarak değiştirilebilen bir

komorbiditedir. KKH olan bebeğin büyümesinin yavaş olması veya büyüme geriliği olması intrauterin dönemden başlamaktadır. Fetal büyüme geriliği nedeni multifaktöriyeldir; anormal bölgesel kan akışı ve oksijenizasyonla birlikte genetik faktörleri ve plasental risk faktörlerini de içermektedir [134]. Konjenital kardiyak malformasyonları olan fetüslerin büyümesi sağlıklı fetüslerin büyümesine kıyasla daha geri olabilir. Bu durum postnatal dönemde de devam edebilir. Konjenital kalp hastalığı olan çocukların çoğunda vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin yaşa göre üç persentilin altında olduğu ve vücut ağırlığının boy ve baş çevresinden daha fazla etkilendiği bilinmektedir [328]. Çalışmamızda KKH olan ve olmayan olgular doğum vücut ağırlığı, doğum baş çevresi, güncel vücut ağırlığı, güncel boyu, güncel baş çevresi ortalamaları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında doğum vücut ağırlıkları ($p<0,05$) ve güncel vücut ağırlıkları ($p<0,05$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. KKH olan ve canlı doğan 201 bebeğin doğumda vücut ağırlığı ortalama 2950 ± 610 gr olup, dağılım aralığı 770 ile 4800 gr arasında değişmektedir. Kardiyak anatomisi normal olan ve canlı doğan 47 bebeğin ise doğumda vücut ağırlığı ortalama 3200 ± 460 gr olup, dağılım aralığı 1560 ile 3990 gr arasında değişmektedir. KKH saptanan bebeklerin gestasyonel haftalarının 29 ila 41 hafta aralığında olduğu ve ortalama gestasyonel haftasının $37,53\pm1,92$ hafta olduğu saptanmıştır. Postnatal dönemde KKH saptanmayan ikinci gruptaki bebeklerin ise gestasyonel haftalarının 34 ila 41 hafta aralığında değiştiği ve ortalama gestasyonel haftasının $38,48\pm1,48$ hafta olduğu saptanmıştır. KKH saptanan ile saptanmayan canlı doğan bebeklerin gestasyonel haftasının karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,005$). Bu fark KKH olan bebeklerin gestasyonel haftasının ortalama bir hafta daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır. KKH bulunan hastaların bulunmayanlara kıyasla doğumdaki vücut ağırlıklarının da daha düşük olduğu saptanmakla beraber persentil dağılımı açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızla uyumlu olarak literatürde de KKH ile doğan bebeklerde ekstrakardiyak anomalilerin, intrauterin büyüme geriliğinin ve prematüriteliğin daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir [329]. Sekundum ASD, pulmoner *sling* anomalisi ve sol ventrikülde hafif hipertrofisi olan 29 haftalık 770 gram (3-10 persentil) doğan prematüre ve aşırı düşük doğum ağırlıklı hasta (Hasta no: 201) postnatal dördüncü haftada ağır prematürite komplikasyonları

nedeniyle eksitus olmuştur.

Best ve arkadaşlarının KKH olan hastaların antropometrik değerlerini inceledikleri bir çalışmada; 5070 hastanın %52,8'i erkek, %47,2'si kız olarak rapor edilmiş ve doğumda vücut ağırlıkları Z skoruna göre değerlendirilerek 1274'ünün (%25,6) düşük ($z < -1$), 2935'inin (%59) normal ($-1 \leq z \leq 1$) ve 770'ünün (%15,5) yüksek ($z > 1$) doğum ağırlığı olduğu saptanmıştır [327]. Dorfman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KKH olan 190 hastanın ortalama doğumda vücut ağırlıkları 3100 gr (1400-4900 gr) olarak saptanmış ve prematüre olan 31 hastanın doğumda vücut ağırlıklarının 2500 gram ve daha altında olduğu saptanmıştır [68]. Alsoufi ve arkadaşlarının yaptığı KKH nedeniyle kardiyak cerrahi geçiren 1538 yenidoğanın bulunduğu bir çalışmada izole kardiyak malformasyon bulunanların ($n=1226$) doğumda vücut ağırlıkları ortalama 3190 gram iken ekstrakardiyak malformasyonu veya genetik anomalisi olanların ($n=312$) doğumda vücut ağırlıkları 2940 gram saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu rapor edilmiştir [308]. Bizim çalışmamızda KKH bulunanlarda ekstrakardiyak malformasyonu olanlar ve olmayanlar arasında doğum vücut ağırlığı, doğum baş çevresi, güncel vücut ağırlığı, güncel boy ve güncel baş çevresi ortalamaları karşılaştırıldığında doğumdaki vücut ağırlıkları ($p < 0,05$), güncel vücut ağırlıkları ($p < 0,05$) ve güncel baş çevreleri ($p < 0,05$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak doğum baş çevresi ($p > 0,05$), ve güncel boy ($p > 0,05$) arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir. Bu durum KKH olanlarda ekstrakardiyak malformasyonların da bulunması durumunda prenatal ve postnatal dönem olmak üzere her iki dönemde de büyüme geriliğinin olduğunu ve öncelikle vücut ağırlığının etkilendiğini göstermektedir. Ektrakardiyak malformasyonların önemli bir kısmını kranial malformasyonların oluşturması, genetik sendrom saptanan hastalarımızın hepsinde ekstrakardiyak malformasyon bulunması ve saptadığımız genetik sendromların da mikrosefali ile ilişkili sendromlar olması nedeniyle ekstrakardiyak malformasyonları olanlarda güncel baş çevresi değerlerinin anlamlı olarak daha düşük saptandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada KKH olan 201 bebeğin muayene sırasındaki güncel yaş ortalamaları ($13,96 \pm 10,80$ ay) ile KKH olmayan 47 bebeğin muayene sırasındaki güncel yaş ortalamaları ($15,20 \pm 10,31$ ay) karşılaştırıldığında iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,316$). KKH olan bebeklerin güncel vücut ağırlığı ortalama 8900 ± 1500 gr olup, dağılım aralığı 1500 ile 16300 gr arasında değişmektedir. Kardiyak anatomisi normal olan ve canlı doğan 47 bebeğin güncel vücut ağırlığı ortalama 9360 ± 2460 gr olup, dağılım aralığı 4350 ile 16500 gr arasında değişmektedir. Varan ve arkadaşları tarafından yapılan ve 89 KKH tanılı hastayı içeren bir çalışmada hastalar siyanotik ve asiyanotik KKH olarak gruplara ayrılarak değerlendirilmiş ve özellikle siyanotik KKH tanılı hastalarda daha fazla malnutrisyon izlendiği gösterilmiştir [330]. Vaidyanathan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise farklı tiplerde KKH tanısı ile cerrahi müdahale yapılan 476 hastanın nutrisyonel değerlendirmesi yapılmış; kardiyak cerrahi gerektiren KKH tanısı bulunan hastalarda malnutrisyon görülme sıklığının yüksek olduğu ve cerrahi düzeltme yapılmasını takiben hastaların 3 aylık periyotta normal büyüme değerlerini anlamlı düzeyde yakalayabildiği rapor edilmiştir [331].

Amerikan Kalp Derneği'nin fetal ekokardiyografi endikasyonları arasında annenin gebelikte kullandığı bazı ilaçlar yer almaktadır. Bu ilaçlardan yüksek risk profili oluşturanlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, retinoik asit ve üçüncü trimesterde kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). Düşük risk profili oluşturanlar ise antikonvülzan ilaçlar, lityum, A vitamini, paroksetin ve birinci/ikinci trimesterde kullanılan NSAİİ'dir [65]. Bizim çalışmamızda KKH saptanan bebeği olan ve gebeliğinde ilaç kullanan annelerin 11'inde A grubu, 24'ünde B grubu, 18'inde C grubu ve 26'sında D grubu ilaçları ile ikisinde bilinmeyen ilaç kullanım öyküsü mevcuttur. İlaç kullandığı öğrenilen annelerin 29'unun (%31,5) antibiyotik, 29'unun (%31,5) Na-L-tiroksin, 27'sinin (%28,4) enoksaparin sodyum ve 27'sinin (%28,4) asetilsalisilik asit kullandığı belirlenmiştir. Analjezikler (naproksen sodyum, diklofenak potasyum) ilk trimesterde, antibiyotikler farklı trimesterlerde ve kısa süreli olarak kullanılmış olup bunların dışında kullanılan ilaçlar ise ilk trimesterden itibaren uzun süreli olarak kullanılmışlardır.

Bu çalışmada yüksek risk profili oluşturan ilaçlardan ACE inhibitörü (nifedipin) kullanan bir annenin bebeğinde (Hasta no: 28) geniş sekundum ASD ve geniş PDA ile birlikte renal pelvis dilatasyonu saptanmıştır. Prenatal dönemde ACE inhibitörü maruziyeti olduğu bildirilen bebeklerdeki kardiyak defektlerin çoğu,

prenatal olarak tespit edilemeyen ASD veya PDA'dır [65]. Bu nedenle bu bebekteki etiyolojinin maternal ACE inhibitörü kullanımını olabileceği düşünülmüştür. Bunun dışında prenatal dönemde yüksek risk profili oluşturan diğer ilaçlara (retinoik asit ve üçüncü trimesterde kullanılan NSAİİ) maruziyeti olan hasta bulunmamaktadır.

İki hastanın annesinde birinci trimesterde NSAİİ (naproksen sodyum ve diklofenak potasyum) kullanım öyküsü mevcuttur. Bu hastalardan birinde (Hasta no: 12) postnatal dönemde basit kardiyak malformasyon (musküler VSD ve ASD) saptanmıştır. Diğer olguda (Hasta no: 95) ise NSAİİ ile birlikte asetilsalisilik asit kullanımını mevcut olup ÇÇRV gibi kompleks kardiyak malformasyon ile anal atrezi, renal pelvis dilatasyonu ve kosta anomalisi (11 kosta) gibi ekstrakardiyak malformasyonlar saptanmıştır. Literatürde çoğunlukla maternal ibuprofen kullanımının BAT, membranöz VSD, AVSD ve biküspit aort kapağı ile ilişkisi bildirilmiştir. Ek olarak, anneleri naproksen ve diklofenak gibi diğer steroid olmayan antienflamatuvar ilaçları kullanan bebeklerde persistan pulmoner hipertansiyon ve duktus arteriozusun erken kapanması vakaları da bildirilmiştir [66]. Bu nedenle ve birinci trimesterde kullanılan NSAİİ'nin düşük risk profili oluşturması nedeniyle bu hastadaki etiyolojiden bunun sorumlu olmadığı düşünülmüştür.

İki anne antikonvülzan ilaçlardan valproik asit kullanmıştır. Bunlardan birinin (Hasta no: 60) bebeğinde sekundum ASD, diğerinin bebeğinde ise (Hasta no: 229) dektrokardi, pulmoner atrezi, geniş VSD, PDA ve sekundum ASD tespit edilmiştir. Epilepsisi olan annelerin bebeklerinde gelişen malformasyonların epilepsiye mi yoksa antikonvülzan tedaviye mi bağlı olduğu konusunda mevcut veriler yeterli değildir. Nöbeti olan anneler antikonvülzan ilaçlarla tedavi edilmektedir ve kontrol grubu ile bu yüzden karşılaştırılmamaktadır [66]. Jentink ve arkadaşları tarafından yapılan ve EUROCAT antiepileptik çalışma grubunun verilerini de içeren, 1595 gebenin dâhil edildiği bir çalışmada maternal valproik asit kullanımını ile VSD, ASD, TOF, pulmoner atrezi ve hipoplastik sağ kalp insidansı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir [332]. Bu iki hastamızda fetal valproat sendromunun farklı manifestasyonlarının da eşlik etmemesi nedeniyle etiyolojiden maternal valproik asit kullanımının sorumlu olmadığı düşünülmüştür. Çalışmamızda bu ilaçlar dışında prenatal dönemde diğer düşük risk profili oluşturan ilaçlara maruziyeti olan hasta bulunmamaktadır.

Bu çalışmada gebelik döneminde en sık kullanılan ilaç gebelik kategorisi A olan Na-L-tiroksindir (n=29, %31,5). Dolk ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada ilk trimesterde maternal Na-L-tiroksin kullanımı ile artmış KKH riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [333].

Çalışmamızda, gebelik döneminde sık kullanılan ilaçlardan biri gebelik kategorisi B olan enoksaparin sodyumdur (n=27, %28,4). Prenatal dönemde enoksaparin maruziyeti ile ilişkili artmış malformasyon riskine dair bilinen bir kanıt olmamakla birlikte veriler çok sınırlıdır [334]. Ancak Dolk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada enoksaparin kullanımı olan ve pıhtılaşma bozukluğu olan annelerin bebeklerinde normal popülasyona göre üç kat daha fazla KKH gelişme riski olduğu görülmüştür [333].

Bu çalışmada prenatal dönemde sık kullanılan ilaçlardan bir diğeri de gebelik kategorisi D olan asetilsalisilik asittir (n= 27, %28,4). Werler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada maternal asetilsalisilik asit kullanımının bebekte KKH riskini artırmadığı bulunmuştur [335].

Bu çalışmadaki annelerin %31,5'inin antibiyotik kullandığı saptanmıştır. En sık kullanılan antibiyotiğin idrar yolu enfeksiyonu için kullanılan fosfomisin olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta kullanılan antibiyotik ise üst solunum yolu enfeksiyonu için kullanılan amoksisilin klavulanik asittir. Czeizel ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir popülasyona dayalı vaka-kontrol çalışmasında gebeliğin ikinci veya üçüncü ayında maternal ampisilin kullanımı ile kardiyovasküler malformasyonları olan 4468 vaka arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır [336]. Başka çalışmalarda da, ampisilin kullanımı ile KKH riski arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmemiştir [66]. Yapılan çok sayıda büyük çalışmalarda, penisilin kullanımı ile genel olarak artmış konjenital kardiyak malformasyon riski arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [66]. Goldberg ve ark tarafından yapılan metaanalizde gebeliğin 1. trimesterinde nitrofurantoin kullanımı ile hipoplastik sol kalp arasında ilişki saptanmıştır [337]. Bizim çalışmamızda sadece bir anne gebelik sırasında üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle nitrofurantoin kullanmış olup bebeğinde postnatal dönemde sekondum ASD saptanmıştır. Literatürde gebelikte amoksisilin klavulonik asit ve fosfomisin kullanımı ile bebekte KKH gelişme riskine ilişkin yeterli veri bulunmamakla birlikte

bu ilaçlar Amerikan Kalp Derneğinin kılavuzuna göre KKH riski oluşturan ilaçlar arasında bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda Amerikan Kalp Derneğinin belirttiği yüksek risk profili oluşturan ilaçlardan (nifedipin) birini kullanan bir anne, düşük risk profili oluşturan ilaçlardan (iki anne birinci trimesterde NSAİİ ve iki anne valproik asit) kullanan dört anne mevcuttur. Bunlardan nifedipin kullanımının fetal KKH ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada popülasyonun yetersiz olması nedeniyle kullanılan ilaçlar ile kardiyak malformasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Amerikan Kalp Derneğinin fetal ekokardiyografi endikasyonları arasında prenatal dönemde annenin rubella, parvovirus, koksakivirus, adenovirus ve sitomegalovirus enfeksiyonlarını geçirmesi yer almaktadır [65]. Ayrıca bazı kaynaklara göre maternal veya fetal toksoplazma ya da kabakulak enfeksiyonlarını geçirmek de fetal ekokardiyografi yapılma endikasyonları arasındadır [58, 260, 267, 270, 271]. Araştırma popülasyonumuzdaki olguların annelerinin prenatal dönemde kanıtlanmış veya şüpheli olarak KKH riski oluşturan bu enfeksiyonları geçirme öyküsü yoktur. Gebelik sırasında enfeksiyon geçirdiği saptanan 40 annenin 29'unun (%11,2) üriner sistem enfeksiyonu ve 9'unun (%3,5) üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren 29 annenin 24'ünde kardiyak malformasyon saptanmış olup bunların da 10'unda basit, yedisinde kompleks ve üçünde önemli kardiyak malformasyon saptanmıştır. Cleves ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonları ve konjenital kardiyak malformasyonlar arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiş olmakla birlikte ilk trimesterde üriner sistem enfeksiyonu geçiren kadınların bebeklerinde sol kalp obstrüktif defektlerinin özellikle de hipoplastik sol kalp sendromunun kontrol grubuna göre 1,4 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir [338].

Amerikan Kalp Derneğinin de içinde bulunduğu bazı kaynaklar; annede bazı kronik hastalıkların olmasının bebekte KKH riskini artırdığını belirtmektedir. Bu hastalıklar arasında maternal fenilketonüri ile sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi gibi maternal otoantikörlerin bulunduğu hastalıklar yer almaktadır [65]. Bizim çalışmamızda kardiyak değerlendirmesi yapılan 258 olgudan birinin annesinde SLE ve birinin annesinde Sjögren sendromu

bulunmaktadır. Ancak bu iki olgunun postnatal kardiyak görüntülemesinde patent foramen ovale (PFO) saptanmış olup kardiyak bulgusu normal/normalin varyantı grubunda değerlendirilmiştir, KKH ve ritim bozukluğu görülmemiştir. Maternal lupus ve diğer bağ dokusu hastalıklarının konjenital tam kalp bloğu ile ilişkisi iyi bilinmektedir [65].

Çalışmadaki 258 olgunun 30'unun annesinde Hashimoto tiroiditi mevcuttur, bunların da 23'ünün bebeğinde KKH saptanmıştır. Hipotiroidili annelerin 11'inin basit, 10'unun kompleks ve ikisinin önemli kardiyak malformasyonu olan bebeği olduğu saptanmıştır. Grattan ve arkadaşlarının çalışmasında KKH olan 638 hastandan 71'inin annesinde hipotiroidi mevcut olup hipotiroidizmi olan annelerin olmayanlara göre kardiyak malformasyonu olan bir çocuğu olma riski anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Tüm popülasyon içinde prevalansı düşük olmasına rağmen hipotiroidizmi olan annelerin bebeklerinde heterotaksi riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) [339].

Gestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerinde KKH riski genel toplumla benzerdir. Ancak pregestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerinde genel popülasyona kıyasla yaklaşık beş kat fazla sıklıkta KKH görülür ve bu hastalarda heterotaksi, trunkus arteriyozus, BAT ve tek ventrikül defektleri gibi belirli kardiyak defektler için riskin görece daha yüksek olduğu saptanmıştır [64]. Sheffield ve arkadaşlarının yaptığı 145 bin 196 gebenin dâhil olduğu bir çalışmada, pregestasyonel diyabeti olan 410 gebenin %1,2'sinin bebeğinde KKH saptanmıştır. Gestasyonel diyabeti olan 2277 gebenin ise %0,1'inin bebeğinde KKH saptanmış olup bu durum diyabeti olmayan annelerin bebekleriyle karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmüştür [64]. O yüzden gestasyonel diyabeti olanlarda normal popülasyona göre artmış KKH riski bulunmadığı anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızdaki 268 fetüsün dokuzunun annesinde diabetes mellitus mevcuttur. Diyabeti olan dokuz annenin hepsinin çocuğunda postnatal dönemde KKH saptanmıştır; sekizinin annesinde gestasyonel diyabet, birinin annesinde ise pregestasyonel diyabet mevcuttur. Gestasyonel diyabeti bulunan annelerin bebeklerinde basit kardiyak malformasyonlar (sekundum ASD, PDA, septal hipertrofi, sol ventrikülde trabekülasyon artışı) pregestasyonel diyabeti bulunan bir annenin bebeğinde (Hasta no: 154) ise kompleks kardiyak malformasyonlardan BAT

saptanmıştır. Bu çalışmada da pregestasyonel diyabeti olan annenin kompleks kardiyak malformasyonu olan bebeği olduğu, gestasyonel diyabeti olan annelerin basit kardiyak malformasyonu olan bebeklerinin olduğu saptanarak pregestasyonel diyabetin daha ağır kardiyak malformasyonlar açısından risk oluşturduğu düşünülmüştür.

Araştırma popülasyonundaki 268 fetüsün prenatal dönemde alkol ve madde maruziyeti olmadığı, sadece bir annenin prenatal dönem boyunca günde 3-4 adet sigara içtiği öğrenilmiştir. Bu bebeğin (Hasta no: 97) doğum sonrası yapılan ekokardiyografisinde önemli kardiyak malformasyon (geniş VSD, biküspit aort kapağı, ASD) saptanmıştır. Bazı çalışmalar maternal sigara içimi ile ASD, AVSD ve TOF dâhil olmak üzere bazı KKH arasında ilişkiler bildirmiştir. Ayrıca maternal sigara içiminin tek ventrikül ve BAT ile ilişkilerini tanımlayan çalışmalarda bulunmaktadır [66]. Ancak bu verileri desteklemeyen, KKH ile maternal sigara içimi arasında ilişki olmadığı raporlayan çalışmaların da olması nedeniyle annenin prenatal dönemde sigara içmesi ile bebekte KKH gelişme riski arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [66].

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda ailenin bir üyesinde KKH olması halinde o ailenin diğer bireylerinde veya yakın akrabalarında KKH görülme olasılığının arttığı bildirilmektedir. Boughman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KKH'nin çeşitli tiplerinde farklı olmakla birlikte, genel olarak KKH bulunan ailelerin çocuklarında KKH görülme riskinin genel popülasyondan fazla olduğu görülmüştür [340]. Feldt ve arkadaşlarının yaptığı 533 KKH olan çocuğun ailelerinin araştırıldığı bir çalışmada ailelerin diğer bireylerinde de %5,6 oranında KKH olduğu görülmüştür [341]. Kadivar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKH olan bebeklerin %3,7'sinde ailede KKH öyküsü olduğu bildirilmiştir [342]. Shikany ve arkadaşların yaptığı çalışmada olguların %7'sinde ailede KKH öyküsü olduğu saptanmıştır [62].

Etkilenen bir ebeveynin sonraki çocuğunda KKH görülme riski, lezyona bağlı olarak %3 ila %20 arasında değişmektedir [2]. Sendromik olmayan ve kromozomal olmayan KKH'nin tekrarlama riski annenin etkilenmesi durumunda babanın veya kardeşin etkilenmesi durumuna kıyasla iki kat daha yüksektir [74, 77]. Maternal kardiyak malformasyonların çoğunda çocukta da görülme riski %3 ila %7

aralığındadır. Ancak risk spesifik maternal tanıya göre büyük ölçüde değişmektedir. Annede heterotaksi ile AVSD (%10-%14) veya aort stenozu (%13-%18) olduğunda riskin daha fazla olduğu görülmektedir [74, 77, 343, 344].

KKH bulunan bir çocuğun kardeşinde de KKH görülme riski, KKH tanılı ebeveynlerden etkilenmiş çocuk olma riskinden düşüktür. Araştırmalarda KKH bulunmayan ebeveynlerden doğan KKH tanılı çocuğun kardeşinde KKH görülme olasılığının %2 ila %6 arasında olduğu gösterilmiştir [73-76]. Birden daha fazla kardeşte KKH olması durumunda sonraki kardeşte KKH riski daha da artmaktadır [65]. Hanna ve arkadaşlarının Kuzey İrlanda'da yaptığı bir araştırmada, kardeşler için KKH tekrarlama riskinin %3,1 olduğu ve kardeşlerde KKH olmasa bile kalp dışı anomali riskinin arttığı bildirilmiştir [345]. Bazı çalışmalarda kardeşler arasında benzer tekrarlama riski olduğu gösterilmiştir; daha ağır KKH tiplerinin kardeşlerde görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [77, 346, 347]. Tekrarlayan KKH olan kardeşlerin yaklaşık yarısının farklı bir lezyonu vardır [348]. Kardeşlerde farklı kardiyak malformasyon görülmesi KKH'nin etiyolojisinin çok faktörlü olduğu teorisini ve genetik ile çevresel faktörler arasında çoklu bir etkileşim olduğunu desteklemektedir.

KKH olan olguların ikinci ve üçüncü derece akrabalarında KKH görülme insidansı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada TOF olan 45 hastanın ikinci ve üçüncü derece akrabalarında genel KKH prevalansının binde üçten daha az olduğu bildirilmiştir [74]. Kardiyak malformasyonların multifaktöriyel olması nedeniyle birince derece akrabalarda yığılım görülmektedir. Birinci derece akrabalarından uzaklaştıkça KKH tekrarlama riski azalmaktadır. Bu çalışmada da literatür verilerine uygun olarak birinci derece akrabalarda %4,3 oranında KKH, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda %2,3 oranında KKH mevcut olup birinci derece akrabalarda KKH tekrarlama riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Aile öyküleri gözden geçirildiğinde bizim çalışmamızda KKH olan 210 hastadan 14'ünün (%6,6) ailesinde KKH olan birey olduğu saptanmıştır. Bunların dokuzunun (%4,3) birinci derece akrabasında, beşinin (%2,3) ise ikinci veya üçüncü derece akrabasında KKH öyküsü mevcuttur. Sekiz hastanın kardeşinde, bir hastanın annesinde KKH mevcuttur. Yedi hastanın kardeşlerinde ASD (3 hasta), VSD (1

hasta), pulmoner stenoz (1 hasta), ÇÇRV (1 hasta) ve tam AVSD (1 hasta) olduğu saptanmış olup bir hastanın kardeşindeki kardiyak defektin tipi ise bilinmemektedir. Kompleks kardiyak malformasyonu olan iki hastanın ve basit kardiyak malformasyonu olan dört hastanın kardeşleriyle aynı kategoride yer alan kardiyak malformasyonlara sahip olduğu görülmüştür. İkinci derece triküspit yetmezliği olan bir hastanın (Hasta no: 27) ise annesinde ASD mevcuttur. Bu çalışmada KKH olan çocukların ailelerindeki KKH öyküsü araştırıldığında kardeşlerde KKH tekrarlama riskinin %3,8 olduğu görülmüştür. Literatür verilerine göre annede KKH olması çocukta KKH gelişme riskini daha çok artırdığı bilinse de bizim popülasyonumuzda sadece bir annede (%0,4) bilinen kardiyak defekt mevcuttur. Çalışma popülasyonundaki olguların anneleri 1985-1995 yıllarında doğmuş olup, o yıllarda fetal dönemdeki taramaların yeteri kadar yapılamaması, günümüze kıyasla fetal görüntüleme yöntemlerinin (fetal ekokardiyografi ve ayrıntılı USG gibi) kullanımının o dönemde yaygın olmaması ve kullanılan görüntüleme araçlarının da günümüze kıyasla daha az gelişmiş olması nedeniyle annelerin semptomatik olmayan kardiyak defektlerinin saptanmadan kalması ve bizim popülasyonumuzdaki annelerden bazılarının semptomatik olmayan kardiyak defektleri (ASD gibi) bulundurması olabilir. Bizim çalışmamızda kardeşte KKH bulunması daha sık saptanmış olmakla beraber çalışmamızın yöntemi ve hasta sayımız, etkilenmiş aile bireylerinin getirdiği riski değerlendirmek için uygun değildir.

KKH'nin etiyopatogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler arasında çoklu etkileşim olduğu, buna bağlı olarak KKH etiyojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Ancak genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişki henüz açıkça tanımlanamamaktadır. Konjenital kardiyak malformasyonu bulunan tüm hastaların yaklaşık %20 ila %30'unda tanımlanabilen genetik veya çevresel bir neden bulunmaktadır [2]. Yeni test yöntemleri ile KKH'nin tanımlanabilen nedenlerinin bilgisi de artmaktadır.

KKH'ye neden olan genler ve genetik mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır. KKH'nin genetik nedenleri kromozomal ve kromozomal olmayan KKH olarak ikiye ayrılabilir. KKH gelişme riskini artıran birçok gen ve mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen bu bilinen genetik nedenler hastalığın %20'sinden daha azını açıklayabilmektedir [7, 8]. Genel olarak, hastalığın %80'ini

oluşturan “sporadik” KKH'nin altında yatan genetik mekanizmalar günümüzde iyi bilinmemektedir [8]. Kromozomal anöploidiler, kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ile nadir ya da yaygın *de novo* veya kalıtsal tek gen sendromları dâhil olmak üzere tüm genetik varyasyon sınıfları KKH'ye katkıda bulunmaktadır [2]. Çalışmalarda kardiyak malformasyon saptanan fetüsler arasında kromozom anormallikleri insidansı %22 ila %54 arasında olduğu bildirilmiştir; bunlar arasında monozomi X, trizomi 9, 13, 18 ve 21 ile 4p, 5p, 7q11.2, 10p ve 20p12 delesyonları bulunmaktadır [94-99].

Çalışmamızda 268 olgunun 68'ine toplam 96 genetik tanı testi uygulanmıştır. Bu 68 olgunun 60'ında postnatal veya postmortem inceleme ile KKH saptanmıştır. Kalan sekiz olgunun ikisinin termine edilip otopsi yapılmaması nedeniyle kardiyak değerlendirmesi yoktur; altısının ise postnatal kardiyak değerlendirmesinde normal/normalin varyantı kalp bulguları mevcuttur. Postnatal dönemde KKH saptanmayan bu altı olguya prenatal dönemde amniyosentez örnekleme ile kromozom analizi yapılmasının nedeni; fetal ekokardiyografide kromozom anormallikleri için *soft marker* olarak değerlendirilen kardiyak hiperekojenik odak görüntüsünün saptanmasıdır. Bu sekiz hastadan sadece termine edilip otopsi yapılmayan ancak karyotip analizi yapılan bir hastada trizomi 21 saptanmıştır.

Çalışmamızda KKH olan 210 hastanın 19'unda (%9) ve genetik test yapılan 68 hastanın 19'unda (%27,9) genetik anomali saptanmış olup bunların; yedisinde (%3,3) trizomi 21, ikisinde (%1) trizomi 18, birinde (%0,5) trizomi 13 olmak üzere 10 (%4,8) hastada anöploidi; beşinde (%2,4) 22q11.2 delesyon sendromu, birinde (%0,5) 9p34 delesyonu ve birinde (%0,5) 4q31 duplikasyonu ile 10p26 delesyonu olmak üzere 7 (%3,3) hastada CNV saptanmıştır. İki hastada saptanan CNV ise klinikle ilişkilendirilmeyen patojenik varyant (Hasta no: 1'de 10p15 delesyonu, hasta no: 200'de 5q21 duplikasyonu) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca genetik tanı konulan bu hastalardan başka sekiz (%3,8) hasta da çeşitli sendromlar için klinik tanı almıştır. Böylece toplam genetik hastalık tanı oranı %11,9 olarak bulunmuştur.

Nisselrooji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKH olan 919 hastanın 125'inde (%13,6) trizomi 21, 43'ünde (%4,6) trizomi 18, 17'sinde (%1,8) Turner sendromu, 15'inde (%1,6) trizomi 13 ve 11'inde (%1,2) diğer kromozom anomalileri

olmak üzere toplam 211 (%22,9) hastada anöploidi saptanmıştır. Kalan diğer 708 olgunun toplam 111'inde mikrodizin analizi veya sekanslama yöntemi ile patojenik varyant saptanmıştır. Bunların 30'unda (%3,2) 22q11.2 delesyon sendromu saptanmış olup diğer sık görülen sendromlar ise CHARGE sendromu (5 hasta), Kabuki sendromu (3 hasta) ve Noonan sendromu (3 hasta) olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca patojenik değişiklik saptanan 111 hasta ile saptanmayan 558 hastanın terminasyon, mortalite ve canlı doğum oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ve doğumdaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür [349]. Bizim çalışmamızda da KKH olan ve olmayan iki grubun doğumdaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır. Bensemlali ve arkadaşlarının yaptığı KKH olan 2036 hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların 68'inde (%3,3) 22q11.2 delesyon sendromu, 44'ünde (%2,1) trizomi 21, 19'unda (%0,9) trizomi 18, dokuzunda (%0,4) Turner sendromu, sekizinde (%0,4) CHARGE sendromu ve altısında (%0,3) trizomi 13 saptanarak toplam 200 hastada (%9,8) genetik değişiklik tespit edilmiştir [305].

Shikany ve arkadaşlarının yaptığı KKH olan 293 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada altısında Down sendromu, ikisinde Turner sendromu ve birinde trizomi 13 olmak üzere toplam dokuz (%3) hastada anöploidi ve 13 hastada (%4,4) ise 22q11.2 delesyon sendromu saptanmıştır. Mikrodizin analizinde 16'sında önemi bilinmeyen varyantlar ve 10'unda patojenik varyantlar saptanmıştır. Hastaların altısında Noonan sendromu, altısında CHARGE sendromu, birinde Alagille sendromu, birinde brankiyo-oto-renal sendrom ve birinde Rubinstein-Taybi sendromu saptanmıştır. İki hastanın ise siliyopati grubundan olduğu ve bunlardan birinde heterotaksi sendromu diğerinde primer siliyer diskinezi ile ilişkili gen mutasyonları saptandığı rapor edilerek toplam 17 (%6) hastada bilinen tek gen sendromları saptanmıştır. Üç hastada ise genetik analiz normal saptanmasına rağmen klinik değerlendirme ile bu hastaların Kabuki sendromu, Holt-Oram sendromu ve Noonan sendromu oldukları düşünülmüştür [62].

Patel ve arkadaşlarının yaptığı 112 merkezli KKH olan 15 bin 376 yenidoğanı içeren bir kohortta en sık görülen kardiyak malformasyon aort koarktasyonu (%22,5) olarak saptanmıştır. Genetik anomaliler ve sendromları olan 2894 hastanın 627'sinde

ekstrakardiyak malformasyonlar tespit edilmiştir ve en sık görülen KKH tipi (%29,2) tek ventriküllü hipoplastik olmayan sol kalp sendromudur [309]. AVSD saptanan 357 hastanın 212'sinde (%59,4) ekstrakardiyak konjenital anomaliler, genetik anomaliler ve sendromlar mevcuttur, bu yüzden AVSD bulunan hastalarda ek anomaliler daha sıklıkla görülmektedir. AVSD'yi sırasıyla *interrupted* aortik ark (%43,7), trunkus arteriyozus (%36,8) ve TOF (%30,2) takip etmektedir. En yüksek ekstrakardiyak malformasyon insidansı septal defektlerde (%7,8) görülürken, BAT ise (%4) en düşük ekstrakardiyak malformasyon insidansı ile ilişkili bulunmuştur [309]. En sık eşlik eden ekstrakardiyak malformasyon ise sırasıyla 220 hastada intestinal rotasyon anomalileri (%1,4), 117 hastada anal atrezi (%0,8) ve 84 hastada trakeoözofagial fistül (%0,5) olarak bulunmuştur. Sık görülen genetik anomalilerin ise heterotaksi sendromu (n=597, %3,9), 22q11.2 delesyon sendromu (n=550, %3,6), trizomi 21 (n=318, %2,1) ve Turner sendromu (n=189, %1,2) olduğu raporlanmıştır [309].

Chung ve arkadaşlarının fetal ekokardiyografi kullanımının yaygınlığına göre ayırarak yaptığı iki periyotlu bir çalışmada; 1994-1996 yılları arasındaki ilk periyotta KKH olan 164 hastanın 18'inde (%11), 2004-2006 yılları arasındaki ikinci periyotta ise KKH olan 320 hastanın 18'inde (%5,6) kromozomal anomali tespit edilmiştir. KKH basit, önemli ve kompleks kardiyak malformasyonlar olarak üç grupta değerlendirilmiş olup basit kardiyak malformasyonlar ilk periyotta %40, ikinci periyotta %22 olarak, önemli kardiyak malformasyonlar ise ilk periyotta %32, ikinci periyotta %47 olarak saptanmış ve farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Ancak kompleks kardiyak malformasyonların iki periyotta da benzer oranda görüldüğü (sırasıyla %28 ve %31) tespit edilmiştir [350]. Bu çalışmada fetal ekokardiyografi kullanımının tanısal veriminin daha yüksek ve prognostik kararların alınmasında daha yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle kardiyak malformasyon oranlarının yıllar içindeki değişimi saptanmamıştır.

İzole, sendromik olmayan kardiyak malformasyonların tüm KKH'nin %70'ini oluşturduğu düşünülmektedir ve tanımlanabilir bir genetik neden yokluğunda etiyopatogenezin çok faktörlü olduğu kabul edilir [62]. İzole KKH'ler, birçok tipten sporadik kardiyak malformasyonun, herhangi bir Mendel kalıtım modelini

izlemediği çok faktörlü kalıtım ile ilişkilidir [351]. Bizim çalışmamızda 210 hastanın 149'unda (%71) izole KKH saptanmıştır. Bensemlali ve arkadaşları %77,2 [305], Nisselrooji ve arkadaşları %49 [349], Shikany ve arkadaşları %70 [62], Wang ve arkadaşları %71 [326], Baker ve arkadaşları %65 [279], oranda izole KKH saptamışlardır. Ayrıca 2004-2010 EUROCAT verilerine göre izole konjenital anomali bulunan 16 bin 791 hastanın 5091'inde (%30,3) izole konjenital kardiyak malformasyon saptandığı raporlanmıştır [54]. Best ve arkadaşlarının çalışmasında 5070 hastanın 4181'inde (%82,5) izole KKH saptanırken, 287'sinde (%5,7) KKH'ye eşlik eden yapısal bir anomali ve 602'sinde (%11,9) eşlik eden genetik ya da kromozomal anomali tespit edilmiştir. Literatür verilerine benzer şekilde bizim popülasyonumuzda da izole KKH'in daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda prenatal dönemde kardiyak malformasyon saptanan ve postnatal dönemde transtorasik ekokardiyografi veya otopsi ile kardiyak değerlendirmesi yapılabilen 258 olgunun 210'unda (%81,4) KKH varlığı doğrulanmış ve bu olguların 100'ünde (%38,8) basit, 84'ünde (%32,6) kompleks ve 22'sinde (%8,5) önemli kardiyak malformasyon ile dördünde (%1,6) diğer kalp anomalileri olduğu saptanmıştır.

Fetal kalpte papiller kasın ekojenitesinin artması sonucu hiperekojen odak oluşmaktadır. Ekokardiyografi veya ultrasonografi ile kalpte parlak beyaz odak görülmesiyle tanı koyulmaktadır. Sol ventrikülde daha sık görülmekle birlikte her iki ventrikülde de olabilmektedir. Prenatal dönemde kalp değerlendirmesinin yapılmaya başladığı yıllarda kalpteki hiperekojen odakların kromozom anomalisi ve kalp anomalisi için önemli bir belirteç olduğu düşünülmekteyken günümüzde ise izole kardiyak hiperekojen odakların başka ek bir bulgu olmadıkça tek başına kromozom anomalisi ve kardiyak anomali riskini artırmadığı gösterilmiştir. Çek Cumhuriyeti'nde 2008-2017 yılları arasında 27 bin 633 olguda yapılan fetal ekokardiyografi çalışmasında %3 oranında hiperekojen odak saptanmış ve bu bulgunun prenatal ve postnatal dönemde klinik önemi olmadığı vurgulanmıştır [352]. Çalışmamızda toplam 268 fetüsün 87'sinde (%33,7) hiperekojen odak görülmüş olup postnatal dönemde yapılan ekokardiyografi veya postmortem değerlendirme verilerine göre bunların 50'sinde (%57,5) basit kardiyak malformasyon, 34'ünde (%39,1) normal/normalin varyantı kalp bulguları, ikisinde (%2,3) kompleks kardiyak

malformasyon ve birinde (%1,1) septal hipertrofi olduğu saptanmıştır. Postnatal dönemde kompleks kardiyak malformasyonu saptanan iki hastanın birinde AVSD (trizomi 21 tanılı), diğer hastada dekstrokardi ve sol süperiyor vena kava olduğu saptanmıştır. Bu verilere dayanarak çalışmamız, prenatal dönemde izole olarak kalpte görülen hiperekojen odakların, önemli ve kompleks KKH ile kromozom anomalisi riskini arttırmadığını desteklemektedir.

Baker ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında kardiyak yoğun bakım ünitesinde takip edilen KKH olan 141 hasta ile yaptığı bir çalışmada TOF, pulmoner atrezili TOF, ÇÇRV, trunkus arteriyozus ve BAT gibi kardiyak defektleri içeren konotrunkal defekt grubunda 53 hasta (%36), ASD, VSD ve AVSD gibi kardiyak defektleri içeren septal defektler grubunda 26 hasta (%18), hipoplastik sol kalp sendromu, hipoplastik sağ/sol ventrikül ile dengesiz AVSD, çift çıkışlı ve çift girişli tek sağ ventrikül, triküspit atrezisi gibi kardiyak defektleri içeren fonksiyonel tek ventrikül grubunda 25 hasta (%18), AoK, hipoplastik arkus aorta, *interrupted* aortik ark, aort kapak stenozu ve mitral kapak stenozunu içeren sol taraflı obstrüksiyon grubunda 20 hasta (%14), pulmoner atrezi ve pulmoner stenozu içeren sağ taraflı obstrüksiyon grubunda 4 hasta (%3), TAPVD ve Ebstein anomalisini içeren diğer grubunda 12 hasta (%8) olduğu saptanmıştır. Bu hastaların sekizinde trizomi 21, beşinde 22q11.2 delesyon sendromu ve dokuzunda da diğer kromozom anomalileri saptanmıştır. Ekstrakardiyak malformasyonu olan 50 hasta (%35) mevcut olup bunların 20'sinde sadece intrakraniyal anomaliler, 23'ünde sadece renal anomaliler ve 7'sinde renal ile intrakraniyal anomalilerin birlikte olduğu saptanmıştır. Baker ve arkadaşlarının çalışma popülasyonunda sadece kardiyak yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar olması nedeniyle bu hastalarda kompleks kardiyak malformasyonlar daha sık saptanmıştır. Hastalardaki kromozomal anormalliklerin ve ekstrakardiyak malformasyonların bizim çalışmamız ile benzer çeşitlilikte ve sayıda olduğu ancak bizim çalışma popülasyonumuzun daha fazla olması nedeniyle bu çalışmada kardiyak malformasyonu olan hastalarda ekstrakardiyak malformasyonların ve kromozom anomalilerinin daha yüksek oranda raporlandığı görülmüştür.

KKH olan yenidoğanlarda bildirilen genetik sendromlar ve eşlik eden ekstrakardiyak anomalilerin insidansı %11,6 ila %56 arasındadır [6, 49, 304, 306-

310]. KKH olan çocuklarda diğer sistem anomalilerine toplumda görülenlerden daha sık rastlanmaktadır [242]. Bu çalışmada KKH olan 210 hastanın 61'inde (%29) ekstrakardiyak malformasyon saptanmıştır.

Fizik muayene ile dört hastada (%2, 4/210) eksternal genital malformasyon (inmemiş testis ve hipospadias) saptanmıştır. Postmortem olarak veya postnatal üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirilebilen KKH bulunan 83 hastanın 21'ine (%25,3) renal malformasyonların eşlik ettiği saptanmıştır. En sık saptanan üriner sistem malformasyonu ise renal pelvis dilatasyonudur (n=11, %52,3; 11/21).

Fizik muayene ile dört hastada anorektal malformasyon (üç hastada anal atrezi ve bir hastada anterior ektopik anüs ile beraber anal stenoz), iki hastada özofagus atrezisi olmak üzere toplam altı hasta (%2,8, 6/210) gastrointestinal malformasyonlar tespit edilmiştir. Postmortem olarak veya postnatal abdominal USG ile değerlendirilebilen ve KKH bulunan 83 hastanın 8'ine (%9,6; 8/83) abdominal malformasyonların eşlik ettiği, bunların da hepatomegali (n=3, %37,5; 3/8), safra kesesi malformasyonları (n=2, %25; 2/8), konjenital diyafragma hernisi (n=1, %12,5; 1/8) ve aspleni (n=2, %25; 2/8) olduğu saptanmıştır.

Postmortem olarak veya postnatal santral sinir sistemi görüntülemesi yapılarak değerlendirilen KKH olan 75 hastanın 13'üne (%17,3) sinir sistemi malformasyonu eşlik ettiği, bunların da daha sık korpus kallozum agenezisi (n=3, %23), koroid pleksus kisti (n=2, %15,3) ve hidrosefali (n=2, %15,3) olduğu görülmüştür.

Ayrıca KKH olan 210 hastanın 22'sinde (%10,4) kas iskelet sistemi malformasyonları, 15'inde anormal göz muayene bulguları, beşinde (%2,3) solunum sistemi malformasyonları, üçünde (%1,4) yarık damak ve/veya dudak, ikisinde işitme kaybı (tek veya iki taraflı) ve beşinde (%2,3) diğer anomalilerin eşlik ettiği saptanmıştır. Diğer anomaliler grubunda ise tek umbilikal arter ve ven (iki hasta), omfalosel (1 hasta), adrenomegali (1 hasta) ve kardiyak sebepli olmayan non immün hidrops fetalis (1 hasta) saptanmıştır.

Kas iskelet sistemi anomalilerinden sıklıkla silender parmaklar (n=7), parmaklarda *overriding* (n=5), polidaktili (n=4) göğüs deformitesi (n=2), *clenched hand* (n=2), *rocker bottom feet* (n=2) ve diğer anomaliler görülmüştür.

Solunum sistemi malformasyonlarından segmental akciğer malformasyonu (her iki akciğerin üç loblu olması) (n=2, %40), pulmoner hipoplazi (n=2, %40) ve koanal atrezi (n=1, %20) saptanmıştır.

Shikany ve arkadaşlarının çalışmasında KKH olan 293 hastanın 88'inde (%30) ekstrakardiyak malformasyonlar mevcut olup bunların 15'inde kosta/vertebra anomalileri, 15'inde gastrointestinal ve 14'ünde renal anomaliler saptanmıştır. Kulak-burun-boğaz ve merkezi sinir sistemi anomalilerinin anormal genetik testlerle önemli derecede ilişkili olduğu saptanmıştır [62]. Calzolari ve arkadaşlarının çalışmasında KKH olan 1549 hastanın 179'unda (%11,5) majör ekstrakardiyak malformasyonlar tespit edilmiştir ve bu malformasyonlar genitoüriner sistem (%22,9), kas-iskelet sistemi (%25,3) ve gastrointestinal sistem (%11,5) anomalileridir. Bunlar arasında en sık eşlik ettiği görülen genitoüriner lezyonlar hipospadias (%13) ve hidronefrozdur (%26). Özofagus atrezisi (%17) ise en sık görülen gastrointestinal lezyondur. [311]. Genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ile kas iskelet sistemi anomalileri yanında sinir sistemi, diyafragma, trakea ve özofagus anomalileri ve daha birçok minör anomaliler KKH ile birlikte sıklıkla bulunmaktadır [242]. Bu son çalışmada kohortun daha geniş olması ve EUROCAT tarafından 2004-2010 arasında toplanan veriler olması nedeniyle bizim çalışmamızdan daha farklı oranlar bulunduğu düşünülmüştür.

Güçer ve arkadaşlarının bizimle aynı merkezde yaptığı bir çalışmada, 1977-2002 yılları arasında eksitus olan 3320 çocuk hastanın postmortem değerlendirmesi yapılmış olup bunların 305'inde KKH saptanmıştır. KKH saptanan bu hastalar ortalama postnatal 24 günlükken eksitus olmuşlardır. Bu hastalarda kardiyak defektlerden en sık görülen VSD (n=47, %15,3) olmakla birlikte ASD (n=33, %10,8) ve BAT (n=30, %9,8) diğer sık görülen kardiyak malformasyonlardır. KKH olan hastaların 140'ında (%45,9) ekstrakardiyak malformasyon bulunduğu, bunlardan sık görülenlerin ise kraniyofasiyal malformasyonlar (%19,7), genitoüriner sistem (%15,1) ve kas-iskelet sistemi malformasyonları (%13,4) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarında trizomi 18 (n=10, %3,3), trizomi 21 (n=7, %2,3) ve trizomi 13 (n=6, %2) sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir [353]. Bu çalışma popülasyonunun 25 yıl gibi uzun bir süre içinde eksitus olan ve otopsi yapılan hastalardan oluşması nedeniyle trizomi 13 ve 18 gibi postnatal erken dönemde mortal seyreden çoklu

konjenital anomali sendromları bu uzun sürede daha fazla saptanmış olabilir.

Bunlardan başka bizim çalışmamızda KKH bulunan hastalara %17,5 oranında gelişimsel gecikmenin (Bunların da yarısında global gelişimsel gecikme mevcuttur.) %13,2 oranında göz anomalilerinin, %7,8 oranında hipotiroidinin, %4,2 oranında hipokalseminin ve %1,3 oranında işitme kaybının eşlik ettiği görülmüştür. Bu işlevsel bozuklukların özellikle sendromik hastaları ilgilendirdiği görülmüştür.

Egbe ve arkadaşlarının yaptığı 1998-2008 yılları arasında doğan KKH saptanan vaka grubu (n=97 bin 154) ile aynı sürede doğan KKH saptanmayan kontrol grubu (n=12 milyon 78 bin 482) ile yaptığı genetik sendromlar ile KKH arasındaki ilişkiyi ve prevalansı tanımlayan kapsamlı bir çalışmada KKH bulunan hastalarda, sendromik olmayan konjenital anomalilerin prevalansı %11,4 ve genetik sendromların prevalansı %2,2 ve tüm ekstrakardiyak konjenital anomalilerin prevalansı ise %13,6 oranında saptanmıştır. [313]. Laringotrakeal anomalilerin VSD, endokardiyal yastık defekti, ÇÇRV/TOF ve pulmoner atrezi ile, hipospadias ve epispadiasın VSD ve pulmoner stenoz ile, renal displazinin ÇÇRV/TOF ve pulmoner stenoz ile, heterotaksi/situs inversusun endokardiyal yastık defekti, trunkus arteriyozus ve ÇÇRV/TOF ile ilişkili olduğu raporlanmıştır [313]. Sendromik konjenital anomalilerin %53'ünde trizomi 21, %10'unda Turner sendromu, %9'unda trizomi 18, %8'inde trizomi 13, %6'sında 22q11.2 delesyon sendromu ve %14'ünde Noonan sendromu, Williams sendromu, Alagille sendromunu da içeren diğer genetik sendromlar saptanmıştır. KKH bulunan ancak sendromik olmayan konjenital anomalileri olan hastalarda sıklıkla genitoüriner sistem (%30), solunum sistemi (%17) ve gastrointestinal sistem (%16) malformasyonları saptanmıştır. Bu çalışmada daha fazla ve daha çeşitli genetik sendromlar ile ekstrakardiyak malformasyonların saptanmasının nedeni bizim çalışmamıza göre çalışmanın gözlem sayısının çok fazla olması ile açıklanabilir.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı konjenital kardiyak malformasyon saptanan 336 fetüsün dâhil olduğu bir çalışmada dokuz hastada kromozom anomalisi tespit edilmiştir; bunların ikisinde trizomi 21, ikisinde trizomi 18, birinde trizomi 13, birinde Turner sendromu ve üçünde diğer anormaliler saptanmıştır. Çalışmadaki 336 fetüsün 94'ünde (%28) ekstrakardiyak anomali saptanmış olup bunların sıklıkla

üriner sistem anomalileri, gastrointestinal sistem anomalileri ve kraniyal anomaliler olduğu raporlanmıştır [354]. Bu çalışmada saptanan ekstrakardiyak malformasyonların sıklığı ve tipleri ile bizim çalışmamızda saptanan ekstrakardiyak malformasyonların sıklığı ve tiplerinin benzer olduğu görülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda daha fazla genetik anomali saptanmış olup bunun nedeni; bu çalışmada hastaların sadece fetal dönemde takip edilmiş olması, fetüslere sadece kromozom analizi yapılmış olması, bizim çalışmamızdaki hastaların postnatal dönemde de takibinin yapılarak kardiyak malformasyonlarının doğrulanmış olması ile hastaların kliniğine uygun olarak ileri basamak genetik tanı testlerinin de yapılabildiği olması, FISH ve mikrodizin analizi ile tanı koyulabilen genetik sendromları olan hastalarımızın olması nedeniyle bizim çalışmamızda daha fazla genetik anomali tespit edilmesi olabilir.

Aydın ve arkadaşları tarafından prenatal dönemde saptanan kromozom anomali ve/veya buna bağlı konjenital malformasyonlar nedeniyle 18. gebelik haftasından önce termine edilen KKH olan fetüsler çalışma dışında bırakılarak 96 fetüsün dâhil olduğu aynı merkezde yapılan bir çalışmada; ekstrakardiyak malformasyonların prevalansı %22,9 (n=22) olarak saptanmıştır. En sık saptanan ekstrakardiyak malformasyon tek umbilikal arter ve ven (%31,8) iken situs inversus (%13,6) ve özofagus atrezisi (%13,6) ise sık saptanan diğer malformasyonlardandır. Anormal karyotip sadece iki fetüste saptanmış olup bunlardan birinin trizomi 21 diğerinin ise trizomi 18 tanısı aldığı raporlanmıştır [312]. Bu çalışma popülasyonunun daha az olması ve fetüslere sadece kromozom analizi yapılmış olması nedeniyle bu çalışmada bizim çalışmamıza göre daha az genetik sendrom saptandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda kromozom analizi ile saptanamayan; FISH analizi ve mikrodizin analizi ile saptayıp tanı koyduğumuz hastalar da mevcuttur.

Bensemlali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2036 olgunun 239'unda (%11,7) major ekstrakardiyak malformasyon saptanmış olup bunların 61'inde sitogenetik anomali de saptanmıştır. Bu ve önceki sonuçlar ekstrakardiyak malformasyonlar ve genetik sendromlar ile KKH arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sitogenetik anomali saptanmayan ancak ekstrakardiyak malformasyonu olan 178 hastanın 56'sında en az iki sistem malformasyonu

saptanmış olup bilinen bir sendromu bulunmamaktadır. En sık saptanan ekstrakardiyak malformasyonların ise sinir sistemi ve gastrointestinal sistem malformasyonları olduğu bildirilmiştir [305].

Araştırmamızda genetik tanı testi ile doğrulanarak genetik sendrom tanısı olan 19 hasta (%9) mevcuttur. Ancak bu hastaların dışında klinik tanı olarak iki hastaya 22q11.2 delesyon sendromu (Hasta no: 203 ve 204), bir hastaya PHACES sendromu (Hasta no: 25), iki hastaya VACTERL asosiyasyonu (Hasta no: 192 ve 222), bir hastaya akrokardiyofasiyal sendrom (Hasta no: 242), bir hastaya CHARGE sendromu (Hasta no: 208) ve bir hastaya da postmortem değerlendirme sonrası Ivemark sendromu tanısı (Hasta no: 219) konmuştur.

Bu hastalardan birinin (Hasta no 219) postnatal birinci saatinde eksitus olmasını izleyen postmortem incelemesinde; hastada sağ atriyal izomerizm, her iki akciğerin üç loblu olması, aspleni ve konjenital kardiyak malformasyonu birlikteliği ön planda Ivemark sendromunu düşündürmüştür. Hastanın kardiyak değerlendirmesinde dekstroardi, pulmoner atrezi, AVSD, sağ atriyal izomerizm, sağ arkus aorta, ince PDA ve ince pulmoner arter saptanmıştır. Bu hastanın otopsisinden cilt örneği alınarak yapılan fibroblast kültüründe kromozom analizi çalışılmış olup normal olarak saptanmıştır. Aspleni sendromu veya Ivemark sendromu olarak da bilinen sağ izomerizm sekansı; dalak agenezisi, kalp ve damar anomalileri ile situs inversus triadından oluşmaktadır. Kompleks kardiyak anomaliler genellikle siyanoz ve erken kalp yetmezliğine yol açmakta ve erken ölümün en önemli sebebi olmaktadır. Morfogenezdeki normal asimetrinin bozulmasına yol açan lateralizasyon defekti çoğunlukla etiyolojik olarak heterojen kaynaklıdır. Sıklıkla sporadik olmasına rağmen; otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı resesif kalıtıldığı da bildirilmiştir. Sıklıkla normal simetrinin bozulmasına ek olarak bağırsak anomalileri ile ilişkili olan, Xq26.2'de konumlanan X'e bağlı *zinc-finger* transkripsiyon faktörü olan *ZIC3* mutasyonları az sayıda olguda sorumlu tutulmuştur. Pulmoner kapak atrezisi ile yüksek sıklıkta ilişkisi bulunan *NODAL* geni tarafından kodlanan Nodal proteinindeki ve *ACVR2B* geni tarafından kodlanan aktivin reseptör tip-2B proteinindeki mutasyonlar bilinen genetik ilişkili olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak 1q42 kromozomu üzerinde bulunan *LEFTY A* ile *CFC1*, *CCD11*, *GDF1* ve *NKX2-5* genleri de nadir olgulardan

sorumlu olarak bulunmuştur [355]. DNA elde edilip saklanmamış olması nedeniyle çalışmamızdaki bu hastamıza tüm ekzom sekans analizi yapılamamıştır.

Başka bir hastada (Hasta no: 25) yüzünün sağ tarafında 5 cm'den büyük kapiller hemanjiyom, Dandy Walker malformasyonu, kardiyak malformasyonlar (triküspit atrezisi, PDA ve ASD), hepatomegali, strabismus ve gelişim geriliği bulunmaktadır. Mikrodizin analizi ve tüm ekzom sekanslaması normal olarak sonuçlanmıştır. PHACE sendromu posteriyor fossa malformasyonları, geniş servikofasiyal infantil hemanjiyomlar, arteriyel anomaliler, AoK, kardiyak anomaliler ve göz anomalileriyle karakterize nadir görülen bir nörokutanöz bozukluktur [356-358]. Takip eden zamanlarda sternal malformasyonlar da tanıma eklenmiş ve kısaltma PHACES şekline almıştır [359]. PHACE sendromunun en sık görülen karakteristik özelliği erken çocukluk döneminde yüzde görülen hemanjiyomlardır. En sık tanımlanan cilt dışı bulgular ise serebrovasküler anomalilerdir. PHACE sendromunun patogenezi bilinmemektedir ve gelişimine katkıda bulunan genetik anormalliklere dair kanıt yoktur. Vakaların çoğu sporadiktir. Vakaların üçte birinden fazlasında kardiyak defektler ve/veya aort ve dallarının malformasyonları bildirilmiştir [360]. Tanı kriterleri mevcut olup tanı klinik olarak konmaktadır. Kardiyovasküler sistem, beyin, göz ile orta hattın vasküler ve yapısal tutulumuna göre majör ve minör kriterler belirlenmiştir. Yüzde, saçlı deride/skalpte veya servikal bölgede 5 cm'den daha büyük segmental infantil hemanjiyom varlığı ile birlikte bir majör kriter veya iki minör kriter bulunması klinikle ilişkili PHACE sendromu; infantil hemanjiyom varlığı ile bir minör kriter bulunması durumunda ise olası PHACE sendromu olarak tanımlanmaktadır. Bizim hastamızın yüzünün sağ tarafında 5 cm'den büyük segmental infantil hemanjiyomu ve Dandy Walker malformasyonu olması nedeniyle PHACE sendromu kriterleri karşılanmaktadır. Yapılan genetik tanı testleri ile tespit edilen patojenik varyant olmaması ile bu hastalığın da bilinen genetik anormallikle ilişkilendirilmemesi tanıyı desteklemektedir.

İki hastada klinik olarak VACTERL asosiyasyonu tanısı olduğu düşünülmüştür. Bunlardan birinde (Hasta no: 192) TAPVD, persistan sol süperiyör vena kava, midmusküler VSD gibi kardiyak malformasyonlar, trakeoözofagial fistüllü özofagus atrezisi, anal atrezi ve *tethered* kord mevcuttur. Hastanın yapılan

mikrodizin analizi normal olarak sonuçlanmış olup tüm ekzom dizilemesi yapılması planlanmıştır. Diğer hastada ise (Hasta no: 222) pulmoner kapak yokluğu tipinde TOF, sol arkus aorta ve sekundum ASD gibi kardiyak malformasyonlar, sol elde preaksiyal polidaktili, *bifid* baş parmak, anal atrezi mevcuttur. Bu hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi nedeniyle takibi sırasında postnatal yedinci haftasında eksitus olmuştur. Ailesi tarafından genetik tetkik yapılması istenmemesi nedeniyle genetik tanı testi yapılmamıştır. Ancak bu hastaların ikisi de VACTERL asosiyasyonu kriterlerini karşılamaktadır.

VACTERL; vertebral, anal, kardiyak, trakeal, özofageal, renal ve ekstremitte anomalilerini içeren bir birlikteliği tanımlayan bir akronimdir (V-*Vertebral anomalies*, A-*Anal atresia*, C-*Cardiovascular anomalies*, T-*Tracheoesophageal fistula*, E-*Esophageal atresia*, R-*Renal and/or radial anomalies*, L-*Limb defects*) [361]. Bu tanım kapsamında hastaların %70'inde vertebra anomalisi, %53'ünde kardiyak defektler, %80'inde fistüllü veya fistülsüz anal atrezi, %70'inde trakeoözofagial fistüllü özofagus atrezisi, %53'ünde renal anomaliler, %65'inde baş parmak hipoplazisini veya radial hipoplaziyi içeren radial displazi, preaksiyel polidaktili ya da sindaktili gibi ekstremitte anomalileri ve %35'inde ise tek umbilikal arter izlenmektedir. Daha az sıklıkta görülen diğer defetler ise; laringeal stenoz, bronşiyal anomaliler, kulak anomalileri, alt ekstremitte defektleri (%23), kaburga anomalileri, *tethered* kordun eşlik ettiği okült spinal *disrafî* ve eksternal genital malformasyonlardır. VACTERL asosiyasyonu diğer olası konjenital anomaliler dışlandığında konulabilen bir tanıdır (ekartasyon tanısı). Bugüne kadar net olarak ortaya konmuş ya da tespit edilmiş tanı kriteri bulunmamaktadır. Herhangi bir laboratuvar testi VACTERL asosiyasyonu tanısını doğrulayamamakta ya da dışlayamamaktadır. Günümüzde VACTERL asosiyasyonunun en “güçlü” destekleyici bulgusu ilgili üç vücut bölümünde en az bir anomali izlenmesidir (ekstremitte, toraks ve pelvis/alt abdomen); “olası” VACTERL asosiyasyonu ise ilgili iki vücut bölümünde en az iki anomali varlığı ile değerlendirilmektedir. Tanı mevcut olan defektlerin tanınması ile yapılır ve tam fizik muayene ile klinik tanı şeklinde konur. Uygulanan diğer testler şüphelenilen konjenital anomalilere göre değişiklik göstermektedir [362]. Bu asosiyasyon genellikle sporadik olarak ortaya çıkar ve herhangi bir ailesel özellik taşımaz. Diyabetik anne bebeklerinde ve Fanconi anemisi

tanısı olanlarda daha sıklıkla görülmektedir. Normal bir çocukta görülebileceği gibi trizomi 18 ya da 13q delesyon sendromu gibi genetik sendromlara da eşlik edebilir. Tanıyı koymak için; bu asosiyasyonun herhangi bir komponentinin saptanması durumunda diğer defektler açısından araştırma yapılmalıdır [363].

Bir hastada (Hasta no: 242) trunkus arteriyozus, geniş VSD ve ASD gibi kardiyak malformasyonlar, dismorfik yüz bulguları (bulböz burun ucu, basit kulak heliksleri, hipoplastik kulak lobülü, aşağı eğilimli ağız köşeleri ve retrognati), elektrodaktili başta olmak üzere el ve ayak anomalileri olması (sağ elde elektrodaktili, sağ ve sol ayakta 2-3. parmaklarda parsiyel kutanöz sindaktili, sol ayak 5. parmak duplikasyonu, sol ayakta oligodaktili), mikropenis ve intrauterin dönem ile postnatal dönemde büyüme geriliği olması nedeniyle hastada ön tanı olarak akro-kardiyo-fasiyal sendrom düşünülmüştür. Akro-kardiyo-fasiyal sendrom (ACFS); *split el/split ayak malformasyonu*, yüz anomalileri, yarık dudak/damak, KKH, genital anomaliler ve zihinsel gerilik ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Şimdiye kadar tanımlanan 11 hasta bulunmaktadır. ACFS'ye neden olan genetik mekanizma henüz bilinmediğinden tanı klinik kriterlere dayanmaktadır. Literatürde etkilenmemiş ebeveynlerden doğan etkilenmiş çocuklar olması ve ebeveynler arasında akrabalık olması nedeniyle otozomal resesif kalıtım modeli olabileceği önerilmiştir; ancak etiyojisi henüz aydınlatılamamıştır. Yarık damak, kalp defekti, genital anomaliler ve elektrodaktili (CCGE; *C-Cleft palate, C-Cardiac defect, G-Genital anomalies, E-Ectrodactyly*) akronimi de sendromu tanımlamak için önerilmiştir. Bu hastalarda daha nadir görülen diğer bulgular arasında beyin kortikal atrofisi, serebral nöroepitelyal kist, büyüme geriliği, vertebral malformasyonlar, subklinik hipertiroidizm, imperfore anüs mevcuttur. Mortal seyreden bir hastalık olup genellikle hastalar yaşamın ilk aylarında eksitus olmaktadır. Hastaların üçte ikisinde KKH saptanmaktadır. Bunlar septal defektler, sol taraflı obstrüktif lezyonlar ve konotrunkal defektlerdir. Sol taraftal obstrüktif lezyonlar arasında AoK ve hipoplastik sol kalp, konotrunkal kardiyak malformasyonlar arasında trunkal kapak displazisinin ve stenozunun eşlik ettiği trunkus arteriyozus tip 1 [364] ve sol pulmoner arterin olmadığı Fallot tetralojisi bulunmaktadır [365]. Bizim hastamızda elektrodaktili başta olmak üzere el ve ayaklarda çoklu anomaliler, trunkus arteriyozus gibi ACFS'yi destekleyen kardiyak malformasyonlar, hipoplastik kulak heliksi, mikropenis ve prenatal/postnatal dönemde büyüme geriliği ile gelişme geriliği

olması nedeniyle bu hastada klinik olarak akrokardiyofasiyal sendrom düşünülmüştür. Prenatal dönemde dış merkezde amniyosentez örnekleme ile kromozom analizi yapıldığı sonradan öğrenilmiş olup sonucunun normal saptandığı görülmüştür. Ancak literatürde ACFS'nin 6q21-q22 bölgesi ile ilişkili bir mikrodelyasyon sendromu olarak da bildirildiği görülmesi nedeniyle [366] bu hastaya mikrodizinin analizi planlanmasına rağmen hastanın ailesinin kabul etmemesi üzerine genetik analiz yapılamamıştır.

Bir hastada (Hasta no: 208) BAT ve çift süperiyor vena kava gibi konotrunkal kardiyak malformasyonlar ile hipokalsemi olması nedeniyle 22q11.2 delesyon sendromu ön tanısıyla kardiyak cerrahi için başvurduğu dış merkezde MLPA analizi yapılmış olup tetkik normal olarak sonuçlanmıştır. Bizim değerlendirmemizde bu hastada iris kolobomu, koanal atrezi ve büyüme geriliği de bulunması üzerine klinik olarak CHARGE sendromu olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu hastada mega sisterna magna ve her iki böbrek konturları lobüle olarak saptanmıştır. Ancak bu hasta postnatal üç aylıkken eksitus olmuş ve ek tetkik yapılamamıştır.

KKH trizomi 18'li hastaların %80-100'ünde, trizomi 13'lü hastalarının %80'inde, Trizomi 21'li hastaların %40-50'sinde, Turner sendromlu hastaların %40'ında [7] ve 22q11.2 delesyon sendromu tanılı hastaların %85-91'inde KKH görülmektedir [149]. Çalışmamıza KKH bulunan hastaların dâhil edilmesi nedeniyle trizomi 21, 18 ve 13 ile 22q11.2 delesyon sendromu tanısı konmuş hastaların hepsinde KKH mevcuttur. Pfitzer ve arkadaşlarının trizomi 21 tanılı KKH olan 1618 hasta ile yaptıkları çalışmada saptanan kardiyak malformasyonların AVSD (%51,2), VSD (%25,1), ASD (%8,9), TOF (%6,7) ve PDA (%2) olduğu raporlanmıştır [112]. Çalışma popülasyonumuzda sekiz hasta trizomi 21 tanısı almıştır ve bunların yedisi canlı doğmuştur. Canlı doğan trizomi 21 tanılı hastaların hepsinde tam AVSD saptanmıştır ve hepsi kardiyak cerrahi geçirmiştir. Bir hastanın ise prenatal dönemde yapılan kromozom analizinde trizomi 21 saptanması üzerine aile isteği nedeniyle termine edilmiştir ve postmortem incelenmesi yapılmamıştır, ancak bu olgunun fetal ekokardiyografisinde kompleks kardiyak malformasyon (tam AVSD) mevcuttur.

KKH tanısı alan hastaların bir kısmının kardiyak cerrahi geçirmesi gerekmektedir. Çalışmamızda canlı doğan 248 bebeğin postnatal dönemde 201'inde KKH tespit edilmiştir ve bu bebeklerin ise 78'i (%38,8) kardiyak cerrahi geçirmiştir.

Kardiyak cerrahi geçiren hastaların 64'ünde kompleks, 13'ünde önemli ve birinde basit kardiyak malformasyon (çift arkus aorta) bulunmaktadır. Baker ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında kardiyak yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada KKH olan 141 hastanın 140'ı (%99) kardiyak cerrahi geçirmiştir [279]. Lee ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada 52 hasta (%15,4) kardiyak cerrahi geçirmiştir [354]. Hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması ve bu yüzden kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların dış merkezden takip ve tedavi için hastanemize yönlendirilmesi nedeniyle çalışmamızdaki kardiyak cerrahi oranı diğer çalışmaların cerrahi oranına kıyasla daha yüksek saptanmış olabilir. Baker ve arkadaşlarının çalışmasında sadece kardiyak yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar olması; bu çalışmanın kardiyak cerrahi oranının bizim çalışmamızın cerrahi oranına göre daha yüksek olmasının nedeni açıklanabilir.

KKH, konjenital malformasyonları olan çocukların ölüm nedenleri arasında birinci sırayı korumakla birlikte çocukluk çağındaki konjenital anomalilerden kaynaklanan ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturur [7]. Araştırmamızda canlı doğan ve kardiyak malformasyonu olan 201 hastanın 53'ü (%26,3) postnatal dönemde eksitus olmuştur. Eksitus olan tüm hastalarda KKH saptanmış olup; 42'sinde (%79,2) kompleks kardiyak malformasyon, altısında (%11,3) basit kardiyak malformasyon ve beşinde (%9,4) önemli kardiyak malformasyon saptanmıştır. Basit kardiyak malformasyonu olup eksitus olan altı hastanın hepsinin ekstrakardiyak malformasyonu vardır; bunlardan biri 22q11.2 delesyon sendromu (Hasta no: 194), biri trizomi 13 (Hasta no: 195) ve biri trizomi 18 (Hasta no: 231) tanıli hastalar olup diğer üç hastanın ise birinde konjenital diyafragma hernisi, birinde omfalosel ve diğerinde de aşırı düşük doğum ağırlığı (770 gram) ile prematürite öyküsü mevcuttur. Eksitus olan 53 hastanın 7'sinde (%13,2) bilinen kromozomal anöploidi birinde (%1,9) mikrolelesyon sendromu ve konjenital diyafram hernisi sonucunda kaybedilen birinde (%1,9) de klinikle ilişkili olmayan patojenik varyant (5q21.2q21.3 duplikasyonu) saptanmıştır. *Bochdalek* tipi konjenital diyafragma hernisi olup postnatal birinci saatinde eksitus olan hastanın (Hasta no: 200) postmortem incelemesinde izole sağ dev atriyal dilatasyon, sağ ventrikül hipertrofisi, mitral ve triküspit kapaklarda displazi saptanmış olup yapılan mikrodizin analizinde klinikle ilişkili olmayan patojenik varyant saptanmıştır.

Çalışmamızda toplam mortalite oranı %26,3 (53/201) olarak saptanmıştır.

Mortalite oranları merkezlere göre değişmekte olup mortalite oranlarının Dorfman ve arkadaşlarının çalışmasında %7,4 [68], Shikany ve arkadaşlarının çalışmasında %22 [62], Baker ve arkadaşlarının çalışmasında %11 [279], Xia ve arkadaşlarının çalışmasında %2 [324], ve Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise %11,6 [354] olduğu saptanmıştır. Alsoufi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KKH olan 1538 hastanın 125'i (%8) eksitus olmuştur; bunların da 41'inde genetik anomali veya ekstrakardiyak malformasyon saptanmıştır ve 84'ünde kardiyak malformasyon izole olarak değerlendirilmiştir [308]. Çalışmamızda mortalite oranı Dorfman, Shikany, Baker, Xia, Lee ve Alsoufi'nin çalışmalarına göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle dış merkezlerde yüksek riskli gebelere yapılan fetal görüntülemeler ile kompleks kardiyak malformasyon saptanan fetüslerin normal gebeliklere oranla daha fazla sayıda izlenmesi ve doğumu için hastanemize yönlendirilmesi olabilir. KKH nedeniyle ölen çocukların yarısı ilk bir yaş içinde kaybedilmektedir [52]. Bizim çalışmamızda da eksitus olan 53 hastanın ortalama yaşı dokuz hafta olarak saptanmıştır.

Prenatal dönemde kompleks kardiyak malformasyonu saptanan 84 hastanın yedisi ailenin isteği üzerine termine edilmiştir ve postmortem değerlendirmelerinde kompleks kardiyak malformasyonları olduğu doğrulanmıştır. Bu 84 hastanın geriye kalan 77'si canlı doğmuş olup postnatal dönemde 64'ü kardiyak cerrahi geçirmiştir ve bunların da 29'u eksitus olmuştur.

Çalışmamızda fetal ekokardiyografide veya ultrasonografide anormal kardiyak bulguları olan 268 olgudan 15'i (%5,6) ailelerin isteği üzerine termine edilmiştir. Termine edilen olguların fetal ekokardiyografilerinde 14'ünde kompleks (%93, 14/15) ve birinde önemli kardiyak malformasyon saptanmıştır. Bu olguların dokuzuna kromozom analizi yapılmış olup birinde trizomi 21 saptanmıştır. Üç olguya ise FISH analizi yapılmıştır ve normal sonuçlanmıştır. Terminasyon oranı; Xia ve arkadaşlarının çalışmasında %30 [324], Lee ve arkadaşlarının çalışmasında %20,2 [354], Bensemlali ve arkadaşlarının çalışmasında %39,2 [305] olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda terminasyon oranının daha düşük olmasının nedeni toplumun sosyokültürel yapısı nedeniyle ailelerin terminasyon kararına sıcak bakmaması ya da terminasyon istemeyen çiftlerin doğum için üçüncü basamak bir merkez olarak hastanemizi tercih etmeleri olabilir. Buna bağlı olarak kompleks

kardiyak malformasyonu olup canlı doğan bebeklerin sayısının daha fazla olması nedeniyle çalışmamızdaki mortalite oranı diğer çalışmalara göre yüksek saptanmış olabilir.

KKH'nin prenatal tanısı; prenatal dönem yönetimi, hastanın doğum sonrası bakımı, tedavisi ve takibi için pediatrik kardiyoloji ile kardiyovasküler cerrahi merkezlerine erken sevk edilme gereksiniminin bilinmesi dâhil, klinik açıdan birçok noktada önem arz etmektedir. Prenatal tanı kalp hastalığının doğum öncesi ve doğum sonrası planlı yönetimini sağlamanın yanında aynı zamanda ailelerin ağır anomaliler için gebeliğin sonlandırılması seçeneğini de düşünmelerine olanak sağlamaktadır. Danışmanlığı kolaylaştıracak olan fetal karyotip analizi için amniyosentez ya da diğer uygun testler gibi ek testlerin de yapılmasına imkân sağlaması için anomali şüphesi olan fetüsün fetal ekokardiyografi ile değerlendirmesi yeterince erken yapılmalıdır. Bu sayede gebeye, gebeliğin devamı ya da sonlandırılması planı ile ilgili daha fazla seçenek sunulabilir. Yenidoğan döneminde KKH önemli bir mortalite nedenidir. KKH saptandığında da altta yatan etiolojinin aydınlatılması prenatal ve postnatal dönemlerde hastanın takibi, başarılı tedavisi ve etkin hastalık yönetimi için gereken önemli bir bilgidir. KKH olan hastalarda ekstrakardiyak malformasyonların da bulunabilmesi nedeniyle kardiyak malformasyon saptandığında hastanın ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir. KKH'nin etiolojisi bilindiğinde hedefe yönelik bir araştırma ile henüz semptom vermemesine rağmen eşlik edebilecek diğer malformasyonlar da daha kısa sürede saptanabilir; bu durumun hastanın hastanede yatış süresini kısalttığı, hastane başvuru sıklığını azalttığı ve hedefe yönelik olması nedeniyle gereksiz tetkiklerin yapılma oranını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca mortalite ve morbidite oranını da azalttığı bilinmektedir.

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda diagnostik genetik tanı testlerinin önemini belirlemek ve tetkike yönelik kanıta dayalı bir algoritma geliştirmek için hastanın fizik muayene bulguları ile öyküsü başta olmak üzere; büyümenin, gelişim basamaklarının, abdominal, üriner sistem ve santral sinir sistemi görüntüleme yöntemlerinin, tiroid fonksiyon testlerinin, serum kalsiyum düzeyinin, görme muayenesinin ve işitme testinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ağustos 2016 ile Mart 2020 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji veya Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde fetal kardiyak anomali saptanan ve Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen 258 olgu konjenital kalp hastalıkları (KKH) tipleri, sınıflaması, prenatal ve postnatal tanı uyumu, antropometrik ölçümler, maternal enfeksiyon ve ilaç kullanımı öyküleri, ailede KKH varlığı, eşlik eden anomaliler, işlevsel bozukluklar ve genetik hastalıklar yönünden incelenmiştir ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Fetal kardiyak anomali şüphesi ile başvuran ve postnatal veya postmortem kardiyak değerlendirmesi yapılan 258 hastanın 210'unda (%81,3) KKH varlığı doğrulanmıştır.
2. KKH olduğu doğrulanan 210 hastanın 112'si erkek (%53,3) ve 98'si (%46,7) kız olarak saptanmış olup cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık göstermemekle birlikte erkek hastaların daha çoğunlukta olduğu saptanmıştır.
3. Fetal dönemde saptanan kardiyak defektlerden en sık hiperekojen odak (n=87, %32,5), ikinci olarak da hipoplastik sol kalp (n=26, %9,7) saptanmıştır.
4. Fetal dönem sonrasında kardiyak değerlendirmesi yapılan 258 olgunun 48'inde (%18,6) normal/normalin varyantı kalp bulguları, 100'ünde (%38,8) basit kardiyak malformasyon, 84'ünde (%32,6) kompleks kardiyak malformasyon, 22'sinde (%8,5) önemli kardiyak malformasyon ve dördünde (%1,6) diğer kalp anomalileri olduğu saptanmıştır.
5. Prenatal kardiyak bulgular ile postnatal kardiyak bulguların uyumu karşılaştırıldığında kappa uyum katsayısı 0,037 olarak bulunmuştur ve uyumlu olarak değerlendirilmiştir.
6. Prenatal dönemde izole olarak kalpte hiperekojen odak görülen 87 olgunun postnatal değerlendirmesinde 34 (%39,1) normal/normalin varyantı, 50 (%57,5) basit ve 2 (%2,3) kompleks kardiyak malformasyon ve bir (%1,1) diğer kalp anomalisi saptanmıştır. Bu sonuç fetal hiperekojen odakların önemli ve kompleks KKH ve kromozom anomalisi riskini arttırmadığını desteklemiştir.

7. KKH saptanan ile saptanmayan canlı doğan bebeklerin gestasyonel haftaları karşılaştırıldığında KKH olan bebeklerin gestasyonel haftasının ortalama bir hafta daha küçük olduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,005$).
8. KKH bulunan bebeklerin bulunmayan bebeklere göre doğum vücut ağırlığı ($p<0,05$) ve güncel vücut ağırlığının ($p<0,05$) daha düşük olduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur.
9. KKH bulunanlarda ekstrakardiyak malformasyonu olan hastaların olmayan hastalara göre doğum vücut ağırlıkları ($p<0,05$) ve güncel vücut ağırlıklarının daha düşük ($p<0,05$), güncel baş çevrelerinin ($p<0,05$) ise daha küçük olduğu saptanmıştır ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuş ancak doğum baş çevresi ($p>0,05$), güncel boy ($p>0,05$) ve güncel baş çevresi ($p>0,05$) arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir.
10. Kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların basit kardiyak malformasyonu olan hastalarinkine göre doğum vücut ağırlıkları ile güncel vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu ve doğum baş çevreleri ile güncel baş çevrelerinin de daha küçük olduğu, bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
11. Kompleks kardiyak malformasyonu olan hastaların normal/normalin varyantı grubundaki olgulara göre güncel vücut ağırlıklarının daha düşük olduğu ve doğum baş çevresi ile güncel baş çevresi değerlerinin de daha küçük olduğu, bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
12. Doğum vücut ağırlığı 3 persentil altında olan 11 hastanın hepsinin kardiyak defekti olduğu, bunların da yedisinin kompleks, ikisinin önemli ve ikisinin basit kardiyak malformasyonu olduğu saptanmıştır.
13. Güncel boyu 3 persentil altında olan 11 hastanın hepsinin kardiyak defekti olduğu, bunların da dördünün kompleks, ikisinin önemli ve beşinin de basit kardiyak malformasyonu olduğu saptanmıştır.
14. Normal/normalin varyantı grubundaki olguların hiçbirinin doğum vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi değerleri 3 persentil altında veya 97 persentil üzerinde olmadığı saptanmıştır.
15. Prenatal dönemde kullanılan ilaçlar ile bebekteki KKH arasında ilişki olup

olmadığı gözlem gruplarında sayıların istatistiksel açıdan yetersiz olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

16. Gözlem gruplarındaki sayıların yetersiz olması nedeniyle kardiyak malformasyon ve gebelikte geçirilen enfeksiyonlar arasında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
17. Pregestasyonel diyabeti olan annenin kompleks kardiyak malformasyonu olan bebeği olduğu, gestasyonel diyabeti olan annelerin basit kardiyak malformasyonu olan bebeklerinin olduğu saptanarak pregestasyonel diyabetin daha ağır kardiyak malformasyonlar açısından risk oluşturabileceği düşünülmüştür.
18. Gözlem sayısının yetersiz olması nedeniyle maternal kronik hastalıklar ile KKH arasında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
19. Literatür verilerine uygun olarak birinci derece akrabalarda %4,3 oranında KKH, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda %2,3 oranında KKH mevcut olup birinci derece akrabalarda KKH tekrarlama riskinin daha fazla olduğu düşünülmüştür.
20. Kardeşte KKH bulunması daha sık saptanmış olmakla beraber çalışmamızın yöntemi ve hasta sayımız, etkilenmiş aile bireylerinin getirdiği riski değerlendirmek için uygun değildir.
21. Gözlem sayısının yetersiz olması nedeniyle KKH bulunan hastalar ile kardeşlerinde bilinen genetik hastalık veya ekstrakardiyak anomali olması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
22. Bu çalışmada izole KKH oranı %70,9 olarak saptanmış olup ekstrakardiyak malformasyon oranı ise %29,1 (61/210) olarak saptanmıştır.
23. KKH olan hastalarda fizik muayene ile dört (%2) eksternal genital malformasyon ve dört anorektal malformasyon ile iki özofagus atrezisi olmak üzere altı (%2,8) gastrointestinal malformasyon saptanmıştır.
24. KKH olan hastalara görüntüleme yöntemleri tanı konulan renal malformasyonların %25,3, santral sinir sistemi malformasyonlarının %17,3 ve abdominal malformasyonların da %9,6 oranda eşlik ettiği saptanmıştır.
25. Ayrıca çalışmamızda KKH olan hastalara kas iskelet sistemi malformasyonları %10,4 (n=22), solunum sistemi malformasyonları %2,3 (n=5), yarık damak ve/veya dudak %1,4 (n=3) ve diğer anomaliler ise %2,3

(n=5) oranda eşlik etmektedir.

26. Çalışmamızda KKH bulunan hastalara %17,5 oranında gelişimsel gecikmenin ve bunların da yarısında global gelişimsel gecikmenin, %13,2 oranında göz anomalilerinin, %7,8 oranında hipotiroidinin, %4,2 oranında hipokalseminin ve %1,3 oranında işitme kaybının eşlik ettiği görülmüştür. Bu işlevsel bozuklukların özellikle sendromik hastaları ilgilendirdiği görülmüştür.
27. KKH ve hipotiroidi birlikteliğinin %50, KKH ve hipokalsemi birlikteliğinin ise %57 oranda bilinen genetik sendrom tanımlı hastalarda olduğu saptanmıştır.
28. Çalışmamızda KKH olan 210 hastanın 19'unda (%9) genetik anomali saptanmış olup bunlar; yedi (%3,3) trizomi 21, iki (%1) trizomi 18, bir (%0,5) trizomi 13 olmak üzere 10 (%4,8) anöploidi; beş (%2,4) 22q11.2 delesyon sendromu, bir (%0,5) 9q34 delesyonu ve bir (%0,5) 4q31 duplikasyonu ile 10p26 delesyonu olmak üzere toplam yedi (%3,3) patojenik CNV saptanmıştır. Saptanan iki diğer CNV ise klinikle ilişkilendirilmeyen patojenik varyant olarak değerlendirilmiştir.
29. Bundan başka sekiz (%3,8) hasta da çeşitli sendromlar için klinik tanı almıştır. Böylece toplam genetik hastalık tanı oranı %11,9 olarak bulunmuştur.
30. Canlı doğan trizomi 21 tanımlı olguların hepsinde tam AVSD saptanmıştır ve hepsi kardiyak cerrahi geçirmiştir.
31. Çalışmamızda toplam mortalite oranı %26,3 (53/201) olarak saptanmış olup ortalama eksitus yaşı 9 hafta olarak saptanmıştır.
32. Çalışmamızdaki terminasyon oranı %5,6 (15/268) olarak saptanmış olup bunların da %93'ünde (14/15) fetal dönemde kompleks kardiyak malformasyon saptanmıştır.
33. FISH veya MLPA ile 22q11.2 delesyon sendromuna yönelik genetik çalışmaların verimi çalışmamızda toplam %23,8 (5/21) olarak saptanmıştır. Sadece kliniğimizde yapılan FISH ve MLPA analizlerinin verimini değerlendirdiğimizde ise verim %38,4 (5/13) olarak saptanmıştır.
34. Kromozomal hastalıklar ve 22q11.2 delesyon sendromu dışındaki kopya sayısı değişikliklerini saptamayı hedefleyen mikrodizin analizinin KKH hastalarındaki tanısal verimi çalışmamızda %15,3 (2/13) bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. van der Linde, D., et al., *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2241-7.
2. Nees, S.N. and W.K. Chung, *Genetic Basis of Human Congenital Heart Disease*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2020. **12**(9).
3. Nora, J.J., *Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction*. Circulation, 1968. **38**(3): p. 604-17.
4. Utine, G.E., *Konjenital Kalp Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Genetik Temeli*, in *Yurdakök Pediatri*, M. Yurdakök, Editor. 2017, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 2960-2962.
5. Sadler, T.W. and J. Langman, *Cardiovascular System*, in *Langman's medical embryology*. 2012, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 162-200.
6. Pierpont, M.E., et al., *Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. Circulation, 2007. **115**(23): p. 3015-38.
7. Bernstein, D., *Epidemiology and Genetic Basis of Congenital Heart Disease*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 2367-2370.
8. Bentham, J. and S. Bhattacharya, *Genetic mechanisms controlling cardiovascular development*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1123**: p. 10-9.
9. Mitchell, S.C., S.B. Korones, and H.W. Berendes, *Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history*. Circulation, 1971. **43**(3): p. 323-32.
10. Hoffman, J.I., *Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence*. Pediatr Cardiol, 1995. **16**(4): p. 155-65.
11. Bruneau, B.G., *The developmental genetics of congenital heart disease*. Nature, 2008. **451**(7181): p. 943-8.
12. Sun, R., et al., *Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments*. Cell Biochem Biophys, 2015. **72**(3): p. 857-60.
13. Bernstein, D., *Cardiac Development*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 2340-2343.
14. Bruneau, B.G., *Signaling and transcriptional networks in heart development and regeneration*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013. **5**(3): p. a008292.
15. Buckingham, M., S. Meilhac, and S. Zaffran, *Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells*. Nat Rev Genet, 2005. **6**(11): p. 826-35.
16. Vincent, S.D. and M.E. Buckingham, *How to make a heart: the origin and regulation of cardiac progenitor cells*. Curr Top Dev Biol, 2010. **90**: p. 1-41.
17. Rana, M.S., V.M. Christoffels, and A.F. Moorman, *A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis*. Acta Physiol (Oxf), 2013. **207**(4): p. 588-615.
18. Meilhac, S.M., et al., *The clonal origin of myocardial cells in different regions of the embryonic mouse heart*. Dev Cell, 2004. **6**(5): p. 685-98.

19. Zaffran, S., et al., *Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field*. *Circ Res*, 2004. **95**(3): p. 261-8.
20. Li, S., et al., *Advanced cardiac morphogenesis does not require heart tube fusion*. *Science*, 2004. **305**(5690): p. 1619-22.
21. Roebroek, A.J., et al., *Failure of ventral closure and axial rotation in embryos lacking the proprotein convertase Furin*. *Development*, 1998. **125**(24): p. 4863-76.
22. Constam, D.B. and E.J. Robertson, *Tissue-specific requirements for the proprotein convertase furin/SPC1 during embryonic turning and heart looping*. *Development*, 2000. **127**(2): p. 245-54.
23. Goddeeris, M.M., et al., *Intracardiac septation requires hedgehog-dependent cellular contributions from outside the heart*. *Development*, 2008. **135**(10): p. 1887-95.
24. Moon, A., *Mouse models of congenital cardiovascular disease*. *Curr Top Dev Biol*, 2008. **84**: p. 171-248.
25. Hoffmann, A.D., et al., *sonic hedgehog is required in pulmonary endoderm for atrial septation*. *Development*, 2009. **136**(10): p. 1761-70.
26. Hoffman, J.I., *Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence*. *Pediatr Cardiol*, 1995. **16**(3): p. 103-13.
27. Saga, Y., et al., *MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube*. *Development*, 1999. **126**(15): p. 3437-47.
28. Ge, J., et al., *Enhanced myocardial cathepsin B expression in patients with dilated cardiomyopathy*. *Eur J Heart Fail*, 2006. **8**(3): p. 284-9.
29. Kuo, C.T., et al., *GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation*. *Genes Dev*, 1997. **11**(8): p. 1048-60.
30. Molkenstin, J.D., et al., *Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis*. *Genes Dev*, 1997. **11**(8): p. 1061-72.
31. Bruneau, B.G., et al., *Chamber-specific cardiac expression of Tbx5 and heart defects in Holt-Oram syndrome*. *Dev Biol*, 1999. **211**(1): p. 100-8.
32. Koshiba-Takeuchi, K., et al., *Reptilian heart development and the molecular basis of cardiac chamber evolution*. *Nature*, 2009. **461**(7260): p. 95-8.
33. Bruneau, B.G., et al., *A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease*. *Cell*, 2001. **106**(6): p. 709-21.
34. Nadeau, M., et al., *An endocardial pathway involving Tbx5, Gata4, and Nos3 required for atrial septum formation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(45): p. 19356-61.
35. Mori, A.D. and B.G. Bruneau, *TBX5 mutations and congenital heart disease: Holt-Oram syndrome revealed*. *Curr Opin Cardiol*, 2004. **19**(3): p. 211-5.
36. Schott, J.J., et al., *Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5*. *Science*, 1998. **281**(5373): p. 108-11.
37. Stottmann, R.W., et al., *BMP receptor IA is required in mammalian neural crest cells for development of the cardiac outflow tract and ventricular myocardium*. *Development*, 2004. **131**(9): p. 2205-18.
38. Park, E.J., et al., *An FGF autocrine loop initiated in second heart field mesoderm regulates morphogenesis at the arterial pole of the heart*. *Development*, 2008. **135**(21): p. 3599-610.

39. Théveniau-Ruissy, M., et al., *The del22q11.2 candidate gene Tbx1 controls regional outflow tract identity and coronary artery patterning*. *Circ Res*, 2008. **103**(2): p. 142-8.
40. Lindsay, E.A., et al., *Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice*. *Nature*, 2001. **410**(6824): p. 97-101.
41. Merscher, S., et al., *TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome*. *Cell*, 2001. **104**(4): p. 619-29.
42. Yagi, H., et al., *Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome*. *Lancet*, 2003. **362**(9393): p. 1366-73.
43. Benson, D.W., et al., *Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways*. *J Clin Invest*, 1999. **104**(11): p. 1567-73.
44. Garg, V., et al., *Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease*. *Nature*, 2005. **437**(7056): p. 270-4.
45. Timmerman, L.A., et al., *Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation*. *Genes Dev*, 2004. **18**(1): p. 99-115.
46. Luna-Zurita, L., et al., *Integration of a Notch-dependent mesenchymal gene program and Bmp2-driven cell invasiveness regulates murine cardiac valve formation*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(10): p. 3493-507.
47. Fahed, A.C., et al., *Genetics of congenital heart disease: the glass half empty*. *Circ Res*, 2013. **112**(4): p. 707-20.
48. Ware, S.M. and J.L. Jefferies, *New Genetic Insights into Congenital Heart Disease*. *J Clin Exp Cardiol*, 2012. **S8**.
49. Dolk, H., et al., *Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005*. *Circulation*, 2011. **123**(8): p. 841-9.
50. van Karnebeek, C.D. and R.C. Hennekam, *Associations between chromosomal anomalies and congenital heart defects: a database search*. *Am J Med Genet*, 1999. **84**(2): p. 158-66.
51. Ferencz, C., et al., *Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study*. *Am J Epidemiol*, 1985. **121**(1): p. 31-6.
52. Hoffman, J.I. and S. Kaplan, *The incidence of congenital heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(12): p. 1890-900.
53. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
54. Calzolari, E., et al., *Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014. **100**(4): p. 270-6.
55. Saenz, R.B., D.K. Beebe, and L.C. Triplett, *Caring for infants with congenital heart disease and their families*. *Am Fam Physician*, 1999. **59**(7): p. 1857-68.
56. Bernstein, D., *Evaluation and Screening of The Infant or Child with Congenital heart Disease*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 2371-2372.
57. Webb, G.D., et al., *Congenital Heart Disease*, in *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. 2015, Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA. p. 1391-446.

58. Park, M.K. and M. Salamat, *Noninvasive Imaging Tools*, in *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 2020, Elsevier: Philadelphia. p. 58-73.
59. Bernstein, D., *Acyanotic Congenital Heart Disease: Regurgitant Lesions*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 2393-2395.
60. Favoccia, C., et al., *Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019. **17**(6): p. 449-459.
61. Bernstein, D., *Other Congenital Heart and Vascular Malformations*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 2420-2424.
62. Shikany, A.R., et al., *A Comprehensive Clinical Genetics Approach to Critical Congenital Heart Disease in Infancy*. *J Pediatr*, 2020. **227**: p. 231-238.e14.
63. Jenkins, K.J., et al., *Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. *Circulation*, 2007. **115**(23): p. 2995-3014.
64. Sheffield, J.S., et al., *Maternal diabetes mellitus and infant malformations*. *Obstet Gynecol*, 2002. **100**(5 Pt 1): p. 925-30.
65. Donofrio, M.T., et al., *Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2014. **129**(21): p. 2183-242.
66. Jenkins, K.J., et al., *Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. *Circulation*, 2007. **115**(23): p. 2995-3014.
67. Rouse, B., et al., *Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes*. *J Pediatr*, 2000. **136**(1): p. 57-61.
68. Dorfman, A.T., et al., *Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center*. *Pediatr Crit Care Med*, 2008. **9**(2): p. 193-202.
69. Lammer, E.J., et al., *Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2009. **85**(1): p. 30-5.
70. Bar-Oz, B., et al., *Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors*. *Clin Ther*, 2007. **29**(5): p. 918-926.
71. Louik, C., et al., *First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(26): p. 2675-83.
72. Yunis, K., et al., *Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period*. *Am J Med Genet A*, 2006. **140**(14): p. 1524-30.
73. Hoffman, J.I., *Congenital heart disease: incidence and inheritance*. *Pediatr Clin North Am*, 1990. **37**(1): p. 25-43.
74. Burn, J., et al., *Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study*. *Lancet*, 1998. **351**(9099): p. 311-6.
75. Rose, V., et al., *A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents*. *J Am Coll Cardiol*, 1985. **6**(2): p. 376-82.

76. Nora, J.J. and A.H. Nora, *Genetic epidemiology of congenital heart diseases*. Prog Med Genet, 1983. **5**: p. 91-137.
77. Øyen, N., et al., *Recurrence of congenital heart defects in families*. Circulation, 2009. **120**(4): p. 295-301.
78. Small, M. and J.A. Copel, *Indications for fetal echocardiography*. Pediatr Cardiol, 2004. **25**(3): p. 210-22.
79. Junker, R., et al., *Infant methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype is a risk factor for congenital heart disease*. Cardiovasc Res, 2001. **51**(2): p. 251-4.
80. Wenstrom, K.D., et al., *Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(5): p. 806-12; discussion 812-7.
81. Yu, Y., et al., *Birth Anomalies in Monozygotic and Dizygotic Twins: Results From the California Twin Registry*. J Epidemiol, 2019. **29**(1): p. 18-25.
82. Ooki, S., *Concordance rates of birth defects after assisted reproductive technology among 17 258 Japanese twin pregnancies: a nationwide survey, 2004-2009*. J Epidemiol, 2013. **23**(1): p. 63-9.
83. Breckpot, J., et al., *Differences in Copy Number Variation between Discordant Monozygotic Twins as a Model for Exploring Chromosomal Mosaicism in Congenital Heart Defects*. Mol Syndromol, 2012. **2**(2): p. 81-87.
84. Gelb, B.D. and W.K. Chung, *Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014. **4**(7): p. a013953.
85. Soemedi, R., et al., *Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease*. Am J Hum Genet, 2012. **91**(3): p. 489-501.
86. Bellucco, F.T., et al., *Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography*. Pediatr Cardiol, 2010. **31**(8): p. 1146-50.
87. Wolf, M. and C.T. Basson, *The molecular genetics of congenital heart disease: a review of recent developments*. Curr Opin Cardiol, 2010. **25**(3): p. 192-7.
88. Lalani, S.R. and J.W. Belmont, *Genetic basis of congenital cardiovascular malformations*. Eur J Med Genet, 2014. **57**(8): p. 402-13.
89. Thienpont, B., et al., *Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients*. Eur Heart J, 2007. **28**(22): p. 2778-84.
90. Breckpot, J., et al., *Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic heart defects*. J Pediatr, 2010. **156**(5): p. 810-7, 817.e1-817.e4.
91. Lalani, S.R., et al., *Rare DNA copy number variants in cardiovascular malformations with extracardiac abnormalities*. Eur J Hum Genet, 2013. **21**(2): p. 173-81.
92. Roos-Hesselink, J.W., et al., *Inheritance of congenital heart disease*. Neth Heart J, 2005. **13**(3): p. 88-91.
93. van der Bom, T., et al., *The changing epidemiology of congenital heart disease*. Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(1): p. 50-60.
94. Comas Gabriel, C., et al., *Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population*. Prenat Diagn, 2002. **22**(7): p. 586-93.

95. Chaoui, R., et al., [*Prenatal diagnosis of heart defects and associated chromosomal aberrations*]. *Ultraschall Med*, 1999. **20**(5): p. 177-84.
96. Gembruch, U., et al., *Results of chromosomal analysis in fetuses with cardiac anomalies as diagnosed by first- and early second-trimester echocardiography*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997. **10**(6): p. 391-6.
97. Manji, S., et al., *Prenatal diagnosis of 22q11.2 deletion when ultrasound examination reveals a heart defect*. *Genet Med*, 2001. **3**(1): p. 65-6.
98. Paladini, D., et al., *Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the Naples area during the years 1994-1999 -- the experience of a joint fetal-pediatric cardiology unit*. *Prenat Diagn*, 2002. **22**(7): p. 545-52.
99. Raymond, F.L., et al., *Prenatal diagnosis of 22q11 deletions: a series of five cases with congenital heart defects*. *J Med Genet*, 1997. **34**(8): p. 679-82.
100. Hartman, R.J., et al., *The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study*. *Pediatr Cardiol*, 2011. **32**(8): p. 1147-57.
101. Lee, B., *Down Syndrome and Other Abnormalities of Chromosome Number*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 658-664.
102. Morales-Demori, R., *Congenital heart disease and cardiac procedural outcomes in patients with trisomy 21 and Turner syndrome*. *Congenit Heart Dis*, 2017. **12**(6): p. 820-827.
103. Hopkins, M.K., L. Dugoff, and J.A. Kuller, *Congenital Heart Disease: Prenatal Diagnosis and Genetic Associations*. *Obstet Gynecol Surv*, 2019. **74**(8): p. 497-503.
104. Ko, J.M., *Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease*. *Korean Circ J*, 2015. **45**(5): p. 357-61.
105. Bull, M.J. and G. Committee on, *Health supervision for children with Down syndrome*. *Pediatrics*, 2011. **128**(2): p. 393-406.
106. Pierpont, M.E., et al., *Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2018. **138**(21): p. e653-e711.
107. Agarwal Gupta, N. and M. Kabra, *Diagnosis and management of Down syndrome*. *Indian J Pediatr*, 2014. **81**(6): p. 560-7.
108. Bull, M.J., *Down Syndrome*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(24): p. 2344-2352.
109. Ocak, Z., et al., *Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: report of 6124 cases*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014. **40**(1): p. 139-46.
110. Roizen, N.J. and D. Patterson, *Down's syndrome*. *Lancet*, 2003. **361**(9365): p. 1281-9.
111. Desai, S.S., *Down syndrome: a review of the literature*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997. **84**(3): p. 279-85.
112. Pfitzer, C., et al., *Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease*. *Eur J Pediatr*, 2018. **177**(1): p. 107-115.
113. Vis, J.C., et al., *Down syndrome: a cardiovascular perspective*. *J Intellect Disabil Res*, 2009. **53**(5): p. 419-25.
114. Benhaourech, S., A. Drighil, and A.E. Hammiri, *Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association*. *Cardiovasc J Afr*, 2016. **27**(5): p. 287-290.

115. Kortenhorst, M.S., et al., [*Complete atrioventricular septal defect in children with Down's syndrome: good results of surgical correction at younger and younger ages*]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2005. **149**(11): p. 589-93.
116. Lange, R., et al., *The presence of Down syndrome is not a risk factor in complete atrioventricular septal defect repair*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **134**(2): p. 304-10.
117. Berg, C., et al., *Atrioventricular septal defect in the fetus--associated conditions and outcome in 246 cases*. *Ultraschall Med*, 2009. **30**(1): p. 25-32.
118. Berg, C., et al., *Atrioventricular septal defect in the fetus--associated conditions and outcome in 246 cases*. *Ultraschall Med*, 2009. **30**(1): p. 25-32.
119. Kaneko, Y., et al., *Cardiac surgery in patients with trisomy 18*. *Pediatr Cardiol*, 2009. **30**(6): p. 729-34.
120. Cereda, A. and J.C. Carey, *The trisomy 18 syndrome*. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. **7**: p. 81.
121. Baty, B.J., et al., *Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development*. *Am J Med Genet*, 1994. **49**(2): p. 189-94.
122. Williams, G.M. and R. Brady, *Patau Syndrome*. 2020, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL): StatPearls.
123. Tunca, Y., J.S. Kadandale, and E.K. Pivnick, *Long-term survival in Patau syndrome*. *Clin Dysmorphol*, 2001. **10**(2): p. 149-50.
124. Brewer, C.M., et al., *Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers*. *J Med Genet*, 2002. **39**(9): p. e54.
125. Levy, P.A. and R. Marion, *Trisomies*. *Pediatr Rev*, 2018. **39**(2): p. 104-106.
126. Petry, P., et al., *Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil*. *Am J Med Genet A*, 2013. **161a**(6): p. 1278-83.
127. Bacino, C.A. and B. Lee, *Sex Chromosome Aneuploidy*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 668-670.
128. Gravholt, C.H., et al., *Turner syndrome: mechanisms and management*. *Nat Rev Endocrinol*, 2019. **15**(10): p. 601-614.
129. Milbrandt, T. and E. Thomas, *Turner syndrome*. *Pediatr Rev*, 2013. **34**(9): p. 420-1.
130. Sybert, V.P. and E. McCauley, *Turner's syndrome*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(12): p. 1227-38.
131. Elsheikh, M., et al., *Turner's syndrome in adulthood*. *Endocr Rev*, 2002. **23**(1): p. 120-40.
132. Sybert, V.P., *Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome*. *Pediatrics*, 1998. **101**(1): p. E11.
133. Göttsche, C.O., et al., *Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome*. *Arch Dis Child*, 1994. **71**(5): p. 433-6.
134. Russell, M.W., et al., *Advances in the Understanding of the Genetic Determinants of Congenital Heart Disease and Their Impact on Clinical Outcomes*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(6).
135. Utine, G.E., P.Ö. Şimşek-Kiper, and K. Boduroğlu, *Mikrodelesyon sendromları*. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2012. **55**: p. 42-51.

136. Breckpot, J., et al., *Challenges of interpreting copy number variation in syndromic and non-syndromic congenital heart defects*. *Cytogenet Genome Res*, 2011. **135**(3-4): p. 251-9.
137. Derwińska, K., et al., *Assessment of the role of copy-number variants in 150 patients with congenital heart defects*. *Medycyna wieku rozwojowego*, 2012. **16**(3): p. 175-182.
138. Gao, S., X. Li, and B.A. Amendt, *Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013. **13**(6): p. 613-21.
139. Edelmann, L., R.K. Pandita, and B.E. Morrow, *Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome*. *Am J Hum Genet*, 1999. **64**(4): p. 1076-86.
140. Burn, J. and J. Goodship, *Developmental genetics of the heart*. *Curr Opin Genet Dev*, 1996. **6**(3): p. 322-5.
141. Driscoll, D.A., *Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome*. *Genet Med*, 2001. **3**(1): p. 14-8.
142. Pajkrt, E., et al., *Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes*. *Prenat Diagn*, 2004. **24**(13): p. 1104-15.
143. Scambler, P.J., *The 22q11 deletion syndromes*. *Hum Mol Genet*, 2000. **9**(16): p. 2421-6.
144. Oskarsdóttir, S., M. Vujic, and A. Fasth, *Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden*. *Arch Dis Child*, 2004. **89**(2): p. 148-51.
145. Driscoll, D.A., et al., *Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis*. *J Med Genet*, 1993. **30**(10): p. 813-7.
146. McDonald-McGinn, D.M. and E.H. Zackai, *Genetic counseling for the 22q11.2 deletion*. *Dev Disabil Res Rev*, 2008. **14**(1): p. 69-74.
147. Mademont-Soler, I., et al., *MLPA: a prenatal diagnostic tool for the study of congenital heart defects?* *Gene*, 2012. **500**(1): p. 151-4.
148. Baciona, C.A. and B. Lee, *Abnormalities of Chromosome Structure*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 665-667.
149. Moore, J.W., G.A. Binder, and R. Berry, *Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. **191**(6): p. 2068-73.
150. Mademont-Soler, I., et al., *MLPA: a prenatal diagnostic tool for the study of congenital heart defects?* *Gene*, 2012. **500**(1): p. 151-4.
151. Pober, B.R., *Williams-Beuren syndrome*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(3): p. 239-52.
152. Strømme, P., P.G. Bjørnstad, and K. Ramstad, *Prevalence estimation of Williams syndrome*. *J Child Neurol*, 2002. **17**(4): p. 269-71.
153. Williams, J.C., B.G. Barratt-Boyes, and J.B. Lowe, *Supravalvular aortic stenosis*. *Circulation*, 1961. **24**: p. 1311-8.
154. Beuren, A.J., et al., *THE SYNDROME OF SUPRAVALVULAR AORTIC STENOSIS, PERIPHERAL PULMONARY STENOSIS, MENTAL RETARDATION AND SIMILAR FACIAL APPEARANCE*. *Am J Cardiol*, 1964. **13**: p. 471-83.
155. Kaplan, P., P.P. Wang, and U. Francke, *Williams (Williams Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder*. *J Child Neurol*, 2001. **16**(3): p. 177-90.

156. Wessel, A., et al., *Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome*. *Am J Med Genet*, 1994. **52**(3): p. 297-301.
157. Zalstein, E., et al., *Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome*. *Pediatr Cardiol*, 1991. **12**(4): p. 219-23.
158. Nickerson, E., et al., *Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome*. *Am J Hum Genet*, 1995. **56**(5): p. 1156-61.
159. Stewart, D.R. and T. Kleefstra, *The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007. **145c**(4): p. 383-92.
160. Kleefstra, T., et al., *Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(2): p. 370-7.
161. Kleefstra, T. and N. de Leeuw, *Kleefstra Syndrome*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
162. Heilstedt, H.A., et al., *Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality*. *Clin Genet*, 2003. **64**(4): p. 310-6.
163. Shaffer, L.G. and H.A. Heilstedt, *Terminal deletion of 1p36*. *Lancet*, 2001. **358** **Suppl**: p. S9.
164. Jordan, V.K., H.P. Zaveri, and D.A. Scott, *1p36 deletion syndrome: an update*. *Appl Clin Genet*, 2015. **8**: p. 189-200.
165. Battaglia, A., et al., *Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation*. *Pediatrics*, 2008. **121**(2): p. 404-10.
166. Heilstedt, H.A., et al., *Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1200-12.
167. Vieira, G.H., et al., *Differential diagnosis of Smith-Magenis syndrome: 1p36 deletion syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2011. **155a**(5): p. 988-92.
168. Páez, M.T., et al., *Two patients with atypical interstitial deletions of 8p23.1: mapping of phenotypical traits*. *Am J Med Genet A*, 2008. **146a**(9): p. 1158-65.
169. Ballarati, L., et al., *Genotype-phenotype correlations in a new case of 8p23.1 deletion and review of the literature*. *Eur J Med Genet*, 2011. **54**(1): p. 55-9.
170. Wat, M.J., et al., *Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia*. *Am J Med Genet A*, 2009. **149a**(8): p. 1661-77.
171. Rauen, K.A., *The RASopathies*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2013. **14**: p. 355-69.
172. Tajan, M., et al., *The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway*. *Endocr Rev*, 2018. **39**(5): p. 676-700.
173. Slavotinek, A.M., *Dysmorphology*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 986-995.
174. van der Burgt, I., *Noonan syndrome*. *Orphanet J Rare Dis*, 2007. **2**: p. 4.
175. Tartaglia, M., et al., *Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome*. *Nat Genet*, 2007. **39**(1): p. 75-9.

176. Tidyman, W.E. and K.A. Rauen, *Expansion of the RASopathies*. *Curr Genet Med Rep*, 2016. **4**(3): p. 57-64.
177. Roberts, A.E., et al., *Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome*. *Nat Genet*, 2007. **39**(1): p. 70-4.
178. Pandit, B., et al., *Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy*. *Nat Genet*, 2007. **39**(8): p. 1007-12.
179. Razzaque, M.A., et al., *Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome*. *Nat Genet*, 2007. **39**(8): p. 1013-7.
180. Schubert, S., et al., *Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome*. *Nat Genet*, 2006. **38**(3): p. 331-6.
181. Cirstea, I.C., et al., *A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome*. *Nat Genet*, 2010. **42**(1): p. 27-9.
182. Cordeddu, V., et al., *Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair*. *Nat Genet*, 2009. **41**(9): p. 1022-6.
183. Martinelli, S., et al., *Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype*. *Am J Hum Genet*, 2010. **87**(2): p. 250-7.
184. Niemeyer, C.M., et al., *Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia*. *Nat Genet*, 2010. **42**(9): p. 794-800.
185. Roberts, A.E., et al., *Noonan syndrome*. *Lancet*, 2013. **381**(9863): p. 333-42.
186. Marino, B., et al., *Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal*. *J Pediatr*, 1999. **135**(6): p. 703-6.
187. Lin, A.E., et al., *Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2011. **155a**(3): p. 486-507.
188. Burkitt-Wright, E.M., et al., *Neonatal lethal Costello syndrome and unusual dinucleotide deletion/insertion mutations in HRAS predicting p.Gly12Val*. *Am J Med Genet A*, 2012. **158a**(5): p. 1102-10.
189. Sarkozy, A., M.C. Digilio, and B. Dallapiccola, *Leopard syndrome*. *Orphanet J Rare Dis*, 2008. **3**: p. 13.
190. Niihori, T., et al., *Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome*. *Nature Genetics*, 2006. **38**(3): p. 294-296.
191. Roberts, A., et al., *The cardiofaciocutaneous syndrome*. *J Med Genet*, 2006. **43**(11): p. 833-42.
192. Kavamura, M.I., et al., *CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome*. *Am J Med Genet*, 2002. **112**(1): p. 12-6.
193. Rodriguez-Viciana, P., et al., *Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome*. *Science*, 2006. **311**(5765): p. 1287-90.
194. Linden, H.C. and S.M. Price, *Cardiofaciocutaneous syndrome in a mother and two sons with a MEK2 mutation*. *Clinical Dysmorphology*, 2011. **20**(2): p. 86-88.
195. Karp, N., L. Grosse-Wortmann, and S. Bowdin, *Severe aortic stenosis, bicuspid aortic valve and atrial septal defect in a child with Joubert Syndrome and*

- Related Disorders (JSRD) – A case report and review of congenital heart defects reported in the human ciliopathies.* European Journal of Medical Genetics, 2012. **55**(11): p. 605-610.
- 196.Reiter, J.F. and M.R. Leroux, *Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies.* Nat Rev Mol Cell Biol, 2017. **18**(9): p. 533-547.
 - 197.Beales, P.L., et al., *New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey.* J Med Genet, 1999. **36**(6): p. 437-46.
 - 198.Elbedour, K., et al., *Cardiac abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome: echocardiographic studies of 22 patients.* Am J Med Genet, 1994. **52**(2): p. 164-9.
 - 199.Liu, C., et al., *Rare copy number variants analysis identifies novel candidate genes in heterotaxy syndrome patients with congenital heart defects.* Genome Med, 2018. **10**(1): p. 40.
 - 200.Shiraishi, I. and H. Ichikawa, *Human heterotaxy syndrome – from molecular genetics to clinical features, management, and prognosis –.* Circ J, 2012. **76**(9): p. 2066-75.
 - 201.Jacobs, J.P., et al., *The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy.* Cardiol Young, 2007. **17 Suppl 2**: p. 1-28.
 - 202.Sutherland, M.J. and S.M. Ware, *Disorders of left-right asymmetry: heterotaxy and situs inversus.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2009. **151c**(4): p. 307-17.
 - 203.Lin, A.E., et al., *Laterality defects in the national birth defects prevention study (1998-2007): birth prevalence and descriptive epidemiology.* Am J Med Genet A, 2014. **164a**(10): p. 2581-91.
 - 204.Taketazu, M., et al., *Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome.* Am J Cardiol, 2006. **97**(5): p. 720-4.
 - 205.Fakhro, K.A., et al., *Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(7): p. 2915-20.
 - 206.Basson, C.T., et al., *Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome.* Nat Genet, 1997. **15**(1): p. 30-5.
 - 207.Ng, S.B., et al., *Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome.* Nat Genet, 2010. **42**(9): p. 790-3.
 - 208.Sakata, S., et al., *Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D, a Gene Associated with Kabuki Syndrome: A Case Report.* Front Genet, 2017. **8**: p. 210.
 - 209.Yoon, J.K., et al., *The strong association of left-side heart anomalies with Kabuki syndrome.* Korean J Pediatr, 2015. **58**(7): p. 256-62.
 - 210.Serrano, M.L.A., et al., *Inhibition of Notch signaling rescues cardiovascular development in Kabuki Syndrome.* PLoS Biol, 2019. **17**(9): p. e3000087.
 - 211.Digilio, M.C., et al., *Congenital heart defects in Kabuki syndrome.* Am J Med Genet, 2001. **100**(4): p. 269-74.
 - 212.Matsumoto, N. and N. Niikawa, *Kabuki make-up syndrome: a review.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2003. **117c**(1): p. 57-65.
 - 213.Dentici, M.L., et al., *Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life.* Arch Dis Child, 2015. **100**(2): p. 158-64.

214. Yuan, S.M., *Congenital heart defects in Kabuki syndrome*. *Cardiol J*, 2013. **20**(2): p. 121-4.
215. Shah, M., et al., *Cardiac conduction abnormalities and congenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: case report*. *BMC Med Genet*, 2005. **6**: p. 28.
216. Digilio, M.C., et al., *Congenital heart defects in molecularly proven Kabuki syndrome patients*. *Am J Med Genet A*, 2017. **173**(11): p. 2912-2922.
217. Janssen, N., et al., *Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome*. *Hum Mutat*, 2012. **33**(8): p. 1149-60.
218. Hudson, A., C.L. Trider, and K. Blake, *CHARGE Syndrome*. *Pediatr Rev*, 2017. **38**(1): p. 56-59.
219. Sánchez, N., et al., *Phenotypic spectrum of neonatal CHARGE syndrome*. *Rev Chil Pediatr*, 2019. **90**(5): p. 533-538.
220. Hsu, P., et al., *CHARGE syndrome: a review*. *J Paediatr Child Health*, 2014. **50**(7): p. 504-11.
221. Issekutz, K.A., et al., *An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study*. *Am J Med Genet A*, 2005. **133a**(3): p. 309-17.
222. Sanlaville, D. and A. Verloes, *CHARGE syndrome: an update*. *Eur J Hum Genet*, 2007. **15**(4): p. 389-99.
223. Blake, K.D., et al., *CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician*. *Clin Pediatr (Phila)*, 1998. **37**(3): p. 159-73.
224. Pagon, R.A., et al., *Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association*. *J Pediatr*, 1981. **99**(2): p. 223-7.
225. Blake, K.D. and C. Prasad, *CHARGE syndrome*. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. **1**: p. 34.
226. Spinner, N.B., et al., *Alagille Syndrome*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
227. Chen, C.P., et al., *Molecular genetic characterization of a prenatally detected de novo interstitial deletion of chromosome 20p (20p12-p13) encompassing JAG1 and a literature review of prenatal diagnosis of Alagille syndrome*. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017. **56**(3): p. 390-393.
228. Krantz, I.D., et al., *Deletions of 20p12 in Alagille syndrome: frequency and molecular characterization*. *Am J Med Genet*, 1997. **70**(1): p. 80-6.
229. Mitchell, E., M. Gilbert, and K.M. Loomes, *Alagille Syndrome*. *Clin Liver Dis*, 2018. **22**(4): p. 625-641.
230. Spiridon, M.R., et al., *Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities*. *Cardiol Res*, 2018. **9**(5): p. 324-329.
231. Krauser, A.F., S. Ponnarasu, and M.P. Schury, *Holt Oram Syndrome*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
232. Shankar, B., et al., *Holt-Oram Syndrome: A Rare Variant*. *Iran J Med Sci*, 2017. **42**(4): p. 416-419.

233. Ross, S.B., et al., *Holt-Oram syndrome in two families diagnosed with left ventricular noncompaction and conduction disease*. HeartRhythm Case Rep, 2018. **4**(4): p. 146-151.
234. Basson, C.T., et al., *The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome)*. N Engl J Med, 1994. **330**(13): p. 885-91.
235. Sletten, L.J. and M.E. Pierpont, *Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome*. Am J Med Genet, 1996. **65**(2): p. 128-32.
236. Zaidi, S. and M. Brueckner, *Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease*. Circ Res, 2017. **120**(6): p. 923-940.
237. Frantz, J.A., et al., *Adams-Oliver syndrome: a case report*. Pediatr Dermatol, 2015. **32**(3): p. 383-5.
238. Narang, T., A.J. Kanwar, and S. Dogra, *Adams-Oliver syndrome: a sporadic occurrence with minimal disease expression*. Pediatr Dermatol, 2008. **25**(1): p. 115-6.
239. Algaze, C., et al., *Expanding the phenotype of cardiovascular malformations in Adams-Oliver syndrome*. Am J Med Genet A, 2013. **161a**(6): p. 1386-9.
240. Hased, S., et al., *Adams-Oliver syndrome review of the literature: Refining the diagnostic phenotype*. Am J Med Genet A, 2017. **173**(3): p. 790-800.
241. Jin, S.C., et al., *Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands*. Nat Genet, 2017. **49**(11): p. 1593-1601.
242. Homsy, J., et al., *De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies*. Science, 2015. **350**(6265): p. 1262-6.
243. Wessels, M.W. and P.J. Willems, *Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations*. Clin Genet, 2010. **78**(2): p. 103-23.
244. Chaix, M.A., G. Andelfinger, and P. Khairy, *Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach*. World J Cardiol, 2016. **8**(2): p. 180-91.
245. Garg, V., et al., *GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5*. Nature, 2003. **424**(6947): p. 443-7.
246. Posch, M.G., et al., *A gain-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects*. J Med Genet, 2010. **47**(4): p. 230-5.
247. Kodo, K., et al., *Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects*. Circ J, 2012. **76**(7): p. 1703-11.
248. Takeda, N., et al., *Endothelial PAS domain protein 1 gene promotes angiogenesis through the transactivation of both vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1*. Circ Res, 2004. **95**(2): p. 146-53.
249. Pan, H., et al., *Mutations in EPAS1 in congenital heart disease in Tibetans*. Biosci Rep, 2018. **38**(6).
250. van der Linde, I.H.M., et al., *A Dutch MYH7 founder mutation, p.(Asn1918Lys), is associated with early onset cardiomyopathy and congenital heart defects*. Neth Heart J, 2017. **25**(12): p. 675-681.
251. Kayvanpour, E., et al., *Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(2): p. 127-139.
252. Postma, A.V., et al., *Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly*. Circ Cardiovasc Genet, 2011. **4**(1): p. 43-50.

253. Basu, R., et al., *Novel mutation in exon 14 of the sarcomere gene MYH7 in familial left ventricular noncompaction with bicuspid aortic valve*. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(6): p. 1059-62.
254. Bettinelli, A.L., et al., *Familial ebstein anomaly, left ventricular hypertrabeculation, and ventricular septal defect associated with a MYH7 mutation*. *Am J Med Genet A*, 2013. **161a**(12): p. 3187-90.
255. Ching, Y.H., et al., *Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect*. *Nat Genet*, 2005. **37**(4): p. 423-8.
256. Tomita-Mitchell, A., et al., *Impact of MYH6 variants in hypoplastic left heart syndrome*. *Physiol Genomics*, 2016. **48**(12): p. 912-921.
257. Matsson, H., et al., *Alpha-cardiac actin mutations produce atrial septal defects*. *Hum Mol Genet*, 2008. **17**(2): p. 256-65.
258. Jiang, H.K., et al., *Reduced ACTC1 expression might play a role in the onset of congenital heart disease by inducing cardiomyocyte apoptosis*. *Circ J*, 2010. **74**(11): p. 2410-8.
259. Ayabakan, C., *Ekokardiyografi*, in *Yurdakök Pediatri*, M. Yurdakök, Editor. 2017, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 2992-3001.
260. Rychik, J., et al., *American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(7): p. 803-10.
261. Copel, J.A. and C.S. Kleinman, *The impact of fetal echocardiography on perinatal outcome*. *Ultrasound Med Biol*, 1986. **12**(4): p. 327-35.
262. Chitra, N. and I.B. Vijayalakshmi, *Fetal echocardiography for early detection of congenital heart diseases*. *J Echocardiogr*, 2017. **15**(1): p. 13-17.
263. Cohen, M.S., *Fetal diagnosis and management of congenital heart disease*. *Clin Perinatol*, 2001. **28**(1): p. 11-29, v-vi.
264. Zhang, Y.F., et al., *Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(42): p. e1759.
265. Huggon, I.C., et al., *Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. **20**(1): p. 22-9.
266. Allan, L., *Antenatal diagnosis of heart disease*. *Heart*, 2000. **83**(3): p. 367.
267. *AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography*. *J Ultrasound Med*, 2013. **32**(6): p. 1067-82.
268. Eronen, M., *Outcome of fetuses with heart disease diagnosed in utero*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997. **77**(1): p. F41-6.
269. Meberg, A., J. Hals, and E. Thaulow, *Congenital heart defects--chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations*. *Acta Paediatr*, 2007. **96**(8): p. 1142-5.
270. Copel, J.A., et al., *Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view*. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. **157**(3): p. 648-55.
271. Srinivasan, S., *Fetal echocardiography*. *Indian J Pediatr*, 2000. **67**(3 Suppl): p. S20-5.
272. Ozkutlu, S., et al., *The results of fetal echocardiography in a tertiary center and comparison of low- and high-risk pregnancies for fetal congenital heart defects*. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010. **10**(3): p. 263-9.

273. Yang, Y., et al., *Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders*. N Engl J Med, 2013. **369**(16): p. 1502-11.
274. Scott, D.A. and B. Lee, *The Genetic Approach in Pediatric Medicine*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 632-634.
275. Kohler, J.N., E. Turbitt, and B.B. Biesecker, *Personal utility in genomic testing: a systematic literature review*. Eur J Hum Genet, 2017. **25**(6): p. 662-668.
276. Goldenberg, P.C., et al., *High burden of genetic conditions diagnosed in a cardiac neurodevelopmental clinic*. Cardiol Young, 2017. **27**(3): p. 459-466.
277. Ahrens-Nicklas, R.C., et al., *Utility of genetic evaluation in infants with congenital heart defects admitted to the cardiac intensive care unit*. Am J Med Genet A, 2016. **170**(12): p. 3090-3097.
278. Geddes, G.C., et al., *Genetic Testing Protocol Reduces Costs and Increases Rate of Genetic Diagnosis in Infants with Congenital Heart Disease*. Pediatr Cardiol, 2017. **38**(7): p. 1465-1470.
279. Baker, K., et al., *Critical congenital heart disease--utility of routine screening for chromosomal and other extracardiac malformations*. Congenit Heart Dis, 2012. **7**(2): p. 145-50.
280. Lee, B., *Integration of Genetics into Pediatric Practice*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 627-628.
281. Nussbaum, R.L., R.R. McInnes, and H.F. Willard, *Principals of Clinical Cytogenetics and Genome Analysis*, in *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 57-74.
282. Alikashifoğlu, M., *Genetik Tanı Testleri*, in *Yurdakök Pediatri*, M. Yurdakök, Editor. 2017, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 1971-1983.
283. Bacino, C.A. and B. Lee, *Cytogenetics*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 652-657.
284. Nussbaum, R.L., R.R. McInnes, and H.F. Willard, *Prenatal Diagnosis and Screening*, in *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 349-71.
285. Vorsanova, S.G., Y.B. Yurov, and I.Y. Iourov, *Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies*. Mol Cytogenet, 2010. **3**: p. 1.
286. Giray Bozkaya, Ö., *Pediatric Genetik*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2008. **22**(3): p. 171-179.
287. Oğuz, S. and M. Alikashifoğlu, *Genetik Hastalıklarda Tanı Testleri ve Yeni Teknikler*. Katkı Pediatri Dergisi, 2017. **38**(6): p. 537-549.
288. Kooper, A.J., et al., *Best diagnostic approach for the genetic evaluation of fetuses after intrauterine death in first, second or third trimester: QF-PCR, karyotyping and/or genome wide SNP array analysis*. Mol Cytogenet, 2014. **7**(1): p. 6.
289. Cooley, L.D., et al., *American College of Medical Genetics and Genomics technical standards and guidelines: microarray analysis for chromosome abnormalities in neoplastic disorders*. Genet Med, 2013. **15**(6): p. 484-94.
290. Peng, R., et al., *Genetic anomalies in fetuses with tetralogy of Fallot by using high-definition chromosomal microarray analysis*. Cardiovasc Ultrasound, 2019. **17**(1): p. 8.

291. Yan, Y., et al., *Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by array-based comparative genomic hybridization in fetuses with congenital heart disease*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014. **43**(4): p. 404-12.
292. Liao, C., et al., *Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array*. *Prenat Diagn*, 2014. **34**(9): p. 858-63.
293. Schmid, M., et al., *Prenatal genetic diagnosis using microarray analysis in fetuses with congenital heart defects*. *Prenat Diagn*, 2012. **32**(4): p. 376-82.
294. Kirchhoff, M., H. Rose, and C. Lundsteen, *High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics*. *J Med Genet*, 2001. **38**(11): p. 740-4.
295. Sanger, F., S. Nicklen, and A.R. Coulson, *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977. **74**(12): p. 5463-7.
296. Katsanis, S.H. and N. Katsanis, *Molecular genetic testing and the future of clinical genomics*. *Nat Rev Genet*, 2013. **14**(6): p. 415-26.
297. Gahl, W.A., et al., *Genetic Approaches to Rare and Undiagnosed Diseases*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. Kliegman, Editor. 2019, Elsevier. p. 683-687.
298. Kingsmore, S.F. and C.J. Saunders, *Deep sequencing of patient genomes for disease diagnosis: when will it become routine?* *Sci Transl Med*, 2011. **3**(87): p. 87ps23.
299. Biesecker, L.G. and R.C. Green, *Diagnostic clinical genome and exome sequencing*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(25): p. 2418-25.
300. Rabbani, B., M. Tekin, and N. Mahdieh, *The promise of whole-exome sequencing in medical genetics*. *J Hum Genet*, 2014. **59**(1): p. 5-15.
301. Utine, G.E., *Konjenital anomaliler*. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2017. **38**(6): p. 521-530.
302. Nayariseri, A., et al., *Impact of Next-Generation Whole-Exome sequencing in molecular diagnostics*. *Drug Invention Today*, 2013. **5**(4): p. 327-334.
303. Jelin, A.C. and N. Vora, *Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018. **45**(1): p. 69-81.
304. Song, M.S., et al., *Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **33**(5): p. 552-9.
305. Bensemlali, M., et al., *Associated genetic syndromes and extracardiac malformations strongly influence outcomes of fetuses with congenital heart diseases*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016. **109**(5): p. 330-6.
306. Eskedal, L., et al., *A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations*. *Cardiol Young*, 2004. **14**(6): p. 600-7.
307. Formigari, R., et al., *Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. **35**(4): p. 606-14.
308. Alsofi, B., et al., *The Effect of Noncardiac and Genetic Abnormalities on Outcomes Following Neonatal Congenital Heart Surgery*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **28**(1): p. 105-14.
309. Patel, A., et al., *Prevalence of Noncardiac and Genetic Abnormalities in Neonates Undergoing Cardiac Operations: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database*. *Ann Thorac Surg*, 2016. **102**(5): p. 1607-1614.

310. Tegnander, E., et al., *Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(3): p. 252-65.
311. Calzolari, E., et al., *Congenital heart defects: 15 years of experience of the Emilia-Romagna Registry (Italy)*. *Eur J Epidemiol*, 2003. **18**(8): p. 773-80.
312. Aydin, E., et al., *Congenital heart defects: the 10-year experience at a single center*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020. **33**(3): p. 368-372.
313. Egbe, A., et al., *Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis*. *Ann Pediatr Cardiol*, 2014. **7**(2): p. 86-91.
314. Correia, J.D., et al., *Major Extracardiac Malformations among patients with congenital heart defects*. *Int J Cardiol*, 2016. **214**: p. 154-6.
315. Alsoufi, B., et al., *Genetic and Extracardiac Anomalies Are Associated With Inferior Single Ventricle Palliation Outcomes*. *Ann Thorac Surg*, 2018. **106**(4): p. 1204-1212.
316. Bernier, P.L., et al., *The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2010. **13**(1): p. 26-34.
317. Utine, G.E., *Konjenital anomalilere klinik genetik yaklaşım*. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2017. **38**(6): p. 531-536.
318. Slodki, M., et al., *The Polish National Registry for Fetal Cardiac Pathology: organization, diagnoses, management, educational aspects and telemedicine endeavors*. *Prenat Diagn*, 2012. **32**(5): p. 456-60.
319. Hunter, S., et al., *Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers*. *Heart*, 2000. **84**(3): p. 294-8.
320. Wren, C., S. Richmond, and L. Donaldson, *Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations*. *Heart*, 2000. **83**(4): p. 414-9.
321. Baumgartner, H., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease*. *Eur Heart J*, 2020.
322. Sampayo, F. and F.F. Pinto, *[The sex distribution of congenital cardiopathies]*. *Acta Med Port*, 1994. **7**(7-8): p. 413-8.
323. Moons, P., et al., *Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century*. *Acta Paediatr*, 2009. **98**(3): p. 472-7.
324. Xia, Y., et al., *Clinical application of chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities and copy number variations in fetuses with congenital heart disease*. *Prenat Diagn*, 2018. **38**(6): p. 406-413.
325. Wu, X.L., et al., *Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease*. *BMC Pediatr*, 2017. **17**(1): p. 117.
326. Wang, Y., et al., *Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. **218**(2): p. 244.e1-244.e17.
327. Best, K.E., P.W.G. Tennant, and J. Rankin, *Survival, by Birth Weight and Gestational Age, in Individuals With Congenital Heart Disease: A Population-Based Study*. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(7).
328. Schwarz, S.M., et al., *Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure*. *Pediatrics*, 1990. **86**(3): p. 368-73.

329. Leitch, C.A., *Growth, nutrition and energy expenditure in pediatric heart failure*. *Prog Pediatr Cardiol*, 2000. **11**(3): p. 195-202.
330. Varan, B., K. Tokel, and G. Yilmaz, *Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension*. *Archives of Disease in Childhood*, 1999. **81**(1): p. 49-52.
331. Vaidyanathan, B., et al., *Malnutrition in children with congenital heart disease (CHD) determinants and short term impact of corrective intervention*. *Indian Pediatr*, 2008. **45**(7): p. 541-6.
332. Jentink, J., et al., *Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(23): p. 2185-93.
333. Dolk, H., et al., *Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study*. *PLoS One*, 2020. **15**(2): p. e0227908.
334. Shlomo, M., et al., *The Fetal Safety of Enoxaparin Use During Pregnancy: A Population-Based Retrospective Cohort Study*. *Drug Safety*, 2017. **40**(11): p. 1147-1155.
335. Werler, M.M., A.A. Mitchell, and S. Shapiro, *The Relation of Aspirin Use during the First Trimester of Pregnancy to Congenital Cardiac Defects*. *New England Journal of Medicine*, 1989. **321**(24): p. 1639-1642.
336. Czeizel, A.E., et al., *A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **185**(1): p. 140-7.
337. Goldberg, O., et al., *Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015. **37**(2): p. 150-156.
338. Cleves, M.A., et al., *Maternal urinary tract infections and selected cardiovascular malformations*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008. **82**(6): p. 464-73.
339. Grattan, M.J., et al., *Maternal hypothyroidism may be associated with CHD in offspring*. *Cardiol Young*, 2015. **25**(7): p. 1247-53.
340. Boughman, J.A., et al., *Familial risks of congenital heart defect assessed in a population-based epidemiologic study*. *Am J Med Genet*, 1987. **26**(4): p. 839-49.
341. Feldt, R.H., et al., *Etiologic factors in congenital heart disease*. *Am J Dis Child*, 1968. **115**(5): p. 552-6.
342. Kadivar, M., et al., *Echocardiography and management of sick neonates in the intensive care unit*. *Congenit Heart Dis*, 2008. **3**(5): p. 325-9.
343. Emanuel, R., et al., *Evidence of congenital heart disease in the offspring of parents with atrioventricular defects*. *Br Heart J*, 1983. **49**(2): p. 144-7.
344. Nora, J.J. and A.H. Nora, *Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens*. *Am J Cardiol*, 1987. **59**(5): p. 459-63.
345. Hanna, E.J., N.C. Nevin, and J. Nelson, *Genetic study of congenital heart defects in Northern Ireland (1974-1978)*. *J Med Genet*, 1994. **31**(11): p. 858-63.
346. Calcagni, G., et al., *Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature*. *Eur J Pediatr*, 2007. **166**(2): p. 111-6.
347. Brodwall, K., et al., *Recurrence of congenital heart defects among siblings-a nationwide study*. *Am J Med Genet A*, 2017. **173**(6): p. 1575-1585.

- 348.Oyen, N., et al., *Recurrence of discordant congenital heart defects in families*. Circ Cardiovasc Genet, 2010. **3**(2): p. 122-8.
- 349.van Nisselrooij, A.E.L., et al., *The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects*. Genet Med, 2020. **22**(7): p. 1206-1214.
- 350.Chung, M.L., et al., *Impact of Fetal Echocardiography on Trends in Disease Patterns and Outcomes of Congenital Heart Disease in a Neonatal Intensive Care Unit*. Neonatology, 2010. **98**(1): p. 41-46.
- 351.Sukenik-Halevy, R., et al., *Clinical aspects of prenatally detected congenital heart malformations and the yield of chromosomal microarray analysis*. Prenat Diagn, 2016. **36**(13): p. 1185-1191.
- 352.Pavliček, J., et al., *Echogenic foci in fetal heart from a pediatric cardiologists point of view*. Ceska Gynekol, 2019. **84**(3): p. 190-194.
- 353.Güçer, K., et al., *Noncardiac malformations in congenital heart disease: A retrospective analysis of 305 pediatric autopsies*. The Turkish journal of pediatrics, 2004. **47**: p. 159-66.
- 354.Lee, J.E., et al., *Prenatal diagnosis of congenital heart disease: trends in pregnancy termination rate, and perinatal and 1-year infant mortalities in Korea between 1994 and 2005*. J Obstet Gynaecol Res, 2010. **36**(3): p. 474-8.
- 355.Jones, K.L., M.C. Jones, and M.D.C. Casanelles, *Miscellaneous Sequences*, in *Smith's recognizable patterns of human malformation*, K.L. Jones, M.C. Jones, and M.D.C. Casanelles, Editors. 2013, Elsevier. p. 796-797.
- 356.Rotter, A., et al., *PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management*. An Bras Dermatol, 2018. **93**(3): p. 405-411.
- 357.Frieden, I.J., V. Reese, and D. Cohen, *PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities*. Arch Dermatol, 1996. **132**(3): p. 307-11.
- 358.Taslicay, C.A., et al., *PHACE Syndrome: A Rare Case*. J Pediatr Genet, 2020. **9**(1): p. 27-31.
- 359.Metry, D.W., et al., *The many faces of PHACE syndrome*. J Pediatr, 2001. **139**(1): p. 117-23.
- 360.Wendelin, G., E. Kitzmüller, and U. Salzer-Muhar, *PHACES: a neurocutaneous syndrome with anomalies of the aorta and supraaortic vessels*. Cardiol Young, 2004. **14**(2): p. 206-9.
- 361.Chen, Y., et al., *The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association*. J Med Genet, 2016. **53**(7): p. 431-7.
- 362.NORD VACTERL Association, . <https://rarediseases.org/rare-diseases/vacterl-association/>, 2020.
- 363.Jones, K.L., M.C. Jones, and M.D.C. Casanelles, *Miscellaneous Associations*, in *Smith's recognizable patterns of human malformation*, K.L. Jones, M.C. Jones, and M.D.C. Casanelles, Editors. 2013, Elsevier. p. 850-851.
- 364.Mingarelli, R., et al., *A new observation of acro-cardio-facial syndrome substantiates interindividual clinical variability*. Am J Med Genet A, 2005. **136**(1): p. 84-6.
- 365.Digilio, M.C. and B. Dallapiccola, *Acro-cardio-facial syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2010. **5**: p. 25.
- 366.Toschi, B., et al., *Acro-cardio-facial syndrome: a microdeletion syndrome?* Am J Med Genet A, 2012. **158a**(8): p. 1994-9.

8. EKLER

EK-1: Pretanal Dönemde Kardiyak Anomali Saptanan Hastaların Genetik Hastalıklar Açısından Postnatal Değerlendirilme Formu

Muayene tarihi		
Hasta no		
Doğum tarihi		
Değerlendirme anındaki yaşı (ay)		
Fetal ekokardiyografi/Ayrıntılı USG bulguları		
Doğum sonrası ekokardiyografi sonucu		
Gebelikte kullanılan ilaçlar	Varsa;	
İlacın dozu/Kullanım süresi/Kullandığı gestasyonel hafta		
Gebelikte annenin geçirdiği hastalıklar		
Maternal kronik hastalık varlığı		
Gebelikte annenin geçirdiği enfeksiyonlar		
Gebelikte alkol/madde kullanımı		
Doğum vücut ağırlığı /persentil gramP
Doğum boyu/persentil cmP
Doğum baş çevresi/persentil cmP
Şu anki vücut ağırlığı/persentil gramP
Şu anki boyu/persentil cmP
Şu anki baş çevresi/persentilcmP
Birinci derece akrabada KKH varlığı		
İkinci veya üçüncü derece akrabada KKH varlığı		
Ailede genetik hastalık varlığı		
Kardeşinde ek anomali varlığı		
Abdominal/Renal görüntüleme		
Santral sinir sistemi görüntülemesi		
İşitme testi		
Göz muayenesi		
Tiroid fonksiyon testi		
Serum kalsiyum düzeyi		
Sık enfeksiyon geçirir mi		
Gelişim testi		
Kardiyak cerrahi öyküsü		
Varsa geçirdiği diğer cerrahiler		
Dismorfolojik Muayene:		

Fizik Muayene	Baş boyun muayanesi:	
	Cilt muayenesi:	
	Kardiyovasküler sistem muayenesi:	
	Solunum sistemi muayenesi:	
	Karın muayenesi:	
	Genitoüriner sistem muayenesi:	
	Kas iskelet sistemi muayenesi:	
	Nörolojik muayene:	
Aile ağacı		

EK-2: Hastaların Dökümü

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
1	78.819	4268467	Tam AVSD	Kompleks	Sekundum ASD, PDA, PSSVC	Basit	10-50 P	<3 P	10p15.3p15.1 del	MD, WES
2	-	4257248	Tam AVSD, midmusküler küçük VSD	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks	3-10 P	3-97 P	Trizomi 21	KA
3	51.004	4280610	Tam AVSD	Kompleks	Geniş ASD, PDA	Basit	50-90 P	3-97 P	-	KA
4	72.398	4284026	Tam AVSD	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks	<3 P	<3 P	Trizomi 21	KA
5	78.738	4309190	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, PDA	Basit	10 P	3-97 P	-	
6	78.859	4335941	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Küçük ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
7	-	4281196	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	İVS'de fokal septal hipertrofi	Diğer	10-50 P	3-97 P	-	
8	-	4322702	ÇÇRV	Kompleks	Sekundum ASD, PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
9	79.481	4564938	3. derece TY	Önemli	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
10	79.458	4552747	Sekundum ASD	Basit	Apikal bölgede multiple moderaör ekojen aberan bant	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
11	78.688	4300466	Sağ boşluklarda hafif genişleme	Basit	LV apikalde aberan bantlar, RV moderatör bantlarda ekojenite	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
12	78.726	4309562	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Musküler VSD, sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
13	-	4291040	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Triküspit atrezisi, musküler outlet VSD, ASD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA
14	-	4291318	ÇÇRV, VSD	Kompleks	BAT, ASD, İVS'de hipertrofi, 1.-2. derece TY	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
15	78.728	4322932	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
16	78.805	4330914	Outlet VSD	Basit	Sekundum ASD, PDA	Basit	90-97 P	3-97 P	-	
17	-	10155716	Tam AVSD	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks	3-10 P	3-97 P	Trizomi 21	KA
18	78.752	4330443	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	3-10 P	3-97 P	-	
19	-	4299087	TOF	Önemli	TOF, PDA, sol pulmoner arter hipoplazisi, TY, çift SVC	Önemli	50-90 P	3-97 P	-	KA
20	-	4306390	BAT	Kompleks	BAT, VSD, 1. derece TY	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA / FISH

ASD: Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atriyoventriküler septal defekt, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **İVS:** İnterventriküler septum, **KA:** Kromozom analizi, **LV:** Sol ventrikül, **MD:** Mikrodizin, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PSSVC:** Persistan sol süperior vena kava, **RV:** Sağ ventrikül, **SVC:** Süperior vena kava, **TOF:** Fallot tetralojisi, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **WES:** Tüm ekzom sekanslama

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
21	78.730	4339942	Geniş sekundum ASD	Basit	Periferik PS, ASA, sekundum ASD	Basit	50 P	<3 P	-	
22	-	4301767	Fonksiyonel tek ventrikül	Kompleks	Fonksiyonel tek ventrikül, infundibular PS, geniş ASD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
23	78.727	4330477	İVS'de hipertrofi	Diğer	Sekundum ASD, İVS'de hipertrofi	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
24	73.303/B	4337603	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	İnce PDA, PFO	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
25	76.492	4351658	Triküspit atrezisi, fonksiyonel tek ventrikül	Kompleks	Triküspit atrezisi, PDA, ASD	Kompleks	50-90 P	3-97 P	PHACES sendromu	Klinik
26	-	4311046	BAT, ÇÇRV, aritmi	Kompleks	BAT, VSD, PDA, PFO	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA
27	78.964	4356922	Multipl ekojen görünüm, multipl rabdomiyom	Diğer	2. derece TY	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
28	-	4248587	RV hipoplazisi	Kompleks	Geniş sekundum ASD, geniş PDA, eser AY	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
29	-	4328579	ÇÇRV, BAT, geniş VSD	Kompleks	BAT, VSD, Sekundum ASD, LVOT darlığı, 1. derece PY	Kompleks	50-90 P	<3 P	-	KA
30	73.805	4541888	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Fizyolojik eser MY	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	KA
31	79.484	4336547	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PDA, PFO	Basit	10 P	3-97 P	-	
32	-	4360428	İVS'de hipertrofi	Diğer	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
33	-	4437920	Sekundum ASD	Basit	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
34	-	2282271	Çift arkus aorta	Basit	Çift aortik ark	Basit	10-50 P	3-97 P	-	KA, FISH
35	-	4335360	BAT, VSD	Kompleks	A-V diskordans, VSD, ÇÇRV, ASD, sol anterior aorta, 3. derece MY	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA, FISH
36	64.170	4370513	RV ve LV içinde ekojenik odaklar	Hiperekojen odak	LV'de trabekülasyon artışı, sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
37	-	3442802	TOF	Önemli	TOF	Önemli	50-90 P	3-97 P	-	KA, FISH
38	78.904	4336590	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, eser MY	Basit	3-10 P	3 P	-	
39	78.883	4393926	RA'da ekojen odak	Hiperekojen odak	Küçük sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
40	79.009	4384533	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	3-10 P	3-97 P	-	

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, A-V: Atrioventriküler, AY: Aort yetmezliği, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon, İVS: İnterventriküler septum, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu, MY: Mitral yetmezliği, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, PY: Pulmoner yetmezliği, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt,

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Persentili	Güncel VA Persentili	Genetik Tam	Yöntemi
41	74.678	4336575	LV'de çoklu ekojenik odak	Hiperekojen odak	LV'de çoklu ekojenik odak, ASA, sekundum ASD	Basit	3-10 P	<3 P	-	
42	79.013	4405706	VSD	Basit	Küçük ASD	Basit	3-10 P	3-97 P	-	
43	-	4376390	Hipoplastik LV, endokardiyal fibroelastozis	Kompleks	Hipoplastik sol kalp, ağır mitral hipoplazi, aort hipoplazisi	Kompleks	10 P	3-97 P	-	
44	-	4411219	Pulmoner arterde ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	>97 P	-	
45	-	4384796	İVS'de hipertrofi	Diğer	Küçük sekundum ASD	Basit	90-97 P	3-97 P	-	
46	78.885	4410661	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Subarteriyel bölgede aort ve pulmoner arter arasında hiperekojen alan	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
47	78.886	4426241	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
48	-	4396108	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Küçük sekundum ASD	Basit	50 P	3-97 P	-	
49	76.421	4336238	Triküspit displazisi, Ebstein anomalisi	Önemli	Hafif Ebstein anomalisi, sekundum ASD	Önemli	50-90 P	>97 P		WES, MD
50	78.901	4411282	Tam AVSD	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks	3-10 P	3-97 P	Trizomi 21	KA
51	74.675	4405597	Sekundum ASD, ASA	Basit	Küçük ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	KA
52	75.583	4424902	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Çoklu VSD, Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	KA
53	72.478	4390890	Geniş sekundum ASD	Basit	Sekundum ASD, PDA	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
54	78.915	4427793	Subaortik VSD	Basit	Sekundum ASD, PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
55	75.153/B	4424661	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Midmusküler küçük VSD, PFO	Basit	50 P	3-97 P	-	
56	-	4384168	Fonksiyonel tek ventrikül, geniş VSD	Kompleks	Triküspit atrezisi, ASD, geniş PDA	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
57	75.649	4411242	Displastik triküspit kapak (Ebstein anomalisi), RV hipoplazisi, pulmoner arter dallarında hipoplazi	Kompleks	PA, kritik PS, 4. derece TY	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA, FISH
58	75.712/B	4432935	Septumda hiperekojen görünüm	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, periferik PS	Basit	10-50 P	<3 P	-	
59	75.726	4466439	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
60	75.422/B	4424910	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	KA

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, İVS: İnterventriküler septum, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PA: Pulmoner atrezi, PS: Pulmoner stenoz, PY: Pulmoner yetmezliği, RA: Sağ atriyum, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt, WES: Tüm ekzom sekanslama

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
61	78.922	4432936	Septumda hipertrofi	Diğer	LV trabekülasyonunda artış, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
62	76.041	4442322	Kardiyak ekojenite artışı	Hiperekojen odak	Gerbode tip VSD	Basit	3-10 P	3-97 P	-	
63	-	4384326	Hafif Ebstein anomalisi	Önemli	Hafif Ebstein anomalisi, sekundum ASD	Önemli	90-97 P	3-97 P	-	
64	76.089	4384303	ÇÇRV, sağ kalp boşluklarında genişleme, aort hipoplazisi	Kompleks	Sekundum ASD, hafif septal hipertrofi	Basit	90-97 P	3-97 P	-	Sekans, WES
65	79.023	4384309	BAT, fonksiyonel tek ventrikül, mitral atrezi, ağır LV hipoplazisi	Kompleks	BAT, mitral atrezi, çoklu ASD, geniş VSD	Kompleks	50-90 P	<3 P	-	MD, WES
66	76.410	4456248	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	KA
67	78.986	4248547	BAT, VSD, ASD	Kompleks	BAT, VSD, ASD	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
68	78.972	4300683	RV hipoplazisi, TY, Ebstein anomalisi	Kompleks	Kritik PS, RV hipoplazisi, geniş PDA, ASD	Kompleks	3-10 P	3-97 P	-	
69	78.955	4453052	1. derece MY ve TY	Basit	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
70	78.947	4470783	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	LV'de aberan bant	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
71	76.266	4450693	Septumda hipertrofi	Diğer	Sekundum ASD	Basit	90-97 P	>97 P	-	
72	79.002	4476731	LV'de çoklu ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	3-10 P	3-97 P	-	
73	77.926	4482347	Tam AVSD, tek AV kapak	Kompleks	Tam AVSD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	Trizomi 21	KA
74	79.462	4498458	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
75	-	4473468	TOF	Önemli	TOF, PS, VSD	Önemli	50-90 P	<3 P	-	
76	78.989	4300233	PS	Basit	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
77	76.403	4456583	Geniş sekundum ASD	Basit	ASD, ASA	Basit	3-10 P	3 P	-	KA
78	76.719	4495217	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	ASD, ASA, PDA	Basit	10 P	3-97 P	-	
79	66.877	4300681	Perikardiyal efüzyon, AV tam blok	Diğer	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
80	76.947	4481317	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, AV: Atriyoventriküler, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, MD: Mikrodizin, MY: Mitral yetmezliği, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt, WES: Tüm ekzom sekanslama

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
81	79.441	4495002	RV hipoplazisi	Kompleks	PDA, ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
82	79.010	4300690	Pulmoner arter ve dallarında hipoplazi	Önemli	Perimembranöz küçük VSD, PDA, sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
83	-	4484631	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
84	77.083	4498304	RV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	97 P	-	
85	77.381/B	4496620	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	LV hipertrofisi, ASD	Basit	3-10 P	3-97 P	-	
86	78.987	4496657	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	RA'da CHİARİ network izlendi	N/NV	3-10 P	3-97 P	-	
87	76.788/C	4503077	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	KA
88	79.443	4562495	Geniş sekundum ASD	Basit	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
89	78.994	4491091	TOF	Önemli	TOF, ASD	Önemli	10-50 P	3-97 P	-	
90	78.976	4496697	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
91	79.111	4490875	AoK, AS, BAV, hipoplastik LV	Kompleks	AoK, BAV, ASD, geniş PDA	Önemli	50-90 P	3-97 P	-	
92	79.396	4508578	BAV	Basit	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
93	-	4451312	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	VSD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
94	77.589/B	4513424	LV ve RV'de ekojen odak	Hiperekojen odak	Miyokard içinde hiperekojen odaklar	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
95	77.932	4490883	ÇÇRV, VSD, PS	Kompleks	ÇÇRV, çoklu VSD, sekundum ASD, PDA	Kompleks	<3 P	<3 P	-	KA, FISH, MD, WES
96	75.863/B	4511778	Septumda hipertrofi	Diğer	Sekundum ASD, PDA	Basit	3-10 P	3-97 P	-	
97	79.485	4521138	VSD	Basit	BAV, ASD, PS, VSD	Önemli	10-50 P	3-97 P	-	KA
98	78.967	4490874	Trunkus arteriyozus, dengesiz AVSD, LV hipoplazisi	Kompleks	Fonksiyonel tek ventrikül, PA, vertikal PDA	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
99	79.024	4513232	LV çıkış yolunda hiperekojen görünüm	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
100	79.470	4521434	Küçük VSD	Basit	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	

AoK: Aort koarktasyonu, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atriyoventriküler septal defekt, **BAV:** Biküspit aort kapağı, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **KA:** Kromozom analizi, **LV:** Sol ventrikül, **MD:** Mikrodizin, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **RV:** Sağ ventrikül, **TOF:** Fallot tetralojisi, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **WES:** Tüm ekzom sekanslama

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Persentili	Güncel VA Persentili	Genetik Tanı	Yöntemi
101	77.296/B	4491078	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	3 P	<3 P	-	
102	77.787	4491060	BAT, sekundum ASD, VSD	Kompleks	BAT, ASD, küçük VSD, PDA	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
103	76.226	4433529	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10 P	<3 P		MD
104	78.917	4367580	TOF	Önemli	TOF, VSD, BAV, hafif AS	Önemli	3-10 P	<3 P	22q11.2 del	FISH
105	78.906	10228797	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, ince PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
106	79.527	4562415	Geniş ASD	Basit	LV'de aberan bant	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
107	79.528	4490872	Hipoplastik LV	Kompleks	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi VSD, ASD	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
108	-	10393185	Ağır aort hipoplazisi, VSD	Kompleks	<i>Interrupted</i> aortik ark tip C, ASD, VSD, BAV	Kompleks	10-50 P	3-97 P	22q11.2 del	FISH
109	-	4401204	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	VSD, PFO	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
110	79.605	4390823	Ağır valvüler AS, BAV	Önemli	Ağır valvüler AS, sol kalp boşluklarında genişleme, sekundum ASD, 3. derece MY	Önemli	3-10 P	3-97 P	-	
111	80.124	4373820	BAT	Önemli	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
112	77.951	4396128	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
113	-	4384158	LV ve RV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
114	-	10176410	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
115	-	4384329	Triküspit kapak ve RV hipoplazisi, VSD	Kompleks	Triküspit atrezisi, ASD, VSD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
116	-	4309553	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	LV trabekülasyonunda hafif artış	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	KA
117	-	4503880	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	LV'de aberan bant, LV trabekülasyonunda hafif artış	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	KA
118	76.391	4529587	LV ve RV'de ekojen odak	Hiperekojen odak	Hafif periferik PS, sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
119	-	4525660	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
120	71.106/B	4543228	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	

AS: Aort stenozu, ASD: Atriyal septal defekt, BAT: Büyük arter transpozisyonu, BAV: Biküspit aort kapağı, FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, MD: Mikroizin, MY: Mitral yetmezliği, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, RV: Sağ ventrikül, VSD: Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Persentili	Güncel VA Persentili	Genetik Tanı	Yöntemi
121	72.460	4521114	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
122	-	4528228	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, geniş PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
123	77.613	4521653	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
124	-	4491090	BAT	Önemli	BAT, PFO	Önemli	50-90 P	3-97 P	-	
125	78.594	4533640	LV'de kitle, rabdomyom?	Diğer	Rabdomyom	Diğer	10-50 P	3-97 P	-	
126	77.838	4521155	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	ASD, ASA	Basit	50-90 P	3-97 P	-	KA
127	-	4529336	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
128	77.648	4531115	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50 P	3-97 P	-	
129	-	4521295	TOF	Önemli	TOF	Önemli	10-50 P	3-97 P	-	
130	67.303/B	4048193	LV'de çoklu ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
131	-	4532576	Septumda hipertrofi	Diğer	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
132	-	4543106	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
133	-	4528259	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi, fonksiyonel tek ventrikül, PS	Kompleks	A-V diskordans, fonksiyonel tek ventrikül, triküspit atrezisi, ASD, VSD	Kompleks	10-50 P	<3 P	-	
134	78.919	10308189	Sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	Sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	50-90 P	3-97 P	-	KA
135	-	4543694	İVS'de hafif hipertrofi	Diğer	Küçük sekundum ASD, septumda hipertrofi, periferik PS	Basit	10 P	3-97 P	-	
136	-	4542518	İnlet VSD	Basit	Normal	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
137	78.214	4543695	LV ve RV'de milimetrik ekojeniteler	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, çoklu VSD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
138	-	4529580	Septumda hafif hipertrofi	Diğer	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
139	-	4542540	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
140	-	10411222	Ebstein anomalisi, displastik triküspit kapak, ağır TY, sağ kalp boşlukları ileri derecede geniş	Kompleks	Triküspit kapak anomalisi, ağır TY, sağ kalp boşluklarında genişleme	Önemli	90-97 P	3-97 P	-	

ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, A-V: Atrioventriküler, AY: Aort yetmezliği, BAT: Büyük arter transpozisyonu, İVS: İnterventriküler septum, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, RV: Sağ ventrikül, TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
141	-	4562416	Sekundum ASD, ASA	Basit	Geniş ASD	Basit	3-10 P	3-97 P	-	
142	-	4528250	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
143	-	4575232	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	3-10 P	3-97 P	-	
144	-	4567897	1. derece TY	Basit	1-2. derece TY, LV'de trabekülasyon artışı, ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
145	61.054/B	4560292	Geniş ASD	Basit	Sekundum ASD, PDA	Basit	<3 P	<3 P	-	
146	-	4581196	Geniş ASD	Basit	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
147	-	4497276	Geniş ASD, AoK, TY, BAT, sağ boşluklarda genişleme	Kompleks	Arkus aorta anomalisi, ASD, PSSVC	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
148	-	4521091	İVS'de hipertrofi	Diğer	İVS'de hipertrofi	Diğer	50-90 P	3-97 P	-	
149	-	4315699	İnlet VSD	Basit	Musküler VSD, sekundum ASD, PDA, 1. derece TY, 1. derece MY	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
150	-	4331926	BAT, VSD	Kompleks	BAT, AoK, geniş PDA, VSD, sekundum ASD	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
151	74.024	4364679	LV ve RV'de ekojenik odaklar	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
152	-	4343572	LV'de ekojenik odaklar	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, çoklu küçük midmusküler VSD,	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
153	-	4301774	Hafif LV ve aort hipoplazisi, VSD	Kompleks	Sekundum ASD, PSSVC, periferik PS, musküler VSD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
154	-	4248592	BAT, VSD	Kompleks	BAT, musküler VSD, PDA, PFO	Kompleks	>97 P	3-97 P	-	
155	-	4301271	Pulmoner ve aort kapaklarında ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, ASA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
156	-	4349523	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, küçük PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
157	-	4502198	VSD	Basit	Küçük sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
158	-	4300609	ÇÇRV, PS, inlet VSD	Kompleks	ÇÇRV, geniş malalignment VSD, sekundum ASD	Kompleks	<3 P	3-97 P	-	
159	-	4384166	LV'de hipertrofi, sekundum ASD, sağ kalp boşluklarında genişleme	Basit	Sekundum ASD, HKMP, PDA	Basit	3 P	3-97 P	-	
160	-	4336573	Vasküler ring, arkus aorta anomalisi	Basit	Çift arkus aorta, küçük ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	

AoK: Aort koarktasyonu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **HKMP:** Hipertrofik kardiyomyopati, **İVS:** İnterventriküler septum, **LV:** Sol ventrikül, **MY:** Mitral yetmezliği, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **PSSVC:** Persistan sol superior vena kava, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
161	75.790	4442222	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
162	-	4384338	Geniş VSD, LV'de ekojenik odak	Basit	Sekundum ASD, musküler VSD, PDA	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
163	-	4512878	Perimembranöz VSD	Basit	Sekundum ASD	Basit	90-97 P	3-97 P	-	
164	-	4336296	Sekundum ASD, 1. derece TY	Basit	PDA, PFO, 1. derece TY	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
165	-	4450496	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
166	-	10332803	BAT, VSD, ASD	Kompleks	BAT, VSD, ASD	Kompleks	3-10 P	3-97 P	-	
167	-	4456593	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
168	-	4384192	Pulmoner arter ve dallarında genişleme, perimembranöz VSD	Basit	Geniş PDA, sekundum ASD, AS	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
169	-	4300682	BAT, küçük VSD, hafif PS	Kompleks	BAT, ASD, VSD, PDA	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
170	-	4432995	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	PFO	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
171	69.501	4323003	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, ince PDA	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
172	-	4414905	Kardiyomegali	Diğer	Sağ kalp boşluklarında dilatasyon, sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
173	-	4451338	LV'de çoklu ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
174	-	4384789	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
175	79.545	4368441	AoK, sağ kalp boşluklarında genişleme	Önemli	Sekundum ASD, ASA, sağ kalp boşluklarında genişleme	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
176	-	4518306	Perimembranöz VSD	Basit	Triküspit poşlu VSD, PFO	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
177	-	4577613	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
178	-	4577034	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Sekundum ASD, PDA	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
179	79.902	4577994	Hipoplastik LV, geniş VSD	Kompleks	AoK, geniş VSD, ASD, transvers arkus aorta ve distalinde hipoplazi	Önemli	3-10 P	<3 P	-	MD
180	-	4574456	Geniş ASD	Basit	ASD, PDA	Basit	50-90 P	3-97 P	-	

AoK: Aort koarktasyonu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **LV:** Sol ventrikül, **MD:** Mikrodizin, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
181	-	4520106	BAT	Önemli	BAT, ASA, ASD, PDA	Önemli	50-90 P	3-97 P	-	
182	76.962	4248548	TOF	Önemli	TOF, PA, geniş VSD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	22q11.2 del	FISH
183	79.525	4562400	Hiperekojen odak	Hiperekojen odak	Taam AVSD, geniş ASD, ağır AY	Kompleks	10-50 P	3-97 P	Trizomi 21	KA
184	-	4328942	Trunkus arteriyozus, geniş VSD	Kompleks	Trunkus arteriyozus, VSD, ASD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
185	-	4281795	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
186	-	4265164	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
187	-	4265182	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Küçük sekundum ASD	Basit	10-50 P	3-97 P	-	
188	74.635	4227936	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	KA
189	74.045	3388665	LV ve RV'de ekojen odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	50-90 P	3-97 P	-	
190	-	4354040	BAT, VSD	Kompleks	BAT, VSD, ASD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
191	-	4531515	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Normal	N/NV	10-50 P	3-97 P	-	
192	76.686	4454191	VSD	Basit	TAPVD, PDA, PSSVC, midmusküler VSD	Önemli	10-50 P	3-97 P	VACTERL	Klinik
193	77.457/B	4560271	Ekojenik odak	Hiperekojen odak	ASD, ASA, PDA, hafif PS	Basit	<3 P	<3 P	4q31.22q35.2 duplikasyon ve 10q26.13q26.3 del	MD
194	78.260	4498692	Geniş ASD, VSD	Basit	VSD, ASD, sol kalp boşluklarında genişleme	Basit	3-10 P	<3 P	22q11.2 del	FISH
195	79.908	4590617	Multiple ekojenik odak	Hiperekojen odak	VSD, ASD, PDA, sağ kalp boşluklarında genişleme	Basit	10-50 P	3-97 P	Trizomi 13	KA
196	-	4586572	Hiperekojen odak	Hiperekojen odak	Hafif septal hipertrofi, küçük ASD	Basit	50-90 P	3-97 P	-	
197	80.022	4560245	TOF, ÇÇRV, VSD	Kompleks	TOF, ASD	Önemli	50-90 P	3-97 P	-	KA, MLPA
198	-	4591828	Hipoplastik LV	Kompleks	Hipoplastik sol kalp, VSD, ASD, transvers arkus ve istmus hipoplazisi, mitral atrezi	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
199	79.979	4542958	Dengesiz AVSD, AS	Kompleks	Tam AVSD, PDA, transvers arkus ve istmus hipoplazisi	Kompleks	50-90 P	3-97 P	Trizomi 21	KA
200	79.869	4588639	VSD	Basit	İzole RA dilatasyonu, RV hipertrofisi, mitral ve triküspit kapaklar displastik	Basit	10-50 P	3-97 P	5q21.2q21.3 duplikasyonu	MD

AS: Aort stenozu, ASA: Atriyal septal anevrizma, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, AY: Aort yetmezliği, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, MD: Mikrodizin, MLPA: Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu, N/NV: Normal ya da Normalin varyantı, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, PSSVC: Persistan sol süperior vena kava, RV: Sağ ventrikül, TOF: Fallot tetralojisi, TAPVD: Total anormal pulmoner venöz dönüş, VSD: Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Persentili	Güncel VA Persentili	Genetik Tanı	Yöntemi
201	78.768	4528255	Geniş ASD, küçük VSD	Basit	LV'de hafif hipertrofi, sekundum ASD, pulmoner <i>sling</i> anomalisi	Basit	3-10 P	<3 P	-	
202	-	4560290	Sınırdan LV hipoplazisi, ağır AS, AoK	Kompleks	Kritik AS, aort hipoplazisi, sol kalp boşluklarında genişleme	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
203	78.318-B	4491069	Tam AVSD, tek atriyum, AV kapak yetmezliği	Kompleks	ÇÇRV, sekundum ASD, PDA	Kompleks	3-10 P	3-97 P	22q11.2 del	Klinik
204	78.318-A	4491068	Tam AVSD, tek atriyum, AV kapak yetmezliği	Kompleks	Tam AVSD, restriktif VSD, PA, aortik outlet RV, vertikal PDA	Kompleks	3-10 P	<3 P	22q11.2 del	Klinik
205	-	4528238	Küçük musküler VSD	Basit	Çoklu musküler VSD, sekundum ASD	Basit	3-10 P	3-97 P	-	
206	-	4491077	Hipoplastik sol kalp, fonksiyonel tek ventrikül, PS	Kompleks	İleri derecede hipoplastik LV ve LA, mitral atrezi, ÇÇRV	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
207	-	4528281	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Hipoplastik sol kalp, geniş PDA, çoklu ASD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
208	-	4346789	BAT, LV'de ekojenik odak	Kompleks	BAT, ASD, VSD, çift SVC, PDA	Kompleks	10-50 P	<3 P	CHARGE	Klinik
209	75.386/B	4336237	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Yüksek yerleşimli geniş sekundum ASD, musküler VSD, AoK	Önemli	<3 P	<3 P	-	Sekans, MD
210	73.826	4301771	Sınırdan hipoplastik LV	Kompleks	İstmus hipoplazisi, AoK, VSD, PFO	Önemli	<3 P	<3 P	Trizomi 18	KA
211	77.640	4492655	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	10-50 P	<3 P	9q34.3 del	MD
212	73.089	4301213	Tek atriyum, tek ventrikül, tek AV kapak	Kompleks	Fonksiyonel tek ventrikül, tek atriyum	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
213	77.480	4300203	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta darlık	Kompleks	Trunkus arteriyozus, VSD, trunkal kapakta yetmezlik ve darlık	Kompleks	<3 P	3-97 P	22q11.2 del	FISH
214	75.635	4384194	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi	Kompleks	Hipoplastik sol kalp, musküler VSD, AS	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA, FISH
215	75.430	4336244	ÇÇRV, Ağır PS, geniş VSD	Kompleks	PA	Kompleks	3-10 P	<3 P	-	KA, FISH
216	75.817	4415090	VSD, PA	Kompleks	Trunkus arteriyozus	Kompleks	3-10 P	<3 P	-	
217	73.069	4299043	BAT, VSD	Kompleks	BAT, VSD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
218	74.277	4336265	Tam AVSD, tek AV kapak	Kompleks	<i>Interrupted</i> aortik ark tip B, geniş inlet VSD	Kompleks	3 P	3-97 P	-	
219	77.903/B	4490879	Triküspit kapak ve RV hipoplazisi	Kompleks	Dekstrokardi, PA, AVSD, sağ atriyal izomerizm, sağ arkus aorta, ince PDA ve pulmoner arter	Kompleks	<3 P	3-97 P	Ivemark Sendromu	Klinik
220	-	4265486	ÇÇRV, VSD, PS	Kompleks	TOF	Önemli	10-50 P	3-97 P	-	

AoK: Aort koarktasyonu, **AS:** Aort stenozu, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atrioventriküler septal defekt, **AV:** Atrioventriküler, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **FISH:** Floresan *in situ* hibridizasyon, **KA:** Kromozom analizi, **LA:** Sol atriyum, **LV:** Sol ventrikül, **MD:** Mikrodizim, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **PY:** Pulmoner yetmezliği, **RV:** Sağ ventrikül, **SVC:** Süperior vena kava, **TOF:** Fallot tetralojisi, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Percentili	Güncel VA Percentili	Genetik Tanı	Yöntemi
221	-	4268405	Fonksiyonel tek ventrikül, tek AV kapak, PA	Kompleks	Çift girişli tek ventrikül, PA	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
222	73.090	4301214	Pulmoner kapak yokluğu	Kompleks	Pulmoner kapak yokluğu tipinde TOF, küçük ASD, sol arkus aorta	Kompleks	3-10 P	<3 P	VACTERL	Klinik
223	-	4301206	Ağır Ebstein anomalisi ağır TY, PA	Kompleks	İntakt ventriküler septumlu PA, ASA, sekundum ASD	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
224	-	4301252	Ağır TY	Önemli	Ağır Ebstein anomalisi, fonksiyonel PA, PDA, ASD	Kompleks	3-10 P	3-97 P	-	
225	-	4333135	ÇÇRV, geniş VSD, aort hipoplazisi	Kompleks	Interrupted aortik ark tip B, geniş VSD, ASD	Kompleks	90-97 P	3-97 P	-	
226	-	4336209	BAT	Kompleks	BAT, sekundum ASD, PDA	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
227	-	4306394	Hipoplastik LV, hipoplastik sol kalp	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
228	-	4333226	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	<3 P	<3 P	-	
229	-	4248576	ÇÇRV, hipoplastik aorta, geniş VSD	Kompleks	Dekstrokardi, PA, geniş VSD, PDA, sekundum ASD	Kompleks	3-10 P	<3 P	-	
230	73.688	10323592	LV'de ekojenik odak	Hiperekojen odak	Dekstrokardi, PSSVC, 1. derece MY	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA, MD
231	74.317	4336531	Pulmoner arterde genişleme	Basit	Sekundum ASD, PSSVC, geniş PDA	Basit	3 P	<3 P	Trizomi 18	KA
232	-	4386622	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi, aort atrezisi	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
233	-	4356625	BAV, aort hipoplazisi, ağır sol kalp yetmezliği, endokardiyal fibroelastazis	Kompleks	Kritik AS, sekundum ASD	Önemli	10-50 P	<3 P	-	
234	-	4336538	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Ağır AoK, transvers arkus aorta hipoplazisi, interrupted aortik ark	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	
235	-	4401853	BAT, PS	Önemli	Transvers arkus aorta ve istmus hipoplazisi, malalignment VSD, PDA, sekundum ASD	Kompleks	3-10 P	<3 P	-	

AoK: Aort koarktasyonu, **AS:** Aort stenozu, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AV:** Atrioventriküler, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **BAV:** Biküspit aort kapağı, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **KA:** Kromozom analizi, **LV:** Sol ventrikül, **MD:** Mikrodizin, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **PSSVC:** Persistan sol süperior vena kava, **PY:** Pulmoner yetmezliği, **RV:** Sağ ventrikül, **SVC:** Süperior vena kava, **TOF:** Fallot tetralojisi, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Doğum VA Persentili	Güncel VA Persentili	Genetik Tanı	Yöntemi
236	-	4354046	Trunkus arteriyozus	Kompleks	Trunkus arteriyozus	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
237	-	4354227	Trunkus arteriyozus tip1	Kompleks	Trunkus arteriyozus tip 1	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
238	-	10230164	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
239	-	4421739	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi, restriktif VSD	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
240	-	4384172	Dengesiz AVSD, fonksiyonel tek ventrikül, tek AV kapak	Kompleks	TAPVD, dengesiz AVSD, ÇÇRV, PA, vertikal PDA, ASD	Kompleks	10-50 P	>97 P	-	
241	-	4384333	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi restriktif VSD, PS	Kompleks	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi, BAT, ASD, transvers arkusta ağır hipolazi	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
242	76.508	4441995	VSD, PA, MAPCA'larla dolan pulmoner arter yatağı	Kompleks	Trunkus arteriyozus, geniş VSD, ASD	Kompleks	<3 P	<3 P	ACFS	Klinik
243	-	4447082	Triküspit atrezisi RV'de hipoplazi küçük restriktif VSD, pulmoner arter ve dallarında hipoplazi	Kompleks	Triküspit atrezisi	Kompleks	10-50 P	<3 P	-	
244	-	4445192	Trunkus arteriyozus, PA, VSD	Kompleks	VSD, PA, MAPCA, PFO	Kompleks	10-50 P	<3 P	-	KA
245	-	4458095	Mitral atrezi, hipoplastik LV, ÇÇRV, VSD, pulmoner arter ve dallarında hipoplazi	Kompleks	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	
246	-	4485776	BAT	Kompleks	BAT, VSD, biküspit pulmoner kapak	Kompleks	10-50 P	3-97 P	-	KA
247	-	4507772	Tam AVSD, tek AV kapak	Kompleks	Sekundum ASD, ASA, geniş inlet VSD, triküspit kapak prolapsusu, orta-ağır TY, geniş PDA, hafif istmus hipoplazisi	Önemli	50-90 P	<3 P	-	
248	-	4257258	Hipoplastik sol kalp sendromu	Kompleks	Hipoplastik sol kalp, ASD	Kompleks	50-90 P	3-97 P	-	

ACFS: Akro-kardiyo-fasiyal sendrom, **ASA:** Atriyal septal anevrizma, **ASD:** Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atrioventriküler septal defekt, **AV:** Atrioventriküler, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **KA:** Kromozom analizi, **LV:** Sol ventrikül, **MAPCA:** Majör aortopulmoner kollateraller, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **PFO:** Patent foramen ovale, **PS:** Pulmoner stenoz, **RV:** Sağ ventrikül, **TAPVD:** Total anormal pulmoner venöz dönüş, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

EK-2: Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Genetik Dosya No	Hastane Dosya No	Prenatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Prenatal Kategori	Postnatal Kardiyak Görüntüleme Bulguları	Postnatal Kategori	Terminasyon	Otopsi	Genetik Tanı	Yöntemi
249	-	4257283	Hipoplastik sol kalp, triküspit hipoplazisi	Kompleks	-		+	-	-	
250	-	10068800	Fonksiyonel tek ventrikül, RV hipoplazisi, PA, PS	Kompleks	-		+	-	-	
251	-	4299012	Triküspit atrezisi, RV hipoplazisi	Kompleks	-		+	-	-	
252	-	4299091	PA, ağır TY	Kompleks	-		+	-	-	
253	72.537	4288064	Tam AVSD	Kompleks	-		+	-	Trizomi 21	KA
254	72.569	4287949	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	-		+	-	-	KA, FISH
255	-	4265163	ÇÇRV, AVSD, tek AV kapak	Kompleks	-		+	-	-	
256	72.213	3475661	ÇÇRV	Kompleks	ÇÇRV, musküler VSD	Kompleks	+	+	-	KA, FISH
257	-	4272164	Fonksiyonel tek ventrikül PA, ağır PS	Kompleks	Tek ventrikül, tek AV kapak	Kompleks	+	+	-	
258	75.079	1037161	Tam AVSD, fonksiyonel tek ventrikül	Kompleks	Normal	N/NV	+	+	-	KA
259	76.424	4439602	ÇÇRV tipinde TOF	Önemli	ÇÇRV, membranöz VSD, ince PDA	Kompleks	+	+	-	
260	76.982	10209533	Displastik triküspit kapak, ağır Ebstein anomalisi, orta-ağır TY, pulmoner arterde genişleme	Kompleks	Ebstein anomalisi	Kompleks	+	+	-	KA
261	73.417	4318320	BAT, tek atriyum	Kompleks	BAT, sekundum ASD	Kompleks	+	+	-	KA, FISH
262	77.862	10331955	Triküspit kapak ve sağ kalp hipoplazisi, pulmoner hipoplazi, küçük VSD	Kompleks	Hipoplastik sağ kalp, apikal VSD, triküspit ve pulmoner kapak hipoplazisi	Kompleks	+	+	-	KA
263	78.838	10292395	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi	Kompleks	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	+	+	-	KA
264	-	4381090	BAV, eser AY, AS	Basit	-	-	İU eksitus	-	-	
265	-	2402307	Çıkan aortada hafif genişleme	Basit	-	-	İU eksitus	-	-	
266	-	3814025	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	-	-	İU eksitus	-	-	
267	52.307	3387420	Kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, hidrops fetalis, RV'de trombus	Diğer	Kardiyomegali	Diğer	İU eksitus	+	-	KA
268	74.639	10115893	Geniş ASD	Basit	Geniş sekundum ASD	Basit	İU eksitus	+	-	

AS: Aort stenozu, ASD: Atriyal septal defekt, AVSD: Atrioventriküler septal defekt, AV: Atrioventriküler, AY: Aort yetmezliği, BAT: Büyük arter transpozisyonu, BAV: Biküspit aort kapağı, ÇÇRV: Çift çıkışlı sağ ventrikül, FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon, İU: İntrauterin, KA: Kromozom analizi, LV: Sol ventrikül, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriyozus, PFO: Patent foramen ovale, PS: Pulmoner stenoz, RV: Sağ ventrikül, TOF: Fallot tetralojisi, TY: Triküspit yetmezliği, VSD: Ventriküler septal defekt

EK-3: Otopsi Yapılan Hastaların Dökümü

Hasta No	Grup	Cinsiyet	Fetal Ekokardiyografi	Otopsideki Kardiyak Bulgular	Kardiyak Kategori	Gestasyonel Hafta
256	Terminasyon	Kız	ÇÇRV	ÇÇRV, musküler VSD	Kompleks	21
257	Terminasyon	Erkek	Fonksiyonel tek ventrikül, PA	Tek ventrikül, tek AV kapak	Kompleks	20
258	Terminasyon	Erkek	Komplet AVSD, fonksiyonel tek ventrikül	Normal kardiyak anatomi	N/NV	15
259	Terminasyon	Erkek	ÇÇRV tipinde TOF	ÇÇRV, membranöz VSD, ince PDA	Kompleks	23
260	Terminasyon	Erkek	Displastik triküspit kapak, ağır Ebstein anomalisi, orta-ağır TY, pulmoner arterde genişleme	Ebstein anomalisi	Kompleks	25
261	Terminasyon	Erkek	BAT, tek atriyum	BAT, sekundum ASD	Kompleks	22
262	Terminasyon	Erkek	Triküspit kapak ve sağ kalp hipoplazisi, pulmoner hipoplazi küçük VSD	Hipoplastik sağ kalp, apikal VSD, triküspit ve pulmoner kapak hipoplazisi	Kompleks	22
263	Terminasyon	Kız	Hipoplastik sol kalp, mitral atrezi	Hipoplastik sol kalp	Kompleks	20
267	İU eksitus	Erkek	Kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, RV'de trombüs	Kardiyomegali	Diğer	22
268	İU eksitus	Erkek	Geniş sekundum ASD	Geniş sekundum ASD	Basit	28
200	Postnatal otopsi	Erkek	VSD	İzole RA dilatasyonu, RV hipertrofisi, mitral ve triküspit kapaklar displastik	Basit	37
219	Postnatal otopsi	Erkek	Triküspit kapak ve RV hipoplazisi	Dekstrokardi, PA, AVSD, sağ atriyal izomerizm, sağ arkus aorta, ince PDA ve pulmoner arter	Kompleks	38

ASD: Atriyal septal defekt, **AVSD:** Atrioventriküler septal defekt, **AV:** Atrioventriküler, **BAT:** Büyük arter transpozisyonu, **ÇÇRV:** Çift çıkışlı sağ ventrikül, **N/NV:** Normal ya da Normalin varyantı, **İU:** İntrauterin, **PA:** Pulmoner atrezi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **RV:** Sağ ventrikül **TOF:** Fallot tetralojisi, **TY:** Triküspit yetmezliği, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Ek-3: Otopsi Yapılan Hastaların Dökümü (devamı)

Hasta No	Vücut Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi	Ekstrakardiyak Bulgular	Dismorfik Bulgular	Genetik Analiz
256	303,15 gr (N:370±60)	25 cm (N:26±2,1)	17 cm	Yok	Yok	KA: 46 XX FISH: Normal
257	247,06 gr (N:313±139)	22 cm (N:18±2)	16 cm	Ağır pulmoner hipoplazi	Yok	Yok
258	102,29 gr (N:75±22)	16 cm (N:15,4±1,4)	11 cm	Kistik higroma, non immün hidrops fetalis	Düşük kulaklar, nukal kalınlık, hafif retrognati	KA: 46 XY
259	719,33 gr (N:510±77)	32 cm (N:28,7±3,3)	22 cm	Tek umbilikal arter ve ven	Yok	Yok
260	741,27 gr (N:581±178)	34 cm (N:31,1±6,5)	24 cm	Adrenomegali	Yok	KA: 46 XY
261	582,6 gr (N:398±117)	32 cm (N:27,4±2,5)	21 cm	Korpus kallozum agenezisi	Mikroretrognati, bilateral ellerde fleksiyon kontraktürü ve sağda belirgin kamptodaktili, sol el 2. parmak 3. parmaktan ayrık ve hiperekstansiyonda	KA: 46 XY FISH: Normal
262	526,53 gr (N:438±74)	29 cm (N:27,5±2,1)	21 cm	Yok	Yok	KA: 46 XY
263	304,25 gr (N:313±139)	25 cm (N:24,9±2,3)	18 cm	Her iki akciğer üç loblu, at nalı böbrek, korpus kallozum agenezisi	Bilateral düşük yerleşimli kulaklar	KA: 46 XX
267	471,31 gr (N:398±117)	29 cm (N:27,4±2,5)	19 cm	Non immün hidrops fetalis	Yok	KA: 46 XY
268	611,82 gr (N:824±247)	30 cm (N:34,9±5,6)	22 cm	Non immün hidrops fetalis	Yok	Yok
200	3914 gr (N:2462±821)	46 cm (N:44,5±7)	35 cm	Konjenital diyafragma hernisi (Bochdalek tipi), pulmoner hipoplazi	Yok	MD: 5q21.2q21.3 duplikasyonu
219	2400 gr (N:2634±534)	48 cm (N:46,6±5,1)	31 cm	Aspleni, sağ ve sol akciğer üç loblu, sağ inmemiş testis	Yok	KA: 46 XY

FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon, KA: Kromozom analizi, MD: Mikrodizin, N: Normal aralık