

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİKÜSPİD AORT KAPAĞI VEYA DİĞER SOL TARAF
KARDİYOASKÜLER ANOMALİSİ OLAN HASTA AİLELERİNDE
KARDİYOASKÜLER ANOMALİ SIKLIĞI VE
EKOKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fikri DEMİR

**ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ercan TUTAR**

**ANKARA
2011**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİKÜSPİD AORT KAPAĞI VEYA DİĞER SOL TARAF
KARDİYOVASKÜLER ANOMALİSİ OLAN HASTA AİLELERİNDE
KARDİYOVASKÜLER ANOMALİ SIKLIĞI VE
EKOKARDİYOGRAFIK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fikri DEMİR

**ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

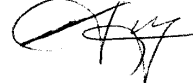
**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ercan TUTAR**

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi tarafından 09B3330009
proje numarası ile desteklenmiştir**

**ANKARA
2011**


Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan
“Biküspid Aort Kapağı veya Diğer Sol Taraf Kardiyovasküler Anomalisi Olan Hasta Ailelerinde
Kardiyovasküler Anomali Sıklığı ve Ekokardiyografik Özelliklerin Değerlendirilmesi”
başlıklı
Uzm. Dr. Fikri Demir’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2011



Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Ercan TUTAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı



Doç. Dr. Tayfun UÇAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Keyifle çalıştığım ve içinde bulunmaktan mutlu olduğum, kliniğimde geçirdiğim üç yıl göz açıp kapayıncaya kadar geçti. Güzel anılarla ayrılıyorum. Eğitimime büyük katkıları olan, bize hocadan çok bir abla gibi davranan, hem bizim hem kliniğin sorunlarını çözmek için gecesini gündüzüne katan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Semra Atalay ile maddi ve manevi hep yanımızda olan, değerli bilgilerini bize aktaran, bu tezin ortaya çıkmasını sağlayan değerli abim, hocam Sayın Prof. Dr. Ercan Tutar'a teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimime katkıları olan ve benden desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nin değerli öğretim görevlilerine ve Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nden Sayın Prof. Dr. Adnan Uysalel, Prof. Dr. Atilla Aral ve Doç. Dr. Zeynep Eyileten'e de sonsuz teşekkür ederim. Heriki klinikte çalışan değerli mesai arkadaşlarım doktor, hemşire ve yardımcı personele teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca birlikte gülüp, birlikte üzüldüğümüz sevgili arkadaşlarım Dr. Cem Karadeniz, sekreter Nezahat Eroğlu ve sağlık memuru Ertan Koçak' a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Ankara Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Proje Ofisi' ne, çalışmaya katılan tüm ailelere ve birçok işi arasında hasta ve yakınlarının kayıtlarını yapan Bayram Özkan ve Kadriye Maden'e de müteşekkirim.

Her zamanki destekçilerim annem, babam, kardeşlerim ve kayınvalideme teşekkürlerimi sunarım.

Ve son olarak, sevgili eşim ve canım yavrularıma hep yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Tüm değerli hocalarıma, mesai arkadaşlarıma, aileme ve hastalarımıza sağlıklı ve mutlu bir yaşam diliyor, saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Fikri DEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Kabul ve Onay	i
Önsöz.....	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vi
Tablolar Dizini.....	vii
Şekiller Dizini.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Biküspid Aort Kapağı ve Aort Kapak Darlığı.....	4
2.1.1. Aort Kapağının Embriyolojisi ve Patogenez.....	4
2.1.2. Aort Kapağının Anatomi ve Morfolojisi.....	5
2.1.3. Aort Kapak Hastalıklarında Genetik.....	6
2.1.4. Klinik Bulgular	7
2.1.5. Aort Kapak Darlığı Tanısı	8
2.1.5.1. Telekardiyografi.....	8
2.1.5.2. Elektrokardiyogram.....	8
2.1.5.3. Ekokardiyografi	8
2.1.5.4. Egzersiz Testi.....	9
2.1.5.5. Kalp Kateterizasyonu	9
2.1.5.6. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
2.1.6. Aort Kapak Darlığı Tedavisi	10
2.1.6.1. Balon Valvuloplasti.....	10
2.1.6.2. Cerrahi Tedavi	11
2.1.7. Aort Kapak Darlığına Eşlik Eden Anomaliler.....	11
2.1.7.1. Çıkan Aort Genişlemesi	12
2.1.8. Aort Kapak Hastalığında Doğal Seyir ve Komplikasyonlar ..	14

2.2. Aort Koarktasyonu.....	15
2.2.1. Prevalans ve Etiyoloji.....	15
2.2.2. Embriyoloji.....	16
2.2.3. Histoloji.....	16
2.2.4. Patofizyoloji.....	17
2.2.5. Eşlik Eden Anomaliler	17
2.2.6. Klinik Bulgular	18
2.2.7. Aort Koarktasyonu Tanısı	19
2.2.7.1. Telekardiyografi.....	19
2.2.7.2. Elektrokardiyogram.....	19
2.2.7.3. Ekokardiyografi	19
2.2.7.4. MR Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi	19
2.2.7.5. Kalp Kateterizasyonu	20
2.2.8. Aort Koarktasyonu Tedavisi.....	20
2.2.8.1. Cerrahi Tedavi	21
2.2.8.2. Perkütan Balon Anjiyoplasti.....	21
2.2.8.3. Endovasküler Stent Tedavisi	23
2.2.9. Doğal Seyir ve Prognoz.....	23
2.3. Kesintili Aort Arkı.....	24
2.3.1. Eşlik Eden Anomaliler	25
2.3.2. Klinik Bulgular	25
2.3.3. Tanı	25
2.3.4. Tedavi.....	26
2.4. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu	26
2.4.1. Patogenez.....	26
2.4.2. Eşlik Eden Anomaliler ve Genetik.....	27
2.4.3. Patofizyoloji.....	27
2.4.4. Klinik bulgular	27
2.4.5. Tanı	28
2.4.6. Tedavi.....	28
2.4.7. Doğal Seyir	29

2.5. Shone Kompleksi	29
2.5.1. Patogenez ve Genetik	29
2.5.2. Klinik Bulgular	29
2.5.3. Tanı	30
2.5.4. Tedavi	30
2.6. Sol Taraf Kardiyovasküler Anomalilerde Genetik ve Patogenez	30
2.6.1. Sol Taraf Kardiyovasküler Anomaliler ve Notch1 Geni.....	32
2.6.1.1. Notch'un Kapak Gelişimindeki Rolü	33
2.6.1.2. Notch Hedef Genleri	33
2.6.2. Vasküler Endotelial Growth Faktör A (VEGFA) Geni.....	34
2.6.3. ERBB4 Geni	34
2.7. Kardiyovasküler Anomalilerde Ekokardiyografik Tarama	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hastalar ve Yakınları	36
3.2. Ekokardiyografik İnceleme.....	36
3.2.1. Aort Kapağı ve Aortun Değerlendirilmesi	36
3.2.2. Aort Kapak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	38
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi.....	39
3.4. İstatiksel Analiz	39
3.5. DNA İzolasyonu.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Bulguların Özeti	50
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	61
ÖZET	63
SUMMARY.....	65
KAYNAKLAR.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC/AHA	:	Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
AD	:	Aort Darlığı
AK	:	Aort Koarktasyonu
AKD	:	Aort Kapak Darlığı
ASD	:	Atrial Septal Defekt
AY	:	Aort Yetersizliği
BAK	:	Biküspid Aort Kapağı
ÇAG	:	Çıkan Aort Genişlemesi
DKH	:	Doğuştan Kalp Hastalığı
EKG	:	Elektrokardiyografi
EMT	:	Endoteliyalden-Mezenşimale Transformasyon
HSKS	:	Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
KAA	:	Kesintili Aort Arkı
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSY	:	Notch Sinyal Yolağı
OD	:	Otozomal Dominant
PDA	:	Patent Duktus Arteriosus
PGE₁	:	Prostaglandin E ₁
S-N	:	Sağ Koroner-Non Koroner
S-S	:	Sağ Koroner-Sol Koroner
STKA	:	Sol Taraf Kardiyovasküler Anomali
TGF	:	Transforming Growth Faktör
VEGFA	:	Vasküler Endoteliyal Growth Faktör A
VSD	:	Ventriküler Septal Defekt

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 3.1.	Ekokardiyografik inceleme protokolü.....	37
Tablo 4.1.	Çalışmaya katılan ve katılmayan hasta yakınlarının dağılımı.....	40
Tablo 4.2.	Çalışmaya katılan bireylerin yaş ve cinsiyet özellikleri.....	40
Tablo 4.3.	Hastaların tanı grubuna göre hasta yakınlarının özellikleri.....	41
Tablo 4.4.	Doğuştan kalp hastalığı ve kardiyomiyopatisi olan bireyler.....	42
Tablo 4.5.	Çalışmaya alınan hastaların ve kardeşlerinin özellikleri.....	42
Tablo 4.6.	Hastalar ve kardeşlerinin ekokardiyografik ölçümleri.....	43
Tablo 4.7.	İzole biküspid kapaklı hastalar ve kardeşlerinin Z skorları.....	44
Tablo 4.8.	Sol taraf kardiyovasküler anomalili hastalar ve kardeşlerin Z skorları.....	44
Tablo 4.9.	Probandların ekokardiyografik ölçüm Z skorları	45
Tablo 4.10.	Hastaların ekokardiyografik bulguları	46
Tablo 4.11.	Çıkan aort genişlemesi olan ve olmayan biküspid aort kapaklı hastalar	48
Tablo 4.12.	Biküspid kapaklı hastaların kapak tipine göre özellikleri.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Normal ve biküspid aort kapağı.....	4
Şekil 2.2.	Normal aort kapağı ve biküspid aort kapağı morfolojik tipleri.....	6
Şekil 2.3.	Biküspid aort kapağının sistolde görünüşü	9
Şekil 2.4.	Aort koarktasyonu cerrahisinde kullanılan teknikler	22
Şekil 2.5.	Notch Sinyal Yolağı.....	33
Şekil 3.1.	Aort kapağı morfolojik tipleri.....	38
Şekil 4.1.	Hastalık gruplarına göre sıklıkla saptanan bulgular.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biküspid aort kapağı (BAK), aort kapak darlığı (AKD), aort koarktasyonu (AK), kesintili aort arkı (KAA), Shone kompleksi ve hipoplastik sol kalp sendromu (HSKS) başlıca sol taraf kardiyovasküler anomali (STKA)'lerdir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna neden olan bu anomalilere, özellikle BAK'ye çıkan aort genişlemesi (ÇAG) sıklıkla eşlik edebilmektedir [1-3].

Biküspid aort kapağı, aort kapağının üç yaprakçık yerine iki yaprakçıklı olduğu anomalidir ve doğuştan kalp hastalıklarının en sık görülenidir. Prevelansı farklı çalışmalarda %0.5 ile 1 arasında bildirilmiştir [4-6]. Çoğu asemptomatik olmakla birlikte, aort darlığı (AD) ve aort yetersizliği (AY)'ne neden olabilir. Çocuk ve erişkinlerde AD'nin en sık sebebi BAK'dir. Çıkan aort genişlemesi, BAK'li olguların yarısından fazlasına eşlik etmektedir. Aort darlığı veya yetersizliği olan kapakta enfektif endokardit gelişebilmesi ve aortun ileri derecede genişlemesi nedeniyle disseksiyon, rüptür ve ani ölüme yol açabilmesi, BAK tanısının komplikasyon gelişmeden konulmasını gerektirmektedir [5, 7, 8].

Sol taraf kardiyovasküler anomalilerin aynı hastada birlikte bulunabildiği; bu hastaların yakınlarında benzer hastalıkların sıklığının arttığı gözlenmiş ve bu gözlemleri desteklemek üzere birçok çalışma yapılmıştır. Aort koarktasyonu olan hastaların % 50-80'ine, KAA'sı olanların %36'sına BAK eşlik etmektedir [9-13]. Hipoplastik sol kalp sendromu olan bebeklerin yakınları tarandığında, bireylerin % 10'unda daha önce tanı almamış BAK saptanmıştır. Sol taraf kardiyovasküler anomalili hasta yakınlarında BAK, AKD, AK, HSKS sıklığı genel populasyondan fazla bulunmuştur [2, 14]. Ciddi AKD gibi, sol kalpten geçen kan akımını belirgin olarak azaltan durumlarda, sol ventrikül hipoplazisi gözlenmiş ve HSKS'nin aort kapak hastalığı yelpazesinin en ağır şekli olabileceği ileri sürülmüştür [15, 16]. Birçok doğuştan kalp hastalığı (DKH) için, bir sonraki çocukta kalp anomalisi görülme riski %3-5 iken, HSKS'li çocuğu olan ailelerin sonraki çocuklarında herhangi bir DKH görülme olasılığı %15-20' dir [17]. Biküspid aort kapaklı hasta

yakınlarında yapılan bir çalışmada, bu hastaların kapak patolojisi olmayan yakınlarında da ÇAG sıklığının arttığı görülmüştür [8].

Bütün bu gözlemler BAK ve diğer STKA'ların, diğer pek çok DKH gibi multifaktöryel kalıtılmayıp, düşük penetranslı otozomal dominant (OD) geçiş gösterdiğini düşündürmüştür. İlk olarak Garg ve ark. [18], 2005 yılında, OD kalıtım paterni olan ve erken yaşta aort kapağı kalsifikasyonu gözlenen BAK'li ailelerde yaptığı çalışmada, ailesel BAK ve kalsifik aort kapağına yol açan, kromozom 9q34'te lokalize Notch1 geni mutasyonu saptamışlardır. Sonraki çalışmalarda, sporadik BAK'li hastalarda da bu gen mutasyonları bulunmuş ve ÇAG eşlik eden BAK'li hastalarda, aort patolojisi olmayan BAK'li hastalarda bulunmayan Notch1 geni mutasyonları saptanmıştır [19, 20]. Notch1 geni, Notch sinyal yolağı (NSY)'ni aktive eden bir transmembran proteini kodlar. Notch sinyal yolağının, embriyogenez sırasında kardiyomiyosit farklılaşması, kalp kapağı ve çıkış yolu oluşumu başta olmak üzere pek çok fonksiyonu vardır. Dolayısıyla Notch1 geni veya kardiyak gelişimde etkisi olan diğer mediatörlerle (transforming growth faktör (TGF) vb.) ilişkili genlerdeki mutasyonların, sol kalpten geçen kan akımını azaltıp aort kapak hastalığı yelpazesindeki pek çok bozukluğa yol açmaları olasıdır [21]. Notch1 geni mutasyonlarının BAK dışı STKA'larda da saptanması, bu hastalıkların aynı genetik patolojinin farklı fenotipik görünüşleri olduğu düşüncesini güçlendirmiştir [22]. Sonraki yıllarda, 38 BAK'li hasta ailesinde yapılan bir çalışmada, 5, 13 ve 18. kromozomlarda da kapak patolojisine yol açabilecek yeni lokuslar saptanmıştır [23]. Benzer şekilde BAK ve HSKS'nin her ikisi ile de ilişkili olan ancak daha önce bildirilmeyen başka kromozom lokusları da bulunmuştur [24]. Zhao ve ark. [25], vasküler endotelial growth faktör A (VEGFA) geni mutasyonunun da STKA'larla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, OD geçişli BAK'li pek çok bireyi olan bir ailede hiçbir Notch1 mutasyonu saptanamamıştır [26]. Bütün bu çalışmalar, STKA'lara neden olabilecek daha başka genlerin de bulunabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmanın amaçları:

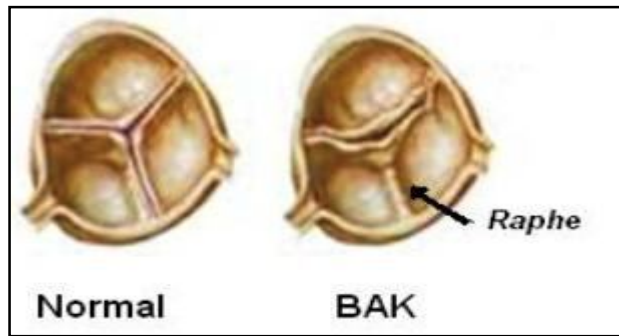
1. Biküspid aort kapağı ve diğer STKA'lı hasta yakınlarında, STKA sıklığını ve diğer anomalilerle birlikteliğini değerlendirmek
2. Sol taraf kardiyovasküler anomali saptanan ailelerde, anomalilerin ülkemizde sık olan akraba evlilikleri ile ilişkisini irdelemek
3. En sık DKH olan, asemptomatik seyredebileceği gibi, ciddi morbidite ve mortaliteye de yol açabilen BAK'lı hasta populasyonunun ekokardiyografik özelliklerini değerlendirmek
4. Biküspid aort kapaklı hastaların ekokardiyografik özelliklerini diğer STKA'lı hastaların özellikleri ile karşılaştırmak
5. Biküspid aort kapağı ve diğer STKA'lı hastaların, değerlendirmesi normal sınırlarda olan kardeşlerinin ekokardiyografik ölçümlerinin, olması beklenen değerlerden ne kadar saptığını ve patolojik sınırlara yakınlığını araştırmak
6. Ekokardiyografik tarama sırasında patoloji saptanan bireyler için koruyucu önlemler alınmasını sağlamak
7. Günümüze kadar bildirilenler dışında, STKA'lara yol açması muhtemel diğer aday genler açısından araştırma yapmak üzere DNA bankası oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Başlıca sol taraf kardiyovasküler anomaliler, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna neden olan BAK, AKD, AK, KAA, Shone kompleksi ve HSKS'dir. Çıkan aort genişlemesi de bu anomalilere sıklıkla eşlik eder [1, 2]. Tüm DKH'lerin %15-20'sini STKA'lar oluştururlar. En sık gözlenen STKA olan BAK'nin sıklığı %1'i bulunmaktadır [5, 6]. Birden fazla STKA'nın aynı hastada birlikte bulunması nadir değildir. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülürler. Başta Turner sendromu olmak üzere genetik bozukluklarla birliktelik gösterebilirler. [7, 27].

2.1. Biküspid Aort Kapağı ve Aort Kapak Darlığı

Biküspid aort kapağı, embriyolojik gelişim sırasında, üç yaprakçığından ikisinin yapışıklığı nedeniyle, aort kapağının üç yerine iki yaprakçıklı olduğu anomalidir (Şekil 2.1). Çocuk ve erişkinlerde aort kapak darlığının en sık sebebi BAK'dir [5, 18]. İlk olarak 1844 yılında, Paget BAK anomalisine dikkat çekmiş, 1858'de Peacock BAK'nin AD ve AY'ye neden olduğunu bildirmiştir [28]. Biküspid aort kapağı, erkeklerde daha sık görülür (Erkek/kız oranı: 3.5/1) [4]. Aort darlığı ve yetersizliğine neden olabilmekle birlikte çoğunlukla asemptomatiktir. Aort kapak darlığı üç yaprakçıklı kapaklarda da görülebilir. Nadir görülen uniküspid aort kapağı, çok ciddi AD nedenidir [5, 18].



Şekil 2.1. Normal ve biküspid aort kapağı [18]

2.1.1. Aort Kapağının Embriyolojisi ve Patogenez: Aortopulmoner septum, bulbus cordis ve trunkus arteriosusu, aort ve pulmoner damarları oluşturmak üzere ayırırken,

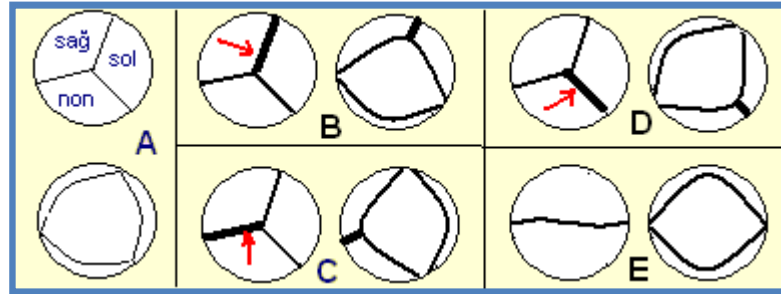
subendokardiyal dokuda beliren üç çıkıntıdan aort kapağı meydana gelir. Bu çıkıntıların kavitasyonu ile yaprakçıklar ve sinüs Valsalva oluşur. Kapak etrafında yaprakçıkların yapıştığı fibroz halka vardır [7].

Biküspid aort kapağının oluşum mekanizması açık değildir. İki yaprakçığın yapışması ile oluşan basit bir anomaliden çok karmaşık gelişimsel süreçler sonucunda oluşan bir hastalık olarak düşünülmektedir. Nöral krest hücrelerinin anormal davranışına bağlayanlar olmuş ve BAK'nin nöral krestten köken alan diğer anomaliler (aort arkı anomalileri vb.) ile birliktelik göstermesini de destekleyici bulgu olarak ileri sürmüşlerdir. Embriyogenez sırasında kardiyomyosit farklılaşması, kalp kapağı ve çıkış yolu oluşumu başta olmak üzere pek çok fonksiyonu olan NSY'nin işleyişini bozan Notch1 gen mutasyonu BAK'li hastalarda saptanmıştır. Endokardiyal yastıklar kapakların öncülleridir. Endokardiyal yastık mezenşimal hücrelerinin, kapak hücrelerine dönüşmesinde fibrillin1 ve fibulin mikrofibriler proteinleri etkindir. Valvulogenez sırasında hücre farklılaşması ve yaprakçıkların oluşumunda görev alan bu proteinlerdeki moleküler bozukluğu sorumlu tutanlar olmuştur. Bazı araştırmacılar ise endotel nitrik oksit sentaz eksikliğinin, valvulogenez için önemli olan hücre içi sinyal iletimini bozarak BAK'ye neden olduğunu vurgulamışlardır [21, 29-31].

Aort kapak darlığı, yaprakçıklarda kalınlaşma ve sertleşmeden dolayı kapak orifisinin küçülmesinden kaynaklanır. Yarık şeklinde olan ve anüler halkaya uzanan bir açıklığı olan uniküspid aort kapağı; üç yaprakçıkta da yapışıklık olup, yalnız küçük santral açıklığı olan aort kapağı ve herhangi bir yapışıklığı olmadığı halde, miksoid displazi veya anüler hipoplaziye bağlı darlık oluşan aort kapağı, BAK dışındaki AKD nedenleridir. Biküspid aort kapağı ve AKD olan kapakların zamanla fibrozis ve kalsifikasyonu AD'yi ağırlaştırır, ancak çocuklarda kalsifikasyon nadirdir [7].

2.1.2. Aort Kapağının Anatomi ve Morfolojisi: Aort kapağı yarım ay şeklinde ve eşit boyutta üç yaprakçıktan meydana gelir. Bu yaprakçıklar, sağ koroner yaprakçık, sol koroner yaprakçık ve nonkoroner (posterior) yaprakçık olarak adlandırılırlar. Nadiren yaprakçıklar eşit büyüklükte olmayabilir [7].

Biküspid aort kapağı, üç aort kapak yaprakçığından ikisinin yapışıklığı ile ortaya çıkar. Morfolojik çeşitlilik gösterir. Yapışıklık hattında fibroz bir yapı olan raphe sıklıkla bulunur. Sonuçta ortaya çıkan BAK'nin iki yaprakçığı eşit veya farklı büyüklüklerde; kapak açılımı santral veya ekzantrik olabilir. Yaprakçıkları asimetrik olan kapaklarda daha hızlı kalsifikasyon ve darlık gelişir. En sık olarak sağ ve sol koroner yaprakçık (S-S) yapışıklığı, daha sonra sağ ve nonkoroner yaprakçık (S-N) yapışıklığı görülür. Sol koroner ve nonkoroner yaprakçık yapışıklığı oldukça nadirdir. Seyrek bir BAK tipi de raphe olmaksızın, simetrik açılımı olan anomalidir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Normal aort kapağı ve biküspid aort kapağı morfolojik tipleri. A. Normal aort kapağı, B. S-S yapışıklığı olan, C. S-N yapışıklığı olan, D. Sol-nonkoroner yapışıklığı olan, E. Raphesiz biküspid kapak. Raphe ok ile gösterilmiştir

Biküspid aort kapağı morfolojik tipleri ile klinik bulgular arasında ilişki vardır. S-S yapışıklığı olan çocuklarda kapak disfonksiyonu daha az görülürken, S-N yapışıklığı olanlarda AD ve AY sıklıkla görülür. Raphesiz, simetrik açılımlı BAK'si olan bireylerde de kapak disfonksiyonu seyrekir. Aort koarktasyonuna eşlik eden BAK olgularının büyük çoğunluğunun kapak morfolojisi S-S yapışıklığı şeklindedir [32, 33].

2.1.3. Aort Kapak Hastalıklarında Genetik: Bazı ailelerde, BAK'li hastaların yakınları arasında BAK sıklığının arttığı gözlenmiştir [6]. Cripe ve ark. [1], BAK'li hastaların akrabaları arasında BAK prevalansını %9.3 bulmuşlardır. BAK'li hasta yakınlarında ailevi yığılma nedeni ile Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) erişkin doğuştan kalp hastalığı rehberlerinde, bu hastaların birinci derece yakınlarına ekokardiyografik tarama önermektedir [34]. Otozomal dominant kalıtım paterni olan ve erken yaşta aort kapağı kalsifikasyonu gözlenen

BAK'li ailelerde yapılan bir çalışmada, ailesel BAK ve aort kapak kalsifikasyonuna yol açan, kromozom 9q34'te lokalize Notch1 geni mutasyonu saptanmıştır. Daha sonra bu mutasyon, sporadik BAK'li hastalarda, ÇAG eşlik eden BAK'li hastalarda ve BAK dışı STKA'larda da bulunmuştur. Notch sinyal yolağının, embriyogenez sırasında kardiyomiyosit farklılaşması, kalp kapağı ve çıkış yolu oluşumu başta olmak üzere pek çok fonksiyonu vardır [18-22]. BAK'li hasta ailelerinde yapılan diğer çalışmalarda, BAK'ye neden olan Notch1 dışında başka muhtemel lokuslar da bildirilmiştir [23, 24]. Otozomal dominant geçişli BAK'li pek çok bireyi olan bir ailede ise hiçbir Notch1 mutasyonu saptanamamıştır. Biküspid aort kapağının heterojen bir kalıtım paterni olduğu, bir kısmının düşük penetranslı OD geçiş gösterdiği düşünülmektedir [26].

2.1.4. Klinik Bulgular: İnfantil aort darlığı olguların yaklaşık %10'unda görülür ve 2/3'ünde ilk altı ayda taşipne, beslenememe, yetersiz tartı alımından oluşan kalp yetersizliği semptomları gelişir. En ağır form olan kritik AD'liler genellikle duktus arteriosus kapandığı ilk günlerde kalp yetersizliği ve şok tablosuna girerler. Doğuştan AKD'si olan hastaların çoğu çocukluk çağında asemptomatiktir. Büyüme ve gelişmeleri normaldir. Ancak darlık olmayan BAK'li olgularda, adolesan yaşlardan itibaren darlık gelişebileceğinden yakından izlenmelidirler. Semptomatik hastalarda çabuk yorulma, efor dispnesi, göğüs ağrısı ve senkop en sık yakınmalardır. Sol ventrikül sistolik basıncının ve iş yükünün artması, ventrikül hipertrofisi gelişmesi ile darlığa rağmen normal kalp debisi sağlanır. Ancak bu durum miyokard oksijen tüketimini artırdığı için, koroner kan akımı görece yetersiz olur. Sistolik ejeksiyon zamanının uzaması da koronerlerin diastolik doluş süresini kısaltır. Sonuçta özellikle egzersiz sırasında subendokardiyal iskemi ve enfarktüse yatkınlık artar. AD'si olan hastalarda semptomların klinik önemini değerlendirmek kolay değildir. Göğüs ağrısı ve senkop ciddi AD'ye işaret eder ve acil değerlendirme gerektirir, ancak ciddi AD'si olan hastaların %10'undan azı göğüs ağrısı veya senkop tarifler [5, 7, 35, 36].

Ciddi darlığı olmayan çocukların fizik muayenesinde vital bulgular ve kan basıncı normaldir. Çoğunda apekte veya mezokardiyak odakta ejeksiyon kliği ve sternum sağ üst kenarda haşin, kreşendo-dekreşendo karakterde sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Üfürümün şiddeti darlık şiddeti ile genellikle orantılıdır. Olguların 1/3'ünde

AY'ye bağlı diastolik üfürüm duyulur. Ciddi darlıklarda artmış apikal aktivite inspeksiyon ve/veya palpasyonla saptanabilir. İnfantil tipte AD'si olan bebeklerde kalp yetersizliği bulguları, hepatomegali ve ödem saptanabilir. Ejeksiyon kliği duyulmayabilir, ancak ejeksiyon üfürümü hastaların çoğunda duyulur. Kritik AD'si olan bebeklerde periferik dolaşım bozuktur ve siyanoz saptanabilir. Prekordiyum hiperaktif, nabızlar zayıftır. Gallop ritmi duyulabilir. Kardiyak debi azaldığı için sistolik üfürüm şiddeti azalır veya kaybolur. Ejeksiyon kliği duyulmaz [7, 35].

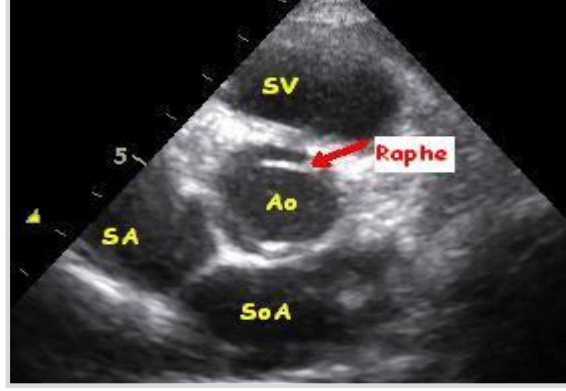
2.1.5. Aort Kapak Darlığı Tanısı: Aort darlığı veya yetersizliği olan kapakta enfektif endokardit gelişebilmesi ve aortun ileri derecede genişlemesi nedeniyle diseksiyon, rüptür ve ani ölüme yol açabilmesi, BAK tanısının komplikasyon gelişmeden konulmasını gerektirmektedir. Çoğu zaman AKD tanısı fizik muayene ve ekokardiyografi ile konur.

2.1.5.1. Telekardiyografi: Semptomatik süt çocuklarında kardiyomegali gözlenebilir. Büyük çocuklarda eşlik eden çıkan aort genişlemesi saptanabilir.

2.1.5.2. Elektrokardiyogram: Aort darlığı tanısında sınırlı yararı vardır. Ciddi darlığı olanlarda genellikle anormaldir, ancak nadiren tanı koydurucudur. Hafif AD olgularında genellikle normaldir. Sol ventrikül hipertrofisi bulguları, ters T dalgaları gözlenebilir. Hafif ve ciddi AD ayırımında da yardımcı değildir.

2.1.5.3. Ekokardiyografi: Aort kapak darlığı tanısı konulmasında çok önemlidir. İki boyutlu, M-mod ve renkli Doppler ekokardiyografi ile kapak morfolojisini (Şekil 2.3) ve hareketini, orifis alanını, darlığın şiddetini, eşlik ediyorsa AY ve ÇAG'yi ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür. Birçok BAK, yapışıklık hattında raphe olduğu için diastolde normalmiş gibi görünür. Kapak hareketi dikkatli incelenirse balık ağzı gibi açıldığı izlenir. Uzun eksen pozisyonunda darlık olan BAK'lerin sistolde kubbeleşme yaptığı görülür. Kritik aort darlığı olan bebeklerde endokardiyal fibroelastoz ve papiller kas enfarktüsü göstergesi olabilecek ekojenite artışları gözlenebilir. Bu bebeklerde pulmoner hipertansiyon nedeniyle sağ ventrikül de genellikle geniştir. Sol ventrikül ve aort arasındaki gradient, darlığın şiddetini gösterir. Bu gradient Bernoulli eşitliğine göre aort hızından hesaplanır. Ölçülen maksimum gradient genellikle kateterizasyon sırasında ölçülden yüksek çıkar.

Ortalama gradientin kateterizasyon gradienti ile daha uyumlu olduğunu bildiren çalışmalar vardır [7, 37, 38].



Şekil 2.3. Biküspid aort kapağının sistolde görünüşü.

Ao: aort, SA: sağ atrium, SoA: sol atrium, SV: sağ ventrikül

Maksimum sistolik gradient, aort hızından hesaplandığı ve kardiyak debiyi değiştiren durumlardan ve anesteziden etkilendiği için, aort orifis alanına göre AD şiddetinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünenler vardır. Orifis alanının normal değeri erişkinler için 3-4 cm², çocuklar için 2 cm²/m²dir. Ancak iki boyutlu ekokardiyografi ile orifis alanını çok iyi değerlendirmek güçtür [37, 39].

2.1.5.4. Egzersiz Testi: Düşük sensitivite ve %40'lara varan yalancı pozitiflik oranları nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. Özellikle girişim endikasyonu açısından sınırda olan olgularda doğru karar vermeye yardımcı olabilir. Efor sırasında ortaya çıkan ST segment depresyonu subendokardiyal iskeminin göstergesi olabilir. Aort darlığının şiddeti ile egzersiz kapasitesi, sistolik kan basıncı cevabı ve belirgin ST segment depresyonu arasında ilişki bulunmuştur [40, 41].

2.1.5.5. Kalp Kateterizasyonu: Değerlendirme açısından oldukça değerli bilgi vermesine rağmen, invazif bir yöntem olduğu için kalp kateterizasyonu ancak klinik ve ekokardiyografik bulgular arasında uyumsuzluk varsa, eşlik eden anomaliler ekokardiyografi ile tam olarak değerlendirilemezse ve balon valvuloplasti uygulanması muhtemel ise yapılır. Sol ventrikül, aort basınçları ve kapak seviyesindeki basınç farkı ölçülür. Sol ventrikül anjiyografisi, ventrikül kavitesi ve fonksiyonunu, aort anülüsünü, yaprakçıkların kalınlaşma ve hareketliliğini, koroner arterleri, çıkan aortu değerlendirmeye yardımcı olur.

2.1.5.6. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Kardiyak MRG ile kapak morfolojisi ve büyüklüğü, koroner arter çıkışları ve BAK'ye sıklıkla eşlik eden ÇAG değerlendirilebilir. Hız-kodlu MRG tekniği ile kapak seviyesindeki basınç farkı ve kapak alanını ölçmek mümkün olmuştur [42].

2.1.6. Aort Kapak Darlığı Tedavisi: Aort kapak darlığı şiddetinin periyodik izlemi, gerekli görülenlerde aktivite kısıtlaması ve enfektif endokarditin önlenmesi önemlidir. Kritik AD'lerde darlığa müdahale edilene kadar duktus arteriosusu açık tutmak için prostaglandin E₁ (PGE₁) verilebilir. Girişim için en doğru zamanı belirlemek gerekir. Ciddi doğuştan AD'si olan semptomatik çocuklarda, darlıkta rahatlama sağlanması, ani ölüm riskini ve basınç yükü altındaki miyokarda gözlenen interstisyel fibrozun ilerleme hızını azaltır [7].

2.1.6.1. Balon Valvuloplasti: Etkili ve güvenli bir tedavi olmasına rağmen, sonrasında sıklıkla AY geliştiği ve darlığın tekrar tedavi gerektiren düzeylere ilerlediği görülür. Uygun olan olgulara tekrar valvuloplasti önerilmektedir. Erişkinlerde doğuştan AD tedavisinde, balon valvuloplasti ve cerrahi valvulotomi kapak kalsifikasyonu nedeniyle genellikle başarısız olur ve yapay kapak replasmanı tercih edilir [7, 43].

ACC/AHA, aort kapak seviyesinde 70 mmHg ve üzerinde doruk sistolik basınç farkı saptanan asemptomatik olgulara, valvuloplasti gerekebileceğinden, kalp kateterizasyonu önermektedir. Kateterizasyon sırasında, kapak seviyesinde 60 mmHg'den fazla basınç farkı saptanırsa valvuloplasti endikasyonu vardır. Yarışmalı sporlara katılmak isteyenler için kateterizasyon endikasyonu kapak gradientinin ≥ 50 mmHg olması, balon valvuloplasti endikasyonu da kateter laboratuvarında 50 mmHg'den fazla gradient ölçülmesidir. Kardiyak debi bozulmuyorsa, 50 mmHg'nin altında basınç farkı saptanan asemptomatik çocuklara valvuloplasti yapılmamalıdır [44].

Kritik aort darlıklarında da balon valvuloplasti uygulanabilir. Bazı deneyimli merkezlerde, fetal kritik aort darlıklarında, 20-30. gestasyon haftaları arasında, intrauterin balon valvuloplasti yapılarak ileri akım sağlanmakta ve HSKS gelişimi önlenebilmektedir [45].

2.1.6.2. Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedavi alternatifleri arasında valvulotomi, kapak replasmanı ve Ross operasyonu vardır. Çocuklarda balon valvuloplasti genellikle cerrahi valvulotomiye tercih edilir. Valvuloplasti ile cerrahi valvulotominin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağkalım ve tekrar girişim gerektirme açısından fark bulunamazken; valvuloplasti grubunda kapak gradientinde düşüş ve hemodinamik önemi olan AY gelişme sıklığı diğer gruptan fazla saptanmıştır [46].

Balon valvuloplasti veya cerrahi valvulotomi sonrasında tekrarlayan darlıklarda yapay kapak replasmanı yapılır. Kapaktaki anomaliden kaynaklanan veya girişimlerin komplikasyonu olarak gelişen, önemli düzeyde AY'li olgularda kapak replasmanı öncelikle tercih edilir. Yapay kapak replasmanı, daha kalıcı bir çözümdür, ancak ömür boyu antikoagulasyon gerektirmesi ve büyümekte olan çocuğa kapağın zamanla küçük gelmesi önemli sorunlardır. Homogreft veya heterogreft kapaklar antikoagulasyon gerektirmezler, ancak onlar için de zamanla küçük gelme ve yapay kapak kadar uzun ömürlü olmama sorunları söz konusudur. Bazı merkezler, özellikle küçük çocuklarda, hastanın aort kapağı yerine pulmoner kapak taşınıp, pulmoner kapak yerine homogreft kondüitin kullanıldığı Ross operasyonunu tercih ederler. Yeni oluşturulan aort kapağının büyüme potansiyeli vardır, antikoagulasyon gerektirmez, ancak pulmoner homogreft disfonksiyonu siktir. Ayrıca zamanla, yeni oluşturulan aort kapağında da disfonksiyon gelişebilir. Çıkan aort genişlemesi sıklıkla ilerleyici olduğundan, kapak değişimi endikasyonu olan hastalara hafif düzeyde de olsa aort genişlemesi eşlik ediyorsa, kapak ile birlikte aortoplasti veya çıkan aort replasmanı yapılmasını da önerenler vardır [7, 47-49].

Kritik aort darlığı olan bebeklerde, uygun olgularda valvulotomi uygulanabilir, ancak kapak replasmanı bir cerrahi tedavi alternatifi değildir. Bu bebeklerde aort anülüsünün genişletilmesi ile birlikte Ross operasyonu uygulanabilir. Endokardiyal fibroelastozun rezeksiyonu sol ventrikül kavitesinin büyümesini sağlayabilir. Sol ventrikül kavitesi iki ventrikül onarımına izin vermeyecek kadar hipoplazik ise Norwood operasyonu veya kalp nakli de tedavi seçenekleri arasına girer [7, 50, 51].

2.1.7. Aort Kapak Darlığına Eşlik Eden Anomaliler: Çoğunlukla izole anomali olmakla birlikte, olguların %30'unda diğer anomaliler eşlik eder. Aort koarktasyonu olgularının yaklaşık yarısında BAK de saptanır. Kesintili aort arkı ile de birliktelik

gösterir. Proksimal koroner damarlanma ve sol ana koroner arterin kısalığına da sık rastlanır. Çıkan aort genişlemesi de sıklıkla BAK'li olgulara eşlik etmektedir [1, 12, 30].

Biküspid aort kapağının daha az sıklıkla birliktelik gösterdiği anomaliler; ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), patent duktus arteriosus (PDA), AK ve ÇAG dışındaki STKA'lar (KAA, HSKS vb.), biküspid pulmoner kapak ve Ebstein anomalisidir [1, 12].

2.1.7.1 Çıkan Aort Genişlemesi: Biküspid aort kapaklı olguların %35-80'inde, kapak disfonksiyonundan bağımsız olarak, ilerleyici çıkan aort genişlemesi görülür, ancak AY'nin ÇAG'yi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bir çalışmada, çıkan aortu normal olan hastaların %36'sında izlemde ÇAG gözlenmiş; başka bir çalışmada, 80 yaşındaki BAK'li hastaların %88'inde ÇAG olduğu saptanmıştır. Daha az sıklıkta görülmekle birlikte, izole sinüs Valsalva genişlemesi veya çıkan aort ve sinüs Valsalvanın birlikte genişlemesi de olasıdır. Çıkan aort genişlemesi anevrizmatik düzeylere varabilir. Koroner arter anomalileri, AK ve KAA'nın sıklıkla BAK ve ÇAG ile birliktelik göstermesi; yine BAK'li hastalarda brakiosefalik arter ve duktus divertikül anevrizmaları görülebilmesi, BAK ve bu vasküler anomalilerin aynı gelişimsel bozukluğun sonucu olduğunu düşündürmektedir [3, 7, 52-55].

Çıkan aort anevrizması, anüler genişlemeye sekonder AY, supralvuler stenoz, rüptür ve disseksiyona yol açabilen önemli bir patolojidir. Genç popülasyonda yapılan bir otopsi çalışmasında ani kardiyak ölümlerin %5.4'ünde aort disseksiyonu saptanmıştır [56]. Davies ve ark. [57]'in yaptığı bir çalışmada, BAK'li hastalarda çıkan aort genişleme hızının, üç yaprakçıklı aort kapağı ve aort anevrizması olan hastalara göre daha fazla olduğu ancak rüptür ve disseksiyon riskinin iki grup arasında benzer olduğu bulunmuştur. Ayrıca AD'nin rüptür riskini artırdığı gözlenmiştir.

Erişkinlerde hipertansiyon, sigara ve hiperkolesterolemi gibi nedenlere bağlı anevrizmalar daha sık iken, genç bireylerde anevrizmaların nedeni genellikle genetik bozukluklardır. Bunlar arasında, BAK ile ilişkili çıkan aort genişlemesi ve Marfan, Loeys-Dietz, Ehler-Danlos sendromları gibi TGF- β aktivitesi ile ilişkili bozukluklar

sayılabilir. Ailesel torasik aort anevrizmalarında da TGF- β ilişkili gen mutasyonu saptanmıştır. TGF- β ve Notch yolağının etkileştiğine dair bulgular vardır. Ayrıca ailesel aort anevrizması nedeniyle incelenen ve düz kas α -aktin proteini kodlayan ACTA2 geni mutasyonu saptanan 14 aileden, 4'ünde BAK'li bireylerin olduğu gözlenmiştir. Ailesel torasik aort anevrizmalı hastaların %20'sinin aile öykülerinde aort anevrizmalı ikinci bir birey vardır. Bu ailelerde de inkomplet penetranslı OD kalıtım paterni olduğu düşünülmektedir [58-61]. Biküspid aort kapaklı hasta yakınlarının %32'sinde ÇAG saptanmış ve bu akrabaların %86'sının aort kapağının üç yaprakçıklı olduğu görülmüştür. Notch1 gen mutasyonunun da BAK'li ve triküspid aort kapaklı bazı hastalarda ÇAG ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Anevrizmanın hangi bozukluğa bağlı olduğunu saptamak, tedavi planı ve aileye verilecek genetik danışma açısından önemlidir [8, 20, 58].

Biküspid aort kapaklı hastalarda, aort duvarının kistik medial nekroz nedeniyle zayıflaması ÇAG'den sorumlu tutulmaktadır, ancak kistik medial nekroza yol açan sebep belli değildir. Aort duvarı elastin liflerinde parçalanma, düz kas hücrelerinin kaybı, kollajen içeriğinde artış gözlenir. Yine benzer şekilde aort duvarı fibrillin1 içeriğinde azalma ve matriks metalloproteinaz-2 ve -9 aktivitelerinde artış saptanması, damar düz kas hücrelerinin erken apoptozisi ile birlikte ÇAG patogenezinde suçlanmaktadır. Benzer histopatolojik bulgular bazı BAK'li hastaların pulmoner arterlerinde de saptanmıştır. Fibrillin1, aort kökü genişlemesi ile giden Marfan sendromunda eksik olan proteindir. Biküspid aort kapaklı bazı hastaların kapaklarında da fibrillin1 anormalliği saptanmıştır. Histopatolojik bulguları benzer olduğundan, aort anevrizmasına yol açan bozukluğun tanısı klinik bulgular ışığında konulmalıdır [5, 7, 62, 63].

Aort disseksiyonu ve rüptürü, çıkan aort genişlemesi olan olgularda yaşamı tehdit edici komplikasyonlardır. Hipertansiyon disseksiyona yatkınlığı artırdığı için, olguların kan basınçları kontrol altında tutulmalıdır. ACC/AHA bu hastalarda β -bloker kullanmayı önermektedir [34]. Diğer risk faktörleri; ciddi kapak disfonksiyonu, aort genişleme hızının çocuğun büyüme hızına göre fazla olması, eşlik eden AK olması ve aort disseksiyon ve rüptürü için aile öyküsü olmasıdır. Risk faktörleri bulunanlarda veya kapak replasmanı planlananlarda aort çapı 4.5 cm'yi

bulduğunda; diğer durumlarda 5 cm'ye ulaşınca profilaktik cerrahi girişim önerilmektedir. Aort genişleme hızının >1 cm/yıl olması da bazı araştırmacılar tarafından cerrahi endikasyonu olarak değerlendirilmektedir. Bahsedilen risk faktörleri varlığında, genişleme hızının >0.5 cm/yıl olması operasyon kararı verdirebilir [64-67].

Çıkan aort anevrizması olan hastalar için cerrahi tedavi alternatifleri arasında aortoplasti, suprakoroner çıkan aort replasmanı, kapaklı kondüit ile aort kökü ve çıkan aort replasmanı ve koroner reimplantasyon (Bentall prosedürü), kapak koruyucu cerrahi ve Ross operasyonu yer alır. Genel yaklaşım, erişkin ebatlara yakın büyüklükte kapak takabilmek için, klinik bulguların elverdiği ölçüde cerrahinin daha geç yaşlarda yapılmasıdır. Kapak koruyucu cerrahi yaklaşım, kapak patolojisi ve disfonksiyonu olmayan genç hastalarda başarıyla uygulanabilir. Ancak BAK'li hastalarda ilerleyici kalsifikasyon ve skleroz sonucu, genellikle 40 yaş civarında AD geliştiği için, kapak koruyucu cerrahiden yıllar sonra kapak replasmanı gerekebilir. Kapak hastalığının da eşlik ettiği durumlarda, Bentall prosedürü, uzun dönem sonuçları iyi olan ve seçilmesi gereken yaklaşımdır. Bununla birlikte, prostetik kapak ile ilişkili morbidite göz önüne alınmalıdır. Ross operasyonu, büyüme çağındaki çocuklarda kapak değişimi endikasyonu varsa düşünülebilir, ancak BAK'li hastaların pulmoner arterlerinde de yapısal bozukluk bildirildiği için temkinli yaklaşmakta fayda vardır. Ross operasyonu için çok iyi sonuçlar da bildirilmektedir. Suprakoroner çıkan aort replasmanı, sinüs Valsalvaları anevrizmatik olmayan ve cerrahi riskin yüksek bulunduğu hastalarda uygulanabilir. Aort duvarında intrinsik zayıflık olduğu için, daha sık rekürrens görülen aortoplasti pek tercih edilmez [67-69].

2.1.8. Aort Kapak Hastalığında Doğal Seyir ve Komplikasyonlar: Kritik aort darlığından, normal fonksiyonlu BAK'ye kadar geniş bir yelpazesi olan aort kapak patolojilerinin doğal seyri de değişkendir. Hızı hastadan hastaya değişse de, fibrozis ve kalsifikasyona bağlı ilerleyici seyir AD için kuraldır. Daha erken yaşlarda bulgu veren ve tanı sırasındaki darlığı daha şiddetli olan hastaların, mortalite ve morbiditeleri daha fazladır. Birçok hastada aort yetersizliği, AD yanına zamanla eklenir, ancak tek başına da bulunabilir. Balon valvuloplasti veya cerrahi valvulotomi yapılanlarda daha sık AY gelişir. İzole AY için kapak cerrahisi nadiren

gerekir. Bir çalışmada, hasta popülasyonunun %21'inde orta-ağır düzeyde AY saptanmasına rağmen, %6'sı cerrahi girişim gerektirmiştir [5, 7, 70, 71].

Aort darlığı semptomları genellikle 40-60 yaşları arasında ortaya çıkar. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra tedavisiz yaşam beklentisi beş yıldan azdır. Semptomatik hastalarda ani ölüm sıklığı %15-20 civarında olup, miyokard iskemisi ve aritmilere bağlanmaktadır. Çıkan aort anevrizması rüptürü de ani ölüm sebebi olabilir. Aort darlığı olan hastalarda ani ölümlerin yarısı egzersiz ile ilişkilidir. Asemptomatik hastalarda, ani ölüm sıklığının sanıldığı kadar az olmadığı gözlenmiştir [70, 72].

Endokardit riski, ciddi aort darlığı olan hastalar için daha fazla olsa da, hafif darlığı olanlarda da görülebilir. Biküspid aort kapağı, romatizmal kapak hastalığının seyrek görüldüğü gelişmiş ülkelerde en önemli endokardit nedenidir. Endokardit gelişme olasılığı her yıl için %1'in altında bildirilmesine rağmen ciddi kapak hasarı, septik emboli ve mortaliteye yol açabileceğinden önemsenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır [73, 74].

Aort disseksiyonu ve rüptürü, çıkan aort genişlemesi olan olgularda yaşamı tehdit edici diğer komplikasyonlardır. Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen komplikasyonların sıklığı fazla olmasa da, BAK'nin diğer bütün DKH'lerden daha sık olduğu düşünüldüğünde önemi daha iyi kavranacaktır [5, 30].

2.2. Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu, genellikle sol subklavian arter distalinde ve duktus arteriosus komşuluğunda darlıkla karakterize anomalidir. Nadiren transvers ark ve abdominal aortta da koarktasyon görülebilir. Darlık kısa bir segmentte veya uzun segmentte olabilir. Diğer kardiyak anomaliler yanında, berry anevrizması ve renal arter darlığı gibi ekstrakardiyak anomaliler ile birliktelik göstermesi, AK'nin basit bir darlık olmadığını ve daha kompleks bir kardiyovasküler patolojinin parçası olduğunu düşündürmektedir [75].

2.2.1 Prevalans ve Etiyoloji: Doğuştan kalp hastalıkları içinde AK sıklığı %6-8'dir. Diğer STKA'larda olduğu gibi erkeklerde daha sık görülür (Erkek/kız oranı:2/1).

Sıklıkla sporadiktir, ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, diğer STKA'larda olduğu gibi, aort koarktasyonunda OD kalıtımının da etkin olduğunu göstermektedir. Aort koarktasyonunun genetik ile ilgili başka bir özelliği de Turner sendromu olan hastaların 1/3'ünde görülmesidir. Bazı kimyasal maddelere maruziyetin AK'ye yol açtığı ve kış aylarında daha sık AK görüldüğü ile ilgili çalışmalar, çevresel faktörlerin rolüne dikkati çekmektedir [2, 14, 75].

2.2.2. Embriyoloji: Aort arkı 6-8. gestasyon haftalarında oluşur. Embriyolojik sağ ve sol üçüncü aort arkları karotis kommunis arterleri, sol dördüncü ark transvers ark ve isthmusu, sağ ve sol altıncı arklar proksimal pulmoner arterleri, sol altıncı arkın distali duktus arteriosusu oluşturur. Sağ dördüncü ark kaybolur. Aort koarktasyonu, embriyolojik sol dört ve altıncı aort arkı gelişimindeki patolojiden kaynaklanır [75].

Bu gelişimsel anomalinin nedeni tam bilinmese de iki teori öne çıkmaktadır: Duktus dokusu teorisi ve hemodinamik teori. Duktus dokusu teorisine göre, fetal duktus düz kas hücreleri, komşu aort dokularına göçerler. Postnatal ilk günlerde duktus konstrikte olurken, kement etkisiyle aortun arka duvarını kendine çekerek AK oluşturur. Ancak bu teori duktus komşuluğunda olmayan AK patogenezi açıklamamaktadır. Hemodinamik teoriye göre, fetal aort arkından geçen akımın azalması AK'ye neden olur. Sol ventrikül çıkış yoluna giden kan akımını azaltan intrakardiyak defektlerden VSD'nin sıklıkla AK'ye eşlik etmesi ve AK'si olanlarda transvers ark ve isthmus hipoplazisi de bulunabilmesi bu teoriyi destekler. Normal fetal dolaşımında kardiyak debinin ancak %10'unun aort arkından geçmesi, dolayısıyla aort arkı kan akımının zaten az olması bu teoriye de mesafeli durmaya yol açmaktadır [75-77].

2.2.3. Histoloji: Aort media tabakası, koarktasyon bölgesinde posterior katlanma yapar, bazen aortu çepeçevre kuşatır. Histolojik incelemede aort lümenine uzanan kalın intima ve media çıkıntıları izlenir. Bu çıkıntılar ligamentum arteriosumun olduğu bölgededir. Koarktasyon bölgesi distal komşuluğunda, intima proliferasyonu ve elastik liflerde azalma ile karakterize kistik medial nekroz alanı sıklıkla görülür. Bu alan jet akımının olduğu, özellikle girişimler sonrası enfektif endarterit, anevrizma ve disseksiyonun görülebildiği bölümdür [75, 78].

2.2.4. Patofizyoloji: Fetal yaşamda kardiyak debinin yalnızca 10%'u aort arkından geçtiği için klinik bulgu vermez. Aort koarktasyonunun ciddiyetine bağlı olarak postnatal önemli hemodinamik bozukluk ortaya çıkabilir. Birçok hastada AK proksimal ve distali arasındaki basınç farkı hem sistolde hem de diastolde belirgindir. Sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi, duvar stresi ve ardyükün normalleşmesi ve sistolik fonksiyonun bozulmamasını sağlayan kompensatuar bir mekanizmadır. Sonraki aşama sempatik aktivite artışı ve miyokard komplians artışı ile diastol sonu basınç ve kalp debisinin artırılmasıdır. Ancak ciddi AK'si olan yenidoğanlarda, bu sistemlerin yeterince matür olmaması ve sol ventrikül hipertrofisi için yeterli zaman bulunmaması nedeniyle kompensasyon güçleşir. Kalp yetersizliği ve pulmoner venöz hipertansiyon gelişebilir. Kalp yetersizliği, miyokard perfüzyon bozukluğu ve asidoza; onlar da kalp yetersizliğinin ağırlaşmasına neden olurlar. Koarktasyon, duvar kalınlığı artmış sol ventrikülün diastolik fonksiyonunu da bozar. Diastol sonu basıncın artması pulmoner venöz hipertansiyon gelişiminin ilk basamağıdır. Eşlik eden diğer kalp anomalileri de sistolik ve diastolik disfonksiyonu artırabilir [75].

Koarktasyonlu hastalarda vasküler fizyoloji de normal değildir. Sistolik hipertansiyon distaldeki darlıktan kaynaklanmasına rağmen; arter duvar kompliansı ve baroreseptör cevabı ile ilişkili bozuklukların da katkısı olduğu düşünülmektedir. Postoperatuar AK'li hastalarda yapılan çalışmalarda, koarktasyon proksimalindeki arterlerin rezistansının arttığı ve baroreseptör refleksinin yeniden düzenlendiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler, AK'si başarı ile tedavi edilen hastalarda, operasyondan yıllar sonra gözlenen hipertansiyonun nedeni olabilirler [75, 79, 80].

2.2.5. Eşlik Eden Anomaliler: Aort koarktasyonuna diğer DKH'ler sıklıkla eşlik edebilmektedir. İzole aort koarktasyonu ile PDA ve/veya BAK eşlik eden AK'ler basit AK; başka bir kardiyak anomali eşlik eden AK'ler kompleks AK olarak sınıflandırılır. Kompleks AK'si olan hastalar genellikle daha erken yaşlarda tanı alırlar. Biküspid aort kapağı, AK'li olguların %50-80'ine eşlik etmektedir. Diğer sık gözlenen anomaliler PDA (%20-34) ve VSD (%17)'dir. Mitral kapak darlığı, Shone kompleksi ve HSKS gibi STKA'lar da AK ile birliktelik gösterebilmektedir [75, 81].

Brakiosefalik arter varyasyonları, intrakranial berry anevrizmaları ve renal arter stenozu AK'ye eşlik eden ekstrakardiyak vasküler anomalilerdir. Subklavian arterin AK distalinden çıktığı durumlarda vertebral arterden düşük basınçlı subklavian artere doğru geri akım olabilir (subklavian çalma sendromu). Koarktasyon proksimalinden distaline doğru akım sağlayan kollateral arterler süt çocukluğu çağında pek görülmez, genellikle büyük çocukluklarda oluşurlar. Berry anevrizması olguların %3-5'inde görülür, özellikle hipertansiyon varlığında rüptür oluşabilir [75].

2.2.6. Klinik Bulgular: Aort koarktasyonu, bebeklerde sıklıkla başka kardiyak anomaliler ile birliktelik gösterir ve ağır klinik bulgulara yol açar. Duktus arteriosusun kapanması ile kalp yetersizliği ve şok tablosu gelişebilir. Müdahale edilmezse böbrek yetersizliği başta olmak üzere multiorgan yetersizliği ve ölüm gerçekleşir. Daha büyük çocuklar genellikle asemptomatiktir. Baş ağrısı, efor ile bacak ağrısı ve topallama öyküsü olabilir. Çoğunda AK, hipertansiyon ve tesadüfen saptanan üfürümle kendini gösterir [75, 82].

Fizik muayenede, kalp yetersizliği olanlarda taşipne, dispne, solukluk, terleme, hepatomegali ve ödem saptanabilir. Duktus arteriosus yoluyla inen aorta sağdan sola şant olursa, vücudun yalnız alt kısımlarında siyanoz saptanır (diferansiyel siyanoz). Bazı çocuklarda Turner sendromu bulguları vardır. Üst ve alt ekstremiteler arasında sistolik kan basıncı ve arter nabızlarının farklılığı en önemli muayene bulgularıdır. Koarktasyon distalinde arter nabızları daha zayıf, süreleri uzamış olarak hissedilir. Koarktasyon gradienti düşük ise, PDA yoluyla inen aorta geçen kan akımı fazla ise ve kalp kasılması azalmış ise nabız ve kan basıncı farkı gözden kaçabilir. Patent duktus arteriosusa VSD veya ASD gibi intrakardiyak şanta yol açan defektler eşlik ediyorsa, sağ kalp kanının oksijen içeriği arttığından, diferansiyel siyanoz fark edilmeyebilir. Nadiren sağ subklavian arter aberran olarak koarktasyon distalinden çıkarsa sağ üst ve alt ekstremiteler nabız ve kan basınçları benzer olabilir. Benzer durum sol subklavian arter darlığının eşlik ettiği durumlarda sol taraf için geçerlidir. Apekte sol ventrikül vurusu artabilir. Suprasternal bölgede tril palpe edilebilir.

Kalp sesleri, pulmoner hipertansiyon eşlik etmediği sürece normal, ediyorsa ikinci kalp sesi serttir. Eşlik eden anomaliler ve kollateral arterler nedeni ile üfürüm

özellikleri değişkindir ve ek sesler duyulabilir. Koarktasyona ait üfürümler genellikle 2-3/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü olup; en iyi duyulduğu yerler, sol üst parasternal alan ile sırtta skapulalar arası alandır. Kollateral dolaşımın belirginleşmesi ile devamlı üfürüm, tril ve röntgende kostalarda çentiklenme saptanabilir. Kalp yetersizliği olanlarda, kardiyak debi azalınca üfürüm şiddeti oldukça azalır ve yalnız gallop ritmi duyulabilir [75].

2.2.7. Aort Koarktasyonu Tanısı: Genellikle klinik bulgular ve ekokardiyografi ile tanı konur.

2.2.7.1. Telekardiyografi: Semptomatik süt çocuklarında kardiyomegali ve pulmoner damarlanmada artış gözlenebilir. Daha büyük çocuklarda koarkte segment grafide 3 sayısına benzer bir görüntü verir (3 işareti). İnen aortta poststenotik genişleme seçilebilir. Beş yaşından büyük çocukların arka kostalarının inferior sınırında kollateral arterlerin neden olduğu çentiklenme görülebilir [83].

2.2.7.2. Elektrokardiyogram: Bebeklerde ve düşük darlık gradienti olan büyük çocuklarda genellikle normaldir. Diğerlerinde sol ventrikül hipertrofisi bulguları, pulmoner hipertansiyon bulguları ve eşlik eden anomaliye özgü bulgular gözlenebilir [75].

2.2.7.3. Ekokardiyografi: Hastaların çoğunda tanı ve takip için değerli veriler sağlar. Suprasternal değerlendirmede sol subklavian arter distalinde lokalize darlık görülür. Eşlik eden anomaliler ve sol ventrikül fonksiyonları ayrıntılı değerlendirilebilir. Büyük çocuklarda kaliteli AK görüntüsü elde etmek daha zordur. Renkli Doppler ekokardiyografi değerlendirmeye yardımcı olabilir. Yeterli görüntü elde edilemediği durumlarda MRG veya tomografiden yararlanılabilir. Bernoulli eşitliğinden yararlanılarak Doppler ekokardiyografi ile darlığın proksimal ve distali arasındaki basınç farkı ölçülür. Diastole de taşan akım paterni görülebilir [75, 84].

2.2.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi: MRG ve bilgisayarlı tomografi ile AK'nin yeri, darlığın ciddiyeti, aort arkının anatomisi, varsa PDA ile ilişki ve kollateral arterler oldukça iyi görüntülenebilmektedir.

Tomografi, MRG'den daha hızlı sonuçlandırılabilir, ancak dezavantajı radyasyona maruziyettir [75, 85, 86].

2.2.7.5. Kalp Kateterizasyonu: Tanısal kateterizasyon, klinik ve ekokardiyografik bulgular arasında uyumsuzluğun olduğu, eşlik eden anomalilerin ekokardiyografi, MRG veya tomografi ile tam olarak değerlendirilemediği nadir durumlarda yapılır. Genellikle tedavi amaçlı kullanılır. Kateterizasyon ile AK ve eşlik eden anomaliler, kollateral arterler, koarktasyon gradienti, sol ventrikül ve pulmoner arter basıncı değerlendirilir. Femoral artere girişte zorlanırsa, femoral ven yoluyla, interatrial açıklık oluşturularak sol ventriküle ulaşılabilir. Sol ventrikül disfonksiyonuna veya kollaterallerin yaygınlığına bağlı olarak koarktasyonun proksimal ve distali arasındaki basınç farkı olduğundan düşük çıkabilir. Gradient 20 mmHg'nın altında ise hafif AK söz konusudur [75].

2.2.8. Aort Koarktasyonu Tedavisi: Bebeklerde kalp yetersizliği ile seyreden AK acil tedavi gerektirir. İnotropik, diüretik ve koarktasyon distaline kan akımını artırmak amacıyla duktusu açık tutmak için PGE₁ verilerek hasta stabilize edildikten sonra düzeltici cerrahi tedavi yapılabilir. Bazen koarktasyonun düzeltilmesi eşlik eden anomalilerin hemodinamik yükünün de azalmasına katkı sağlar. Gerekli görüldüğü durumda aynı seansta eşlik eden anomali de düzeltilebilir veya pulmoner banding yapılabilir. Ciddi hipertansiyonu olmayan ve asemptomatik çocuklarda, koarktasyon bölgesinde ≥ 20 mmHg gradient saptanması ve/veya aort lümeninin bu bölgede %50'den fazla daralması cerrahi veya balon anjiyoplasti tedavisi gerektirir. Ciddi hipertansiyonu olanlara da müdahale edilmelidir. Son yıllarda AK'nin primer tedavisinde balon anjiyoplasti gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bununla birlikte, aort arkı hipoplazisi olanlarda, düzeltilmesi planlanan başka kardiyak anomali eşlik edenlerde ve oldukça uzun segment koarktasyonu olanlarda cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Uygun hastalarda operasyonun mümkünse 2-3 yaşına kadar geciktirilmesi önerilir. Böylece erken yaşta operasyon olanlarda daha sık olan rekürrens riski azalır. Çocukların %55'inde aort üç yaşında erişkin boyutlara ulaşır. Önemli düzeyde darlık olabilmesi için lümenin %50 daralması gerektiği düşünüldüğünde, üç yaşından sonra rekürrens riskinin oldukça azalacağı açıktır. Ancak müdahale adölesan yaşlara kadar

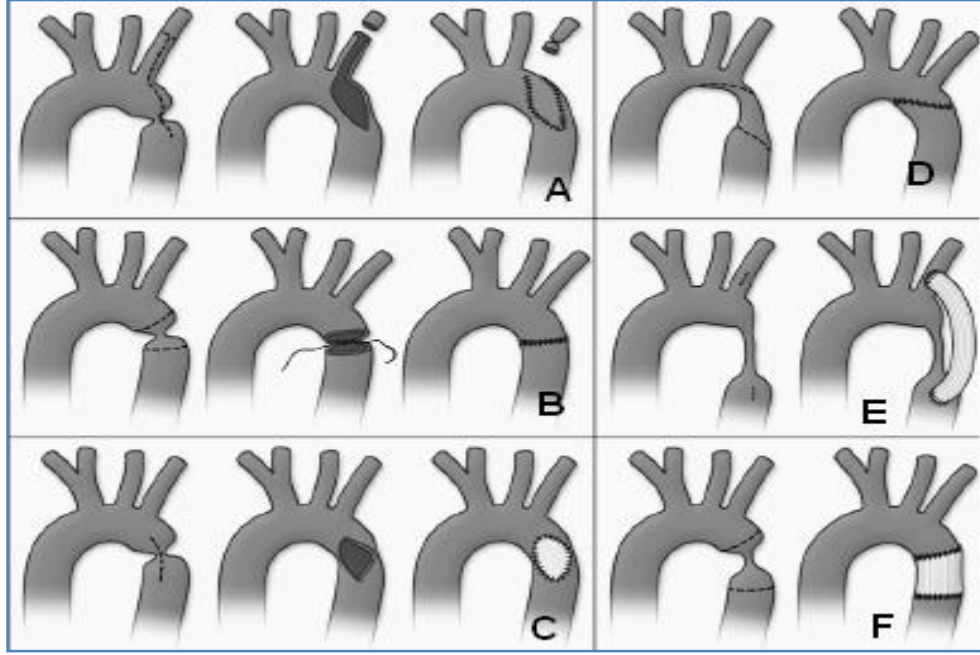
geciktirilmemelidir. Geç yaşlarda opere olanlarda da kalıcı hipertansiyon olasılığı ve ateroskleroza eğilim daha fazladır [75, 82, 87-89].

2.2.8.1. Cerrahi Tedavi: Başlıca cerrahi teknikler: Uç-uca anastomoz, yama aortoplasti, subklavian flep aortoplasti ve çıkan ve inen aort arasında bypass greft cerrahisidir. İnen aortun, aort arkına bağlandığı uç-yan anastomoz, araya condüit yerleştirilerek yapılan uç-uca anastomoz ve sol subklavian arter ile inen aort arasında bypass greft cerrahisi de bazı merkezlerde yapılmaktadır (Şekil 2.4). Hepsinin birbirine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Beraberinde düzeltilmesi planlanan intrakardiyak anomali olmadıkça sol torakotomi ile müdahale edilir. Cerrahi tedavi oldukça etkindir, ancak teknikten bağımsız olarak genellikle hafif rezidüel gradient kalır [75, 90].

Cerrahinin başlıca komplikasyonları: Postkoarktektomi sendromu, spinal kord iskemi ve paralizisi, reküren laringeal veya frenik sinir hasarı, şilotorakstir. Operasyon mortalitesi düşüktür. Postkoarktektomi sendromu, bazı hastalarda görülen paradoksal hipertansiyon ile karakterize, mezenter arteriti, reperfüzyon hasarı ve barsak iskemisinin eşlik edebildiği, operasyondan sonra birkaç gün boyunca devam edebilen bir tablodur. Batın distansiyonu, karın ağrısı ve kusma görülebilir. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin sisteminin rebound aktivasyonu hipertansiyondan sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon β -bloker ve diğer antihipertansiflerle kontrol altına alınmalı ve hastalar ilk iki gün beslenmemelidir. Spinal hasar aort klamp süresi ile yakından ilişkilidir. Kollateral arterleri gelişmemiş hastalar için risk daha fazladır. Klamp süresi 30-35 dakikanın altında tutularak ve etkin hipotermi ile hasar oranı azaltılabilir [75, 90, 91].

2.2.8.2. Perkütan Balon Anjiyoplasti: Cerrahiye göre daha az invazif bir tedavi yöntemidir. Genellikle femoral arter yolu ile retrograd uygulanır. Venöz yolu kullananlar da vardır. Seçilecek balon çapı merkezden merkeze değişmekle birlikte, genellikle aort isthmus genişliği ile diafram düzeyinde inen aort genişliği arasındadır. Balon etkisini, koarktasyon bölgesi ve bazen komşuluğundaki normal aort dokusunda, intima ve media tabakalarında yırtılma yaparak gösterir. Özellikle küçük bebeklerde femoral arter hasarı ve trombozu en sık akut komplikasyondur. Nadiren

giriş yerinden kanama ve serebrovasküler olay gözlenebilir. İşlemin geç komplikasyonu ise anevrizma oluşumudur [75, 92, 93].



Şekil 2.4. Aort koarktasyonu cerrahisinde kullanılan teknikler. A. Subklavian flep aortoplastisi, B. Uç-uca anastomoz, C. Yama aortoplastisi, D. Genişletilmiş (Extended) uç-uca anastomoz, E. Subklavian arter-inen aort bypass grefti, F. Condüit yerleştirilerek yapılan uç-uca anastomoz [81]

Balon anjiyoplasti, restenoz görülen opere AK'lerin tedavisinde geniş çapta kabul gördüğü halde, AK'nin primer tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Primer AK cerrahisinin kolay ve etkin oluşu, restenoz olan hastaların operasyonunun ise daha zor, morbidite ve mortalitesinin daha fazla olması balon anjiyoplastinin daha çok postoperatuar hastalarda tercih edilmesine yol açmıştır. Primer AK tedavisinde tercih edilmemesinin diğer nedenleri; rezidüel darlık ve restenoz olasılığı ve anevrizmaya yol açabilmesidir. Bununla birlikte, balon anjiyoplasti ile AK'nin primer tedavisinde de başarılı sonuçlar alınmış ve son yıllarda kullanımı artmıştır. Bu merkezlerin verilerine göre rezidüel darlık oranı %8-27 arasında değişmektedir. Restenoz olasılığı, bir yaştan altında girişim yapılan bebeklerde görece fazladır. Anevrizma gelişme oranı %10'un altındadır [89, 94-96].

Rekürren AK tedavisinde balon anjiyoplastinin daha uzun süreli başarı sağladığı bildirilmektedir, ancak yine de bir kısmında restenoz görülebilmektedir. Tekrar

girişim gereksinimini belirleyen en önemli etmen transvers ark hipoplazisidir. Anevrizma riski, primer uygulanan balon anjiyoplasti ile benzerdir [75, 97, 98].

2.2.8.3. Endovasküler Stent Tedavisi: Balonla genişletilebilen stentler AK tedavisinde oldukça etkindir. Hem primer tedavide hem de postoperatuar gelişen restenozlarda kullanılabilir. Stentler genişletilen bölgeye destek olurlar. Böylece tekrar daralma ve anevrizma gelişme olasılığı azalır. Stent greftler kullanılarak uygun lokalizasyondaki anevrizmalar tedavi edilebilirler. Büyüme çağındaki çocuklara uygulandığında, zamanla küçük kalan stentin balonla genişletilmesi gerekebilir. Femoral artere, balon anjiyoplastide kullanılandan daha kalın kılıflar yerleştirilmesi gerektiğinden küçük çocuklara uygulanamaz. Önemli düzeyde darlığı ve hipertansiyonu olmayanlarda uygulanacak girişimler, hastanın yeterince büyümesi için ertelenebilir. En sık gözlenen komplikasyonlar; femoral arter hasarı, kanama, anevrizma oluşumu ve aort disseksiyonudur [99-101].

2.2.9. Doğal Seyir ve Prognoz: Tedavi edilmeyen AK'nin doğal seyri iyi değildir. Cambell [102], 465 AK'li hastanın incelendiği çalışmasında ortalama yaşam süresinin 34 yaş olduğunu ve hastaların %75'inin 46 yaşına kadar öldüğünü gözlemlemiştir. En sık saptanan ölüm sebepleri kalp yetersizliği (%25.5), aort rüptürü (%21), endarterit/endokardit (%18) ve intrakranial kanama (%11.5) olarak bildirilmiştir.

Başarılı AK tedavisi sonrasında klinik gidişi belirleyen en önemli etmen operasyon yaşıdır. Erken bebeklik döneminde opere olanlarda rezidüel veya rekürren darlık olasılığı ve mortalite artar. Adölesan yaşlarında opere olanlarda ise kalıcı hipertansiyon, ateroskleroza eğilim ve yaşam sürelerinde azalma beklenir. Uygun zamanda ve başarılı girişim ile uzun süreli yaşam beklentisi %90'ın üzerindedir. Rekürrens riskinin düştüğü 2-3 yaşlar müdahale için uygun zaman gibi gözükmemektedir [87, 90].

Koarktasyon tedavisinden sonra uzun dönem prognozu etkileyen başlıca faktörler: Rezidüel veya rekürren darlık, hipertansiyon, ateroskleroz, aort anevrizması /disseksiyonu, eşlik eden diğer kardiyak anomaliler, intrakranial kanama ve endarterit/endokardittir. Rezidüel veya rekürren darlık riski uygulanan tedavi

türünden çok operasyon yaşı ile ilişkilidir. Bununla birlikte genişletilmiş uç-uca anastomoz sonrası rekürren darlığın daha az görüldüğünü bildirenler vardır. Rezidüel darlık, koarktasyonun etkin tedavi edilememesinden veya eşlik eden aort arki hipoplazisinden kaynaklanabilir.

Kalıcı hipertansiyon ve ateroskleroza eğilim geç opere olanlarda daha sıktır. Bu duruma arter duvar kompliansı ve baroreseptör cevabı ile ilişkili değişikliklerin sebep olduğu düşünülmektedir. İstirahat halinde belirgin koarktasyon gradienti ve hipertansiyonu olmayan bazı postoperatuar hastaların, üst ekstremitte sistolik basınçlarının, egzersiz sırasında belirgin arttığı saptanmış ve bu durum, operasyon bölgesinde egzersiz ile gradient oluşmasına bağlanmıştır. Bu hastalar β -bloker tedavisinden fayda görebilirler [75, 82, 87, 90, 92, 103].

Her türlü müdahale sonrasında anevrizma gelişebilmekle birlikte, en çok yama aortoplasti sonrası gözlenir. Rüptür ve ölüme yol açabilen önemli bir sorundur. Disseksiyon anevrizma ile birlikte veya izole olarak görülebilir. Aort duvarı kistik medial nekrozu, ÇAG, hipertansiyon ve ateroskleroz disseksiyon için risk faktörleridirler [81, 96].

İntrakranial kanama hipertansiyon veya berry anevrizması ile ilişkili olabilir. Sol subklavian flep aortoplasti yapılanlarda sol kol büyümesinde bozulma ve eforla kolda ağrı görülebilir. Endarterit, operasyon bölgesi distalinde, türbülant akım olan kısımda görülür. Ventriküler septal defekt, aort ve mitral kapak anomalisi gibi eşlik eden bozukluklar veya tedavileri ile ilişkili sorunlar klinik gidişi etkilerler. Endokardit de bu hastalar için önemli bir problemdir [75, 92, 103].

2.3. Kesintili Aort Arki

Çıkan ve inen aort arasında ilişkinin tamamen kesildiği, aort arkının bir kısmının yokluğu ile karakterize nadir bir anomalidir. Brakiosefalik arterlerin dallanması ile ilgili bozukluk vardır. Başlıca üç tipi tanımlanmıştır. Tip A, kesintinin sol subklavian arter distalinde olduğu tiptir. Olguların %30' unda görülür. Tip B, sol karotid ve subklavian arterler arasında defekt olan ve en sık görülen tipidir (%40-45). Aberran

sağ subklavian arter, subaortik darlık ve DiGeorge sendromu sıklıkla bu tipe eşlik eder. Tip C, brakiosefalik arter ile sol karotid arter arasında kesintinin olduğu ve sıklığı %15-20 olan tiptir. Bunlar dışında kalan dallanma anomalileri diğer %10'u oluşturur. Üç, dört ve altıncı embriyolojik aort arklarının gelişimi ile ilgili patoloji söz konusudur. Aort koarktasyonunda olduğu gibi, aort arkından geçen kan akımının azalması ile bu anomalinin oluştuğu düşüncesi ispatlanmayı bekleyen bir teoridir [104, 105].

2.3.1. Eşlik Eden Anomaliler: Patent duktus arteriosus ve/veya VSD, olguların çoğuna (>%90) eşlik ederler. Biküspid aort kapağı hastaların çoğunda, diğer STKA'lar 1/3'ünde saptanır. Sık eşlik eden diğer anomaliler; mitral kapak anomalisi, trunkus arteriosus ve subaortik stenozdur. Subaortik stenoz, subaortik hipoplazi ve eşlik eden VSD konal septumunun sol ventrikül çıkış yoluna doğru yer değiştirmesinden kaynaklanır. Olguların %15-68'inde DiGeorge sendromu saptanır [105, 106].

2.3.2. Klinik Bulgular: Yenidoğan döneminde bulgu veren ciddi AK'li olgularda gözlenenlere benzer bulgular görülür. Duktus arteriosusun kapanması ile kalp yetersizliği ve şok tablosu gelişebilir. Fizik muayenede, kalp yetersizliği olanlarda taşipne, dispne, solukluk, terleme ve hepatomegali saptanabilir. Alt ekstremitte nabızları genellikle zayıftır. Değişik derecelerde siyanoz vardır. İnen aorta akım duktus arteriosus yoluyla sağlandığı için diferansiyel siyanoz görülmesi de mümkündür. Ancak VSD sıklıkla KAA'ya eşlik ettiği için gözle görünür siyanoz olmayabilir [105, 107].

2.3.3. Tanı: Kardiyomegali, pulmoner damarlanmada artış, pulmoner venöz konjesyon ve ödem saptanabilir. DiGeorge sendromu olanlarda timus yokluğuna bağlı olarak üst mediasten dardır. EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi saptanabilir. Ekokardiyografi ile genellikle tanı konur. Çıkan aort ve pulmoner arter arasında belirgin çap farkı olması, brakiosefalik arterlerin çıkış anomalileri ve VSD ile ilişkili subaortik darlık tanıya yardımcı bulgulardır. Operasyon öncesi tam bir anatomik değerlendirme yapmak için genellikle MRG veya kalp kateterizasyonundan yararlanılır [105].

2.3.4. Tedavi: Müdahale edilene kadar PGE₁ tedavisi verilerek duktusun açık kalması sağlanır. Digeorge sendromuna bağlı hipokalsemi varsa düzeltilir. Transfüzyon gereksinimi olursa kan ürünleri ışınlanır.

Belirgin subaortik darlık yapmayan basit VSD'ler, KAA onarımı ile aynı seansta kapatılabilir. Subaortik darlığın ön planda olduğu vakalarda aort akımının Norwood operasyonu ile sağlanması ve VSD'nin kapatılması gerekir. Pulmoner banding, düzeltici cerrahi komplikasyonlarını artırdığı için tercih edilmemelidir. Bazı olgularda primer anastomoz ile tedavi etmek mümkün olmaktadır. Çoğu zaman anastomoz ile beraber venöz homogreft yardımıyla aort arkı genişletme operasyonu da uygulanmaktadır. Yapay vasküler greft, büyüme potansiyeli çok fazla olan küçük bebeklere uygulandığında, fibrozis nedeniyle sonraki muhtemel cerrahiye güçleştireceğinden tercih edilmemelidir [104, 105, 107].

2.4. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu, sol ventrikül ve aort hipoplazisi, aort ve/veya mitral kapaklarda darlık ve/veya atrezinin görülebildiği, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna neden olan bir anomalidir. Hipoplastik sol kalp sendromunu oluşturan bozuklukların derecesine göre klinik bulgular çeşitlilik gösterir. Doğuştan kalp hastalıkları içindeki sıklığı %1.4-3.8 arasında bildirilmektedir ve yenidoğanlarda mortalitesi en yüksek olan kardiyak anomalidir. Erkeklerde daha sık (%55-67) görülür [108-110].

2.4.1. Patogenez: Hipoplastik sol kalp sendromu olan hastaların diğer STKA'lar ile birliktelik gösterdiği gözlenmiş ve bu hastalarda sol ventrikül çıkış yolu oluşumu ve valvulogenezde önemli görevleri olan Notch sinyal yolağı ile ilişkili mutasyonlar saptanmıştır. Deneysel olarak sol ventrikülden geçen kan akımının azaltıldığı hayvanlarda yapılan çalışmalarda, hipoplazik sol ventrikül oluştuğu görülmüş ve HSKS'nin sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna yol açan hastalık spektrumunun en ağır şekli olduğu düşünülmüştür [15, 22, 108].

2.4.2. Eşlik Eden Anomaliler ve Genetik: Hastaların %75'inde AK saptanır. Diğer STKA'lar sıklıkla HSKS'ye eşlik ederler. Atrial septal defekt ve VSD %10-15 olguda bulunur. Hastaların %15-30'unda kalp dışı bozukluklar, kromozom anomalileri ve genetik sendromlar bulunurlar. En sık eşlik eden kalp dışı hastalıklar, santral sinir sistemi malformasyonları, doedenal atrezi, bilyer atrezi, malrotasyon, diafram hernisi, omfalosel ve kistik fibrozdur. Bu hastalar arasında, Turner, Noonan, Holt-Oram ve CHARGE gibi sendromların ve başta trizomiler olmak üzere bazı kromozom bozukluklarının sıklığı fazladır [108, 110-112].

Hipoplastik sol kalp sendromlu çocuğu olan bir ailede, diğer çocukta HSKS'nin tekrarlama riski %2'dir, ancak kardeşlerde diğer doğuştan kalp hastalıklarının görülme olasılığı da artmakta ve %13.5'i kardiyak anomali ile doğmaktadır. Bu hastaların birinci derece yakınlarında sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna yol açan anomalilerin prevalansı %12'yi bulmaktadır. Biküspid aort kapağı ve diğer sol taraf kardiyovasküler anomalilerde, sinyal yolağını uyarıcı, transkripsiyon düzenleyici proteinleri kodlayan ve kardiyak gelişimde önemli görevleri olan Notch1 gen mutasyonu bulunmuştur. Notch sinyal yolağı iletiminde görevli olan transkripsiyon faktörleri ile ilişkili HRT1 ve HRT2 gen mutasyonları ailesel HSKS formlarında saptanmıştır. Bu çalışmalar HSKS patogenezinde genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir [18, 22, 108, 110, 112] .

2.4.3 Patofizyoloji: İntrauterin yaşamda, baskın olan sağ ventrikül, duktus yolu ile inen aorta ve retrograd yoldan baş ve boyuna yeterli kan akımını sağlar. Doğumdan sonra pulmoner damar direncinin düşmesi ve duktus arteriosusun kapanması ile kalp yetersizliği ve şok tablosu gelişir [108].

2.4.4. Klinik bulgular: Hasta ilk birkaç gün, bazen birkaç saat içinde kardiyojenik şok tablosuna girer. Taşikardi, dispne, taşipne, solukluk, ekstremitelerde soğukluk ve hepatomegali saptanır. Nabızlar zayıf alınır. Ciddi siyanoz olmayabilir. Aort kapağı ileri derecede hipoplazik veya atretik ise ikinci kalp sesi şiddeti artmış ve tek olarak duyulur. Gallop ritmi genellikle saptanır. Üfürüm çoğu zaman duyulmaz. Duyulanlar da nonspesiftir. Akciğerlerde konjesyona bağlı raller duyulabilir [108, 110].

2.4.5. Tanı: Kan gazında hipoksi ve metabolik asidoz saptanır. Telekardiyogram genellikle tanıya yardımcı olmaz. Kardiyomegali, pulmoner konjesyon bulguları gözlenebilir. Yeterli interatrial geçişi olanlarda bu bulgular da saptanmayabilir. EKG’de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları genellikle vardır. Sol ventrikülü gösteren derivasyonlarda R dalga amplitüdü düşüktür. Tanı için en önemli araç ekokardiyografidir. Hipoplastik sol kalp sendromu ve eşlik eden diğer anomalilerin tanısının konulması yanında; tedavi yaklaşımını etkileyebilen atrioventriküler kapakların durumu, çıkan aort genişliği ve varsa interatrial açıklığın genişliği ile ilgili sağlıklı bilgiler edinilebilir. Sol ventrikül hipoplazisi yanında aort arkında retrograd akım, sağ kalp boşluğu ve pulmoner arterde genişleme HSKS’nin önemli ekokardiyografik özellikleridir. Ventriküler septal defekt eşlik edenlerin sol ventrikül boşluğu, etmeyenlere oranla daha az hipoplaziktir. Kalp kateterizasyonu hemen daima girişim amaçlı ve/veya cerrahi öncesi pulmoner basıncı değerlendirmek için yapılır [108, 110].

2.4.6. Tedavi: Hipoplastik sol kalp sendromu, cerrahi tedavisi en zor DKH’lerden biridir. Duktus arteriosusu açık tutmak için PGE₁ başlanır. Atrial septal defekt eşlik etmeyenler veya eşlik ettiği halde yeterli geçişe izin vermeyenlerde, hemen cerrahi girişim yapılamayacaksa balon atrial septostomi yapılır. Sağlanan soldan sağa şant ile artmış olan sol atrium basıncı, dolayısıyla pulmoner venöz basınç düşer. Böylece akciğer ödeminde gerileme ve oksijenizasyonda artma sağlanır. Kalp nakli planlanarak donör listesine konulanların duktusları, stent yerleştirilerek operasyona kadar açık tutulabilir.

Tedavide önce Norwood operasyonu ve devamında Fontan operasyonu ile sağ ventrikül sistemik ventrikül durumuna getirilir. Primer tedavi olarak kalp nakli uygulayan merkezler de vardır. Çok küçük bebekler için uygun donör bulmak nakil için önemli bir sorundur. Bu yüzden sıklıkla Norwood operasyonu uygulanır. Donör beklerken ölenler dahil edilmediği halde, kalp nakli mortalitesinin cerrahi tedaviden daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Aort atrezisinin ön planda olduğu ve VSD eşlik eden bazı HSKS olgularının sol ventrikül boşluğu, iki ventriküllü tamire olanak verecek kadar gelişmiş olabilir.

Bazı merkezlerde, fetal kritik aort darlıklarında intrauterin balon valvuloplasti yapılarak ileri akım sağlanmakta ve HSKS gelişimi önlenmektedir [45, 108, 110].

2.4.7. Doğal Seyir: Tedavi edilmeyen olgularda şok, multiorgan yetersizliği ve asidoz ile ölüm kaçınılmazdır. Son yıllarda cerrahi tedavisinde kaydedilen ilerleme ile mortalite önemli ölçüde azalmış olsa da, HSKS halen mortalitesi en yüksek DKH'lerden biridir. Yaşayanlarda uzun dönemde kognitif bozukluklar saptanabilmekle birlikte, derecesi hastanın hemen tedavi öncesindeki klinik durumuyla ilişkili bulunmuştur [108, 113].

2.5. Shone Kompleksi

Shone kompleksi, mitral kapak darlığı, supramitral ring, valvuler ve/veya subvalvuler aort darlığı ve aort koarktasyonunun oluşturduğu anomaliler grubuna verilen addır. Bir hastada bozuklukların hepsi aynı anda bulunmayabilir. Buna bağlı olarak klinik bulgular çeşitlilik gösterir. Doğuştan mitral darlık tipik olarak yaprakçıklarda ve kordalarda yapışıklıkla karakterizedir. Paraşüt mitral kapak ise doğuştan darlığın en ağır ve atipik şeklidir. Hipoplastik olabilen tek papiller adele, kısa, kalın ve düzensiz kordalar mevcuttur. Bazen iki papiller adele olduğu halde kordaların yapışması anormaldir. Supramitral ring sol atrium yüzeyinden kaynağını alan ve kapağa uzanan bağ dokudan oluşan bir yapıdır [114].

2.5.1. Patogenez ve Genetik: Atrioventriküler kapaklar, komşu miyositlerin salgıladığı düzenleyici sinyal moleküllerinin etkisi ile endokardiyal yastıklardan gelişir. Bu düzenleyici proteinlerden birini kodlayan Notch1 gen mutasyonu STKA' larda saptanmıştır. Muhtemelen fonksiyonu olan başka genler de vardır. Antenatal dönemde sol ventrikülden geçen kan akımının azalmasına neden olan faktörlerin, sol ventrikül boşluğu, mitral ve/veya aort kapaklar ve aort hipoplazisine neden olduğu düşünülmektedir [15, 22].

2.5.2. Klinik Bulgular: Kompleksi oluşturan anomalilere göre klinik bulgular değişkenlik gösterir. Hafif olgularda kronik öksürük, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve yetersiz tartı alımı gibi semptomlar görülebilir. Ciddi olgularda pulmoner venöz

hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişebilir. Kardiyak debi düşebilir. Bu hastalarda kalp yetersizliği bulguları saptanır. Birinci kalp sesi şiddeti azalır. Açılma sesi duyulmaz. Pulmoner hipertansiyonu olanların ikinci kalp sesi şiddetlidir. Apekte middiastolik üfürüm genellikle duyulur. Kardiyak debi çok düşerse üfürüm kaybolur. Akciğerlerde konjesyona bağlı raller dikkati çeker. Ciddi darlığı olanlarda atrial fibrilasyon gelişebilir ve trombüs oluşabilir [114].

2.5.3. Tanı: Ekokardiyografi önemli bir tanı aracıdır. Eşlik eden bütün anomalileri değerlendirmek, boşluk genişliğini ve darlık gradientlerini ölçmek mümkündür. Kalp kateterizasyonu çoğu zaman girişim amaçlı kullanılır. Kompleksin AK, AKD gibi komponentleri erken dönemde tanı alırken, mitral darlık hafif olduğunda gözden kaçabilmektedir. Bu açıdan dikkatli olunmalıdır [114].

2.5.4. Tedavi: Gereken olgularda duktus arteriosusu açık tutmak için PGE₁ başlanır. Trombüs varsa trombolitik tedavi uygulanır. Diüretik tedavi pulmoner konjesyonu azaltabilir, ancak ön yükü de azaltabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Paraşüt mitral kapak tedavisinde balon valvuloplasti genellikle başarılı değildir. Cerrahi başarıyı etkileyen faktörler hastanın büyüklüğü, mitral darlığın nedeni ve derecesi, ventrikül büyüklüğü, eşlik eden anomaliler ve pulmoner hipertansiyondur. Hastanın kendi kapağının büyüme potansiyeli olduğ u ve antikoagulasyon gerektirmeyeceği için onarıcı cerrahi, kapak replasmanına tercih edilmelidir. Son yıllarda onarıcı cerrahide yüz güldürücü sonuçlar alınsa da çoğ unda 5-10 yıl sonra kapak replasmanı gereksinimi doğ maktadır. Mitral darlık çok ciddi değ ilse öncelikle sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu yapan diğer anomaliler tamir edilir. Mitral kapak tamiri için çocuğ un biraz daha büyümesi beklenebilir. Ventrikül hipoplazisi olan ciddi formlarda tek ventrikül tamiri veya kalp nakli yapılması gerekebilir [114-116].

2.6. Sol Taraf Kardiyovasküler Anomalilerde Genetik ve Patogenez

Sol taraf kardiyovasküler anomalilerin aynı hastada birlikte bulunabildiğ i; bu hastaların yakınlarında benzer hastalıkların sıklığ ının arttığ ı gözlenmiştir. Aort koarktasyonu ve KAA'sı olanların en az 1/3'ünde BAK saptanır [9-13]. Hipoplastik sol kalp sendromu olan bebeklerin yakınları tarandığ ında, bireylerin % 10'unda daha

önce tanı almamış BAK saptanmıştır. Sol taraf kardiyovasküler anomalili hasta yakınlarında BAK, AKD, AK, HSKS sıklığı genel populyasyondan fazla bulunmuştur. Biküspid aort kapaklı hasta yakınlarında yapılan bir çalışmada, bu hastaların kapak patolojisi olmayan yakınlarında da ÇAG sıklığının arttığı görülmüştür [2, 8, 14].

Biküspid aort kapağı ve diğer STKA'ların, düşük penetranslı OD geçiş gösterdiği düşünülmüştür. İlk olarak 2005 yılında, ailesel BAK ve kalsifik aort kapağına yol açan, Notch1 geni mutasyonu saptanmış ve daha sonra ÇAG eşlik eden BAK'li hastalarda, aort patolojisi olmayan BAK'li hastalarda bulunmayan Notch1 geni mutasyonları bildirilmiştir [18-20]. Notch1 geni mutasyonlarının BAK dışı STKA'larda da saptanması, bu hastalıkların aynı genetik patolojinin farklı fenotipik görünümleri olduğu düşüncesini güçlendirmiştir [22]. Sonraki yıllarda, 38 BAK'li hasta ailesinde yapılan bir çalışmada, 5, 13 ve 18. kromozomlarda da kapak patolojisine yol açabilecek yeni lokuslar saptanmıştır. Ailesel aort anevrizmasından sorumlu tutulan genlerden biri 5. kromozomdaki BAK lokusu komşuluğunda yerleşmiştir. Ayrıca düz kas α -aktin poteini ile ilişkili ACTA2 geni mutasyonu saptanan aort anevrizmalı ailelerden bazılarında BAK de saptanmıştır [23, 59, 60]. Biküspid aort kapağı ve HSKS'nin her ikisi ile de ilişkili olan ancak daha önce bildirilmeyen başka kromozom lokusları da bulunmuştur [24]. Zhao ve ark. [25], VEGFA geni mutasyonunun da STKA'larla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yeni bir gen bağlantı analizi çalışmasında, AXIN1/PDIA2 ve endoglin haplotipleri BAK ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada, OD geçişli BAK'li pek çok bireyi olan bir ailede hiçbir Notch1 mutasyonu saptanamamıştır [26, 117]. Bütün bu çalışmalar, STKA'lara neden olabilecek daha başka genlerin de bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu genlerin bütünüyle ortaya çıkarılması antenatal tanı, aile taramaları ve gelecekte muhtemel gen tedavisi planı açısından önemlidir.

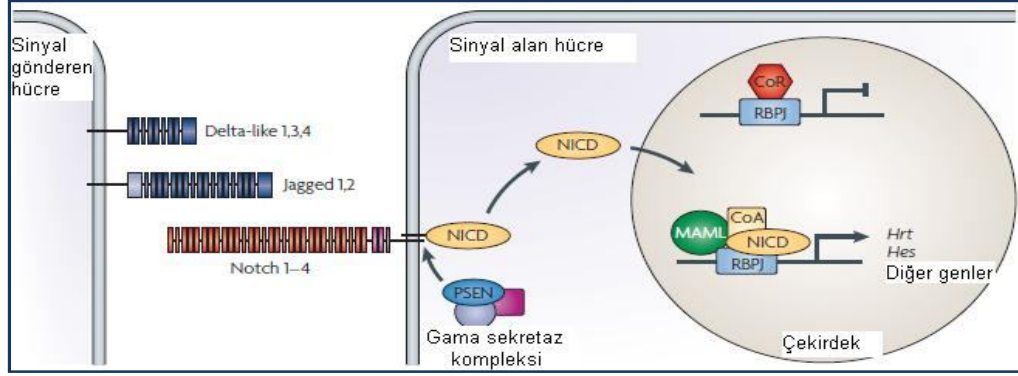
Fenilalanin ve bazı çözücülere antenatal maruziyet gibi çevresel etkiler de bilinmeyen mekanizmalarla STKA'lara yol açabilmektedir [118]. Sol kalpten geçen kan akımını belirgin olarak azaltan durumlarda sol ventrikül hipoplazisi gözlenmiş ve HSKS'nin aort kapak hastalığı yelpazesinin en ağır şekli olabileceği ileri sürülmüştür [15, 16]. Pulmoner arter, renal arter ve intrakranial arter anomalilerinin de sıklıkla STKA'lara eşlik etmesi, altta yatan vasküler bir bozukluğun

bulunabileceğine işaret etmektedir. Vasküler endotel disfonksiyonu düşündüren bir çalışmada, BAK'li hastalar ve yakınlarının aort sertliklerinin, kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir [8]. Bütün bu teoriler gen çalışmaları ışığında ispatlanmayı beklemektedirler.

2.6.1. Sol Taraf Kardiyovasküler Anomaliler ve Notch1 Geni: Notch sinyal yolağı birçok düzenleyici ve inhibe edici proteinin işlev gördüğü, pek çok fonksiyonu olan karmaşık bir yoldur. Birçok NSY komponenti ile ilişkili bozukluğun DKH'ye yol açtığı fare modellerinde gösterilmiştir. Buna karşın, gelişen kalpte, NSY'nin moleküler ve hücresel düzeydeki işlevleri henüz net olarak anlaşılammıştır. Son yıllarda yapılan çok sayıda deneysel araştırma (in-vivo fare modelleri, insan genetik çalışmaları, hücre kültürleri ve biyokimyasal incelemeler) bu konuyu aydınlatmaya çalışmaktadır.

Kalp, embriyogenez sırasında ilk şekillenen organ olup, gelişimi morfogenez ve eş zamanlı farklılaşmayı içeren karmaşık basamaklardan oluşur. Kardiyomiyosit farklılaşması, atriyoventriküler kanal sınırının oluşumu, kapak gelişimi, ventrikül trabekülasyonu ve çıkış yollarının şekillenmesini içeren birçok olayda NSY rol alır. Memeliler, Notch reseptör ailesinin 4 tipini (Notch 1-4) ve iki aileye ait toplam 5 ligandı (delta-like 1,3,4 ve jagged 1,2) eksprese ederler. Hem Notch reseptörleri hem de ligandları transmembran proteinleri olup komşu hücrelere sinyal iletimini sağlarlar. Ligandın bağlanması Notch reseptörünün proteolitik ayrılmasını tetikler. Reseptörün hücre içi komponenti sitoplazma içine serbestleşir. Serbestleşen reseptör komponenti hücre çekirdeğine gider ve burada çeşitli koaktivatörlerle aktif bir transkripsiyonel kompleks oluşturur. Bu koaktivatörlerden biri olan "*recombination signal binding protein for immunoglobulin J-kappa region*" (RBPJ), Notch yokluğunda onun hedef genlerindeki baskılayıcı proteinlere bağlanarak transkripsiyonel baskılayıcı gibi çalışır. Yani, Notch'un yokluğunda baskılayıcı işlev gören RBPJ, NSY'nin uyarılması ile baskılayıcı durumdan aktivatör duruma dönüşür. Notch'un çok sayıda transkripsiyonel hedefi tanımlanmıştır. En iyi bilinenleri "*Harry enhancer of split*" (Hes) ve "*Hes-related*" (Hrt) ailelerinden olan transkripsiyonel düzenleyicilerdir. Bunlar "*basic helix-loop-helix*" (bHLH) transkripsiyonel baskılayıcılar olup Notch sinyal yolağının birçok yanıtına aracılık

ederler (Şekil 2.5). Bunlar dışında da Notch hedef genleri vardır. Henüz saptanamamış genlerin varlığı da olasıdır. Notch ligandlarından jagged1 ile ilişkili mutasyonlar vasküler patolojilerin sıklıkla görüldüğü Alagille sendromuna yol açmaktadır [21, 119].



Şekil 2.5. Notch Sinyal Yolağı [21]

2.6.1.1. Notch'un Kapak Gelişimindeki Rolü: Kapak gelişiminde ilk aşama endokardiyal yastıkların oluşmasıdır. Atrioventriküler kanalda ve çıkış yolunda oluşan bu yastıklardan sırasıyla triküspid, mitral ve aort-pulmoner kapaklar gelişir. Endokardiyal yastıkların oluşumundan önce endokard ve miyokard, aralarındaki kalın ekstrasellüler matriksten oluşan kardiyak jel tarafından ayrılmışlardır. Komşu miyokarddan gelen sinyallerle endokarda endotelialden-mezenşimale transformasyon (EMT) gelişir. Böylece endotelial hücreler kılıflarını yırtıp ayrılma yeteneği kazanırlar ve kardiyak jel içine yayılırlar. Endokardiyal yastık gelişimi sırasında, fare endokardında Notch1 ve çok sayıda Notch ligandının ekspresyonu gösterilmiştir. Notch1 ve RBPJ mutasyonu olan fare embriyolarının az gelişmiş, hiposellüler endokardiyal yastıklara sahip olduğu ve bu hücrelerde EMT olmadığı gözlenmiştir. Notch'un aktivasyonu, EMT, endokardiyal yastıklar ve kapakların gelişimi, dolayısıyla kalp organogenezinin kusursuz olması açısından çok önemlidir [21, 119].

2.6.1.2. Notch Hedef Genleri: En iyi çalışılan Notch hedef genleri Hrt transkripsiyonel baskılayıcılarıdır. Bu ailenin üç üyesi (Hrt 1, 2 ve 3) saptanmıştır. Bu üç hedef gen gelişen kalp, endotelial hücreler ve damar düz kasında eksprese olmaktadır. Hrt2 hasarı oluşturulmuş sıçanlarda kardiyomiyopati, VSD, ASD,

pulmoner arter darlığı, Fallot tetralojisi, atrioventriküler kapak disfonksiyonu, triküspid kapak atrezisi gibi çok sayıda kardiyak anomali geliştiği gösterilmiştir. Hrt1/Hrt3'te birlikte hasar oluşturulmuş sıçanlarda VSD ve displastik atrioventriküler kapaklar geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, bu üç proteinin de EMT ve kapak gelişimi sırasında Notch benzeri işlevleri olduğunu göstermektedir. Hrt genlerinin, Notch işlevlerine aracılık ettiği düşünülebilir, ancak in-vivo ortamda bilinmeyen başka fonksiyonları da olabilir. Zaten Hrt2 ekspresyonunun tamamen Notch'a bağımlı olmadığı gösterilmiştir. Diğer sinyal yolları, örneğin "*Bone Morphogenic Protein*" (BMP)'ler de Hrt genlerinin düzenlenmesinde rol almaktadır [21, 119].

2.6.2. Vasküler Endoteliyal Growth Faktör A (VEGFA) Geni: Vasküler endoteliyal growth faktör (VEGF) sinyal yolağının, endokardiyal yastığın, kapakların ve damarların oluşumunda görevleri vardır. Notch1 ve VEGFA'nın EMT'de birbirine zıt işlevler gördüğü gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında VEGF 164 izoformu yokluğunun aort arkı anomalilerine yatkınlığı artırdığı izlenmiştir. Az sayıda hastada çalışılmasına rağmen, VEGFA geni mutasyonlarının insanlarda da STKA'lara yol açtığı saptanmıştır [25, 120].

2.6.3. ERBB4 Geni: Epidermal growth faktör reseptör sinyal yolağı, hücre etkileşimlerini düzenleyerek kalbin gelişiminde rol alır. Bu yolağın komponentleri olan reseptör ve ligandlarla ilişkili mutasyon oluşturulan hayvanlarda, kardiyak anomali oluştuğu gözlenmiştir. Bu doğrultuda insanlarda yapılan çalışmada, reseptör proteinlerinden birini kodlayan ERBB4 geni mutasyonu STKA'larla ilişkili bulunmuştur [121].

Sonuç olarak STKA'ların gelişiminde, özellikle EMT üzerine etkisi olabilecek, Notch geni, VEGFA geni ve ERBB4 geninden başka genlerin de (Hrt'ler, BMP'ler, TGF- β gibi) araştırılmasına gereksinim vardır.

2.7. Sol Taraf Kardiyovasküler Anomalilerde Ekokardiyografik Tarama

Henüz STKA'lar için uygulanan rutin genetik testler yoktur. Bu hastanın yakınlarında da STKA sıklığının arttığı bilindiğinden, asemptomatik bireylerin saptanması için en önemli araç ekokardiyografidir. ACC/AHA, erişkin BAK'lı hasta yakınlarının rutin ekokardiyografik taramasını önermektedir. Biküspid aort kapaklı hasta yakınlarında BAK olmasa da ÇAG sıklığını arttığı düşünülürse, ilk değerlendirmesi normal çıkanların bile bir süre sonra tekrar değerlendirilmesi gerekebilir. STKA'lı hasta ailelerine mensup hamile kadınların fetal ekokardiyografisi de unutulmamalıdır. Sol taraf kardiyovasküler anomalisi olan hasta yakınlarının BAK ve diğer STKA'lar açısından taranması rutin uygulamaya girmemekle birlikte, bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir [34, 122] .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yakınları: Ekim 2010 – Ağustos 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda biküspid aort kapağı ve/veya diğer sol taraf kardiyovasküler anomaliler nedeniyle değerlendirilen hastalar ve bu hastaların öncelikle birinci derece yakınları çalışmaya alındı. Marfan, Noonan, Williams veya Turner sendromu gibi genetik bozukluğu olan hastalar ve bu hastaların yakınları çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan onay alındı. Katılan tüm hastalar ve yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onam elde edildi.

Hastaların tümünden ayrıntılı tıbbi öykü ve en az üç kuşağı kapsayacak şekilde aile öyküsü alındı. Ailede herhangi bir doğuştan kalp hastalığı olup olmadığı sorgulandı. Hasta grubundaki çocuklar ve kardeşlerinin tartı ve boyları ölçülerek kaydedildi. Hastalar ve onların çalışmaya katılmaya istekli birinci derece yakınlarına transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme ile biküspid aort kapağı ve/veya sol taraf kardiyovasküler anomali saptanan her yeni bireyin, ulaşılabilen ve çalışmaya katılmaya istekli anne, baba ve kardeşlerine de kademeli örnekleme yöntemiyle ekokardiyografik görüntüleme yapıldı. Aile öyküsünden sol taraf kardiyovasküler anomalisi olduğu öğrenilen bireyler de çalışmaya davet edildi.

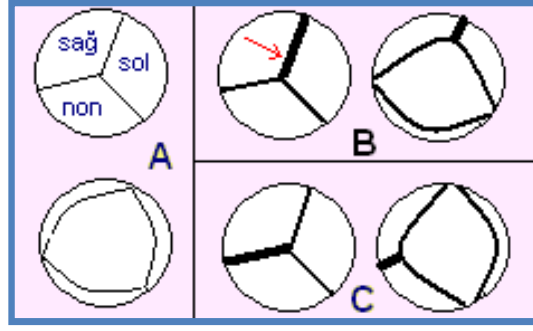
3.2. Ekokardiyografik İnceleme: Çalışma için Vivid 7 Pro Ekokardiyografi Cihazı (GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ve MyLab 30 Gold Taşınabilir Ekokardiyografi Cihazı (Esaote Biomedica, Genoa, Italy) hastaların büyüklüğüne uygun transducerler eşliğinde kullanıldı. Tablo 3.1'deki protokol uyarınca, standart ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı.

3.2.1. Aort Kapağı ve Aortun Değerlendirilmesi: Aort kapak morfolojisi parasternal kısa eksen pozisyonunda sistol ve diastolde değerlendirildi. Biküspid kapakların açılım şekli (ön-arka/sağ-sol), yapışıklık durumu (sağ koroner- sol koroner (S-S) yapışıklığı / sağ koroner- nonkoroner (S-N) yapışıklığı), kapakta kalınlaşma veya kalsifikasyon varlığı not edildi (Şekil 3.1). Proksimal çıkan aort

genişliği, parasternal uzun eksen pozisyonunda sistol sonunda dört seviyede lld: Aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke ve en geniş olduğu kısımda çıkan aort seviyesi. Bu seviyelerden en az birinde genişleme olması aort genişlemesi olarak değerlendirildi. Bununla birlikte, genişleme olan seviyeler ayrı ayrı da belirlendi. Aksi belirtilmedikçe ÇAG, sinotübüler bölge distalindeki genişlemeyi ifade etmektedir.

Tablo 3.1. Ekokardiyografik inceleme protokolü

<p>Aort kapağı ve aort kökü değerlendirilmesi <i>Aort kapak morfolojisi</i> Kapağın tipi (triküspid, monokspid, biküspid kapak ve biküspid kapak varlığında tipi) Kapakta kalınlaşma (var/yok) Kalsifikasyon (var/yok) <i>Hemodinamik değerlendirme</i> Aort kapak yetersizliği (var/yok, varsa derecesi) Aort kapağından ölçülen basınç farkı (maksimum ve ortalama basınç farkları) <i>2-boyutlu ölçümler (sistol sonunda, parasternal uzun eksen de yapılacak)</i> Aort kapak anülüsü Sinüs Valsalva düzeyi Sinotübüler bileşke düzeyi Proksimal çıkan aorta</p>
<p>Mitral ve triküspid kapaklar Papiller kas yapısı Prolapsus (var/yok) Mikzomatz değişiklik (var/yok) Kapak darlığı Kapak yetersizliği</p>
<p>Pulmoner kapak <i>2-boyutlu ölçümler (sistol sonunda, parasternal kısa eksen de yapılacak)</i> Pulmoner kapak anülüsü Proksimal ana pulmoner arter Pulmoner kapak morfolojisi</p>
<p>Aortik arkus incelemesi <i>Arkus anomalisi, brakiosefalik damarların durumu</i> <i>2-boyutlu ölçümler (sistol sonunda, suprasternal kesitlerde yapılacak)</i> Transvers arkus genişliği İnen aorta genişliği</p>
<p>Genel kalp anatomisi <i>M-mod ölçümler</i> Sol ventrikül boşluk genişlikleri ve duvar kalınlıkları Sol atriyum/aorta ölçümleri <i>Diğer kardiyovasküler anomaliler (ASD, VSD, PDA, pulmoner darlık vb.) varsa ayrıntılı tanımlama yapılacak)</i></p>



Şekil 3.1. Aort kapağı morfolojik tipleri.
A. Normal aort kapağı, B. S-S yapışıklığı olan,
C. S-N yapışıklığı olan biküspid aort kapağı

Hastalar ve pediatrik yaş grubundaki yakınlarının, ekokardiyografik ölçümlerinin Z skorları, vücut yüzey alanı (VYA)'na göre aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{ölçülen değer} - \text{beklenen değer}}{\text{standart sapma}}$$

Beklenen değerler ve standart sapma değerleri, Warren ve ark. [123] ile Pettersen ve ark. [124]'in çocuk yaş grubunda yaptıkları çalışmalardan elde edildi. Z skoru -2'den küçük bulunan ölçümler normalden küçük, +2'den büyük ölçümler normalden büyük olarak değerlendirildi. Erişkin yaş grubundaki hasta yakınlarının aort ölçümlerinin değerlendirilmesinde Roman ve ark. [125]'in çalışmasında bildirilen normal değer aralıkları referans alındı.

3.2.2. Aort Kapak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: Apikal beş boşluk pozisyonunda aort kapağı maksimum ve ortalama hız ve gradient ölçümleri yapıldı. Aort darlığı ciddiyetine göre hafif-orta şiddetli (maksimum aort gradienti ≥ 16 ve ≤ 70 mmHg) ve önemli düzeyde (maksimum aort gradienti >70 mmHg) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi [126]. Aort kapak yetersizliği, parasternal uzun eksen pozisyonunda AY jet kalınlığı, sol ventrikül çıkış yolu genişliğine oranlanarak, Tani ve ark. [127]'in çalışmasında anlatıldığı şekilde derecelendirildi. İkinci derecenin altındakiler hafif AY, ikinci derece ve üstü olanlar hemodinamik önemi olan AY olarak gruplandırıldı ve değerlendirildi.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi: Hastalar BAK, BAK+AK ve diğer STKA'lar olmak üzere üç hastalık grubuna ayrılarak incelendi. Tarama yapılan hasta yakınları ile ilgili veriler de ailelerindeki probandın kardiyak anomalisine göre gruplanarak değerlendirildi. Her hastalık grubundaki bireylerin ekokardiyografik bulguları, birbirleriyle ve pediatrik yaş grubundaki kardeşlerinin bulguları ile karşılaştırıldı. Benzer şekilde, biküspid kapaklı hastaların bulguları, bu bireyler yaşa, cinsiyete ve kapak tipine göre gruplandırılarak karşılaştırıldı.

3.4. İstatiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı değerlendirildi ve uygun oldukları görüldü. Veriler normal dağılıma uyduğu için parametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde, nominal değişkenler için ise olgu sayısı ve/veya sıklık biçiminde gösterildi. İki sürekli değişken grubu arasındaki karşılaştırmalar Student t testi; ikiden fazla sayıda grup arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Tek yönlü varyans analizinde fark saptandığında Tukey testi ile çoklu karşılaştırma sonuçları incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testleriyle karşılaştırıldı. $P < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. DNA İzolasyonu: Ekokardiyografik değerlendirmeler sonucunda aynı ailede birden fazla bireyde BAK ve/veya başka bir STKA saptandığında, bilgilendirilmiş onam alınabilenlerden Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı Laboratuvarı'nda DNA izolasyonu yapılarak aday gen araştırması için saklandı.

4. BULGULAR

Çalışma süresince biküspid aort kapağı ve/veya diğer STKA'sı olan 92 hasta kliniğimizde değerlendirildi. Bu hastalardan altısı (AK olan üç; BAK, BAK + AK ve KAA'sı olan birer hasta), ailelerinden hiçbir birey ekokardiyografik incelemeyi kabul etmediği için çalışmadan çıkarıldı. Davet edilen 329 hasta yakınından 261'i (%79.3) ekokardiyografik inceleme yapılmak üzere başvurdu. Sonuçta 86 hasta ve bu hastaların 261 yakınından oluşan 347 bireyin bulguları değerlendirildi. Hasta yakınlarının dağılımı Tablo 4.1'de gösterildiği gibiydi.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan ve katılmayan hasta yakınlarının dağılımı

Hasta Yakınları	Katılanların sayısı	Katılmayanların sayısı
Anneler	82	4
Babalar	77	9
18 yaşından küçük kardeşler	62	14
18 yaşından büyük kardeşler	11	24
İkinci derece yakınlar	29	17
Toplam	261	68

Çalışmaya katılan hasta grubu, hastaların pediatrik ve erişkin yaş grubundaki yakınlarının yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ve cinsiyet özellikleri

	Hastalar (n:86)	Pediatrik yaşlardaki yakınlar (n:62)	Erişkin yaşlardaki yakınlar (n:199)
Yaş (yıl)	8.7 ± 5.4* (0.1 -20.9 arası)	9.7 ± 4.1* (1.5 -17.9 arası)	37.4 ± 9.9* (18.1 -75 arası)
Cinsiyet	16 kız (%18.6), 70 erkek (%81.4)	36 kız (%58.1), 26 erkek (%41.9)	99 kadın (%49.7), 100 erkek (%50.3)

*Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir

İncelenen 261 hasta yakınından, 17'sinde (%6.5) STKA saptandı. Bunların 13'ünde (%5) aort genişlemesi, 4'ünde (%1.5) BAK mevcuttu (Tablo 4.3). Değerlendirilen 86 aileden 11'inde (%12.8) patoloji saptandı. Kapak anomalisi saptanan bireylerden birinin BAK'si olduğu önceden biliniyordu ve hafif AD ile 1-2° AY'si vardı. Başka bir birey ise BAK'si olduğu halde 1-2° AY'si yanlış olarak romatizmal kapak

hastalığı olarak değerlendirilmişti. Diğer ikisinin kapak fonksiyonları normaldi. Hiçbirinde aort genişlemesi izlenmedi. Üçünün kapak tipi S-S, birinin S-N yapışıklığı şeklinde idi. Üç olguda kapak morfolojisi aileye mensup proband ile aynı idi. Aort genişlemesi saptanan 13 bireyin dördünde aort kökü, dördünde çıkan aort ile sınırlı genişleme; beşinde ise hem aort kökü hem de çıkan aortu kapsayan genişleme saptandı. Aortu geniş bulunan hiçbir bireyin hipertansiyonu yoktu. Diğer hasta yakınlarından beşi romatizmal mitral kapak hastalığı, biri ASD tanısı ile izlenmekte idi. Ekokardiyografik taramamız sırasında hasta yakınlarından birinde romatizmal mitral kapak hastalığı, birinde pulmoner hipertansiyon, birinde hipertrofik kardiyomyopati saptandı. Bir hasta yakınının aort kapak tipi net olarak değerlendirilemedi. Hasta kardeşlerinden hiçbirinde patoloji saptanmadı.

Hastalar BAK, BAK+AK ve diğer STKA'lar olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi. Diğer STKA'lar grubunu oluşturan 20 hastadan 16'sının aort koarktasyonu, üçünün aort kapak darlığı ve birinin çıkan aort genişlemesi vardı.

Tablo 4.3. Hastaların tanı grubuna göre hasta yakınlarının özellikleri

Hastalık Grubu	Taranan aile sayısı	Taranan yakınların sayısı	Taramada saptanan patoloji	Patoloji saptanan	
				birey sayısı	birey oranı
BAK	52	168	BAK	3	%1.8
			ÇAG	2	%1.2
			AKG	1	%0.6
			ÇAG + AKG	2	%1.2
			Toplam	8	%4.8
BAK + AK	14	38	BAK	1	%2.6
			AKG	3	%7.9
			ÇAG + AKG	1	%2.6
			Toplam	5	%13.1
Diğer STKA	20	55	ÇAG	2	%3.6
			ÇAG + AKG	2	%3.6
			Toplam	4	%7.2
TOPLAM	86	261		17	%6.5

AK: aort koarktasyonu, AKG: aort kökü genişlemesi, BAK: biküspid aort kapağı, ÇAG: çıkan aort genişlemesi, STKA: sol taraf kardiyovasküler anomaliler

Annesinde BAK ve annesinin babasında aort genişlemesi saptanan bir hastanın diğer dedesi de aort anevrizma rüptürü nedeniyle ölmüştü. Bir başka hastanın BAK'si olan,

ancak çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bir kuzeni vardı. Bu hasta yakınları da katıldığında bütün akrabalar arasında STKA sıklığı %7.2, aort genişlemesi sıklığı %5.3'e yükseldi. Benzer şekilde, bu bireyler de eklenerek hesaplama yapıldığında BAK'li hasta yakınları arasında BAK sıklığı %2.4 (5/208), aort genişlemesi sıklığı %4.8 (10/208) bulundu. Hastalık gruplarına göre aileler karşılaştırıldığında anomali saptanma sıklığı açısından farklılık gözlenmedi. Biküspid aort kapağı olan hastaların akrabaları ile diğer hastalık gruplarındaki hasta yakınları arasında yaş, cinsiyet ve ekokardiyografik ölçümler açısından da fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan 86 hastadan 11'inin (%12.8) ailesinde kardiyomiopati ve/veya doğuştan kalp hastalığı öyküsü olan birey vardı (Tablo 4.4). Değerlendirilen 86 aileden 17'sinde (%19.8) ebeveynler akraba idi.

Tablo 4.4. Ailelerde doğuştan kalp hastalığı ve kardiyomiopatisi olan bireyler

Hastalık	Sayı	Hasta yakını	Hastalık	Sayı	Hasta yakını
BAK	3	Baba, anne, kuzen	Siyanotik kompleks DKH	2	Kardeş, kuzen
VSD	2	Kuzenler	Hipertrofik KMP	1	Dayı
ASD	1	Anne	Noncompaction KMP	1	Kuzen
Pulmoner atrezi	1	Kuzen			

ASD: atrial septal defekt, BAK: biküspid aort kapağı, DKH: doğuştan kalp hastalığı, KMP: kardiyomiopati, VSD: ventriküler septal defekt

Hastaların tanı gruplarına göre cinsiyet, yaş ve VYA özellikleri ile pediatrik yaş grubundaki kardeşlerinin özellikleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Genel olarak sol taraf kardiyovasküler anomalisi olan hastalarda erkek/kız oranı 4.4/1 bulundu.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan hastaların ve kardeşlerinin özellikleri

	BAK (n:52)	BAK + AK (n:14)	Diğer STKA (n:20)	Kardeşler (n:62)
Yaş (yıl)	10.2 ± 5.1 (0.4 -20.9 arası)	7 ± 3.8 (1.5 -15.2 arası)	5.8 ± 5.7 (0.1 -15.8 arası)	9.7 ± 4.1 (1.5 -17.9 arası)
Cinsiyet	9 kız (%17.3), 43 erkek (%82.7)	3 kız (%21.4), 11 erkek (%78.6)	4 kız (%20), 16 erkek (%80)	36 kız (%58.1), 26 erkek (%41.9)
VYA (m ²)	1.2 ± 0.4 (0.3 -2 arası)	0.9 ± 0.3 (0.5 -1.8 arası)	0.8 ± 0.5 (0.2 -2 arası)	1.1 ± 0.4 (0.5 -2.1 arası)

Tanı gruplarına göre hastaların ve pediatrik yaş grubundaki kardeşlerinin ekokardiyografik ölçümleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastalar ve kardeşlerinin ekokardiyografik ölçümleri

Bulgular (mm)	BAK (n:52)	BAK + AK (n:14)	Diğer STKA (n:20)	Kardeşler (n:62)
Aort anülüsü	18.4 ± 3.7	16.5 ± 3.3	13.9 ± 4.6	16.8 ± 2.6
Sinüs Valsalva	22.5 ± 4.8	21.3 ± 3.9	18.1 ± 6.7	20.3 ± 3.5
Sinotübüler bileşke	18.3 ± 4.1	16.4 ± 2.8	14.5 ± 5.7	16.3 ± 2.8
Çıkan aort	23.1 ± 6.6	19.5 ± 3.9	16.9 ± 7.2	18.9 ± 3.4
Transvers aort	14.4 ± 3.4	12.3 ± 1.8	10.3 ± 3.6	13.8 ± 2.9
İnen aort	13.5 ± 3.1	11.6 ± 2.3	10.6 ± 3.7	12.8 ± 2.7
Pulmoner anülüs	18.3 ± 3.8	17.3 ± 3.9	15.3 ± 4.8	17.4 ± 3.2
Ana PA	20.6 ± 4.2	19 ± 2.9	18.4 ± 5.3	19.4 ± 3.4
Sol atrium	25.5 ± 4.8	22.3 ± 4.2	23.6 ± 7.7	24.6 ± 5
İVS kalınlığı	8.1 ± 2.4	7.1 ± 1.6	7.4 ± 2.8	7 ± 1.5
SVDS genişliği	40.3 ± 7.7	37 ± 6	32 ± 8.8	38.2 ± 5.6
SVSS genişliği	23.7 ± 4.7	21.5 ± 4.6	18.2 ± 4.4	23 ± 3.6
SVAD kalınlığı	7.4 ± 2.1	6.7 ± 1.5	7 ± 2.4	6.9 ± 1.4
EF (%)	73 ± 5.1	71.3 ± 15	75.6 ± 7.9	71.6 ± 5.2

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir. AK: aort koarktasyonu, BAK: biküspid aort kapağı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, İVS: interventriküler septum, PA: pulmoner arter, STKA: sol taraf kardiyovasküler anomaliler, SVAD: sol ventrikül arka duvarı, SVDS: sol ventrikül diyastol sonu, SVSS: sol ventrikül sistol sonu

İzole BAK'si olan hastaların ekokardiyografik ölçüm Z skorları, 41 bireyden oluşan kendi kardeşlerinin Z skorları ile karşılaştırıldığında, BAK'si olan hastaların aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke, çıkan aort ve interventriküler septum kalınlığı Z skorları kardeş grubundan anlamlı olarak fazla bulundu (Tablo 4.7). Aort koarktasyonu eşlik eden BAK'li bireyler de eklenerek kardeşlerle karşılaştırıldığında benzer bulgular elde edildi.

Tablo 4.7. İzole biküspid aort kapaklı hastalar ve kardeşlerinin Z skorları

	BAK (n:52)	Kardeşleri (n:41)	P değeri
Aort anülüsü	1.1 ± 1	0.4 ± 0.8	0.002
Sinüs Valsalva	0.2 ± 1	-0.5 ± 0.9	0.002
Sinotübüler bileşke	0.1 ± 1.1	-0.6 ± 0.7	0.001
Çıkan aort	1.7 ± 2	0.1 ± 1.1	<0.001
Pulmoner anülüs	- 0.6 ± 0.8	-0.8 ± 0.8	AD
Ana PA	0.2 ± 0.9	-0.1 ± 0.8	AD
Sol atrium	0.7 ± 0.9	0.6 ± 0.8	AD
İVS kalınlığı	1 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.02
SVDS genişliği	-0.4 ± 1.1	-0.8 ± 0.7	AD
SVSS genişliği	-0.7 ± 1.2	-0.8 ± 0.9	AD
SVAD kalınlığı	1.1 ± 0.9	1 ± 0.6	AD

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir. AD: anlamlı değil, BAK: biküspid aort kapağı, İVS: interventriküler septum, PA: pulmoner arter, SVAD: sol ventrikül arka duvarı, SVDS: sol ventrikül diyastol sonu, SVSS: sol ventrikül sistol sonu

Sol taraf kardiyovasküler anomalisi olan hastaların pulmoner anülüs, ana pulmoner arter, sol atrium genişliği, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı Z skorları kardeş grubundan anlamlı olarak fazla idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sol taraf kardiyovasküler anomalili hastalar ve kardeşlerin Z skorları

	Diğer STKA (n:20)	Kardeşler (n:62)	P değeri
Aort anülüsü	0.1 ± 0.9	0.5 ± 0.7	AD
Sinüs Valsalva	-0.1 ± 1.2	-0.5 ± 0.8	AD
Sinotübüler bileşke	-0.4 ± 1.4	-0.6 ± 0.8	AD
Çıkan aort	0.2 ± 1.8	0 ± 1	AD
Pulmoner anülüs	-0.1 ± 0.9	-0.8 ± 0.7	0.002
Ana PA	1 ± 1.1	-0.1 ± 0.7	<0.001
Sol atrium	1.3 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.004
İVS kalınlığı	1.4 ± 1	0.5 ± 0.7	<0.001
SVDS genişliği	-0.8 ± 1	-0.8 ± 0.7	AD
SVSS genişliği	-1.2 ± 1.2	-0.9 ± 0.8	AD
SVAD kalınlığı	1.9 ± 0.8	1 ± 0.6	<0.001

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir. AD: anlamlı değil, İVS: interventriküler septum, PA: pulmoner arter, STKA: sol taraf kardiyovasküler anomaliler, SVAD: sol ventrikül arka duvarı, SVDS: sol ventrikül diyastol sonu, SVSS: sol ventrikül sistol sonu

Biküspid aort kapaklı hasta grubunun aort anülüsü ve çıkan aort Z skorları STKA grubundan; STKA grubundakilerin sol atrium ve ana pulmoner arter genişliği ile sol ventrikül arka duvar kalınlık Z skorları BAK grubundan anlamlı olarak fazla bulundu (Tablo 4.9). Aort koarktasyonu eşlik eden BAK'li olgular da eklenerek analiz tekrarlandığında sonuç değişmedi.

Tablo 4.9. Probandların ekokardiyografik ölçüm Z skorları

	BAK + AK (n:14)	BAK (n:52)	Diğer STKA (n:20)	P değeri
Aort anülüsü	1 ± 0.9	1.1 ± 1	0.1 ± 0.9	<0.001
Sinüs Valsalva	0.7 ± 1.1	0.2 ± 1	-0.1 ± 1.2	AD
Sinotübüler bileşke	0.2 ± 0.6	0.1 ± 1.1	-0.4 ± 1.4	AD
Çıkan aort	1.1 ± 1	1.7 ± 2	0.2 ± 1.8	0.001
Pulmoner anülüs	-0.2 ± 0.8	- 0.6 ± 0.8	-0.1 ± 0.9	AD
Ana PA	0.3 ± 1.1	0.2 ± 0.9	1 ± 1.1	0.002
Sol atrium	0.4 ± 0.7	0.7 ± 0.9	1.3 ± 0.9	0.046
İVS kalınlığı	0.7 ± 0.8	1 ± 0.8	1.4 ± 1	AD
SVDS genişliği	-0.4 ± 0.8	-0.4 ± 1.1	-0.8 ± 1	AD
SVSS genişliği	-0.8 ± 1	-0.7 ± 1.2	-1.2 ± 1.2	AD
SVAD kalınlığı	1.1 ± 0.8	1.1 ± 0.9	1.9 ± 0.8	<0.001

Veriler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir. AK: aort koarktasyonu, BAK: biküspid aort kapağı, İVS: interventriküler septum, PA: pulmoner arter, STKA: sol taraf kardiyovasküler anomaliler, SVAD: sol ventrikül arka duvarı, SVDS: sol ventrikül diyastol sonu, SVSS: sol ventrikül sistol sonu

İzole BAK'si olanlar, AK eşlik eden BAK' li hastalarla karşılaştırıldığında, ortalama çıkan aort Z skorları arasında anlamlı fark olmasa da, ÇAG sıklığının izole BAK grubunda fazla olduğu gözlemlendi (p:0.016). Kapak disfonksiyonu sıklığı açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda saptanan ekokardiyografik bulgular Tablo 4.10 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

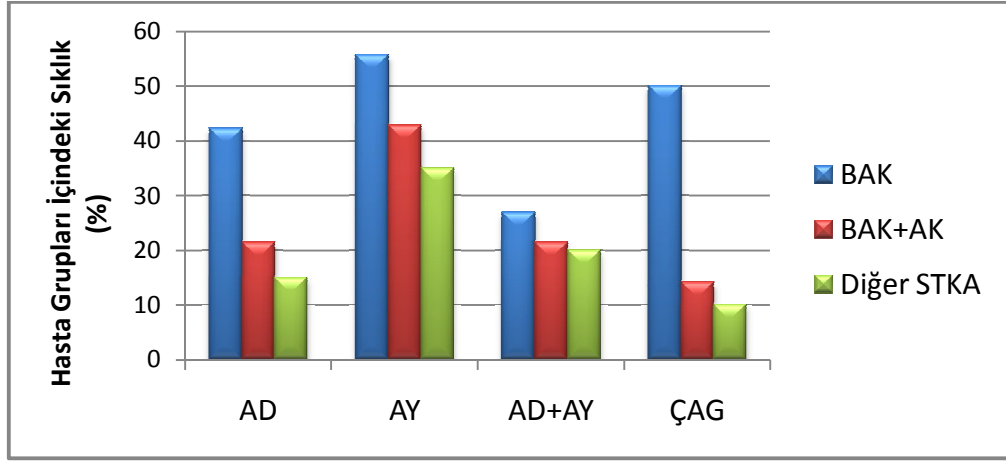
Tablo 4.10. Hastaların ekokardiyografik bulguları

Eşlik eden bulgular		BAK (n:52)		BAK + AK (n:14)		Diğer STKA (n:20)	
		Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran
AD	Hafif-orta	17	%32.7	3	%21.4	2	%10
	Önemli	5	%9.5	-	-	1	%5
	Toplam	22	%42.2	3	%21.4	3	%15
AY	Hafif	26	%50	6	%42.8	7	%35
	Önemli	3	%5.7	-	-	-	-
	Toplam	29	%55.7	6	%42.8	7	%35
AD + AY		14	%26.9	3	%21.4	4	%20
Geniş aort anülüsü		6	%11.4	2	%14.2	1	%5
AKG		3	%5.7	1	%7	1	%5
Geniş sinotübüler bileşke		4	%7.6	-	-	1	%5
ÇAG		26	%50	2	%14.2	2	%10
SV duvar kalınlığında artış		4	%7.6	-	-	6	%30
PA genişliği		1	%1.9	1	%7	3	%15
Hafif MY		7	%13.5	1	%7	4	%20
PDA		2 ^{koil}	%3.8	1*	%7	5 (4*)	%25
VSD		2 (1*)	%3.8	1*	%7	10 (2*,2 ^k)	%50
Yapılan girişim		5 valvuloplasti		5 anjiyoplasti 1stent uygulama 6 opere AK		1 valvuloplasti 4 anjiyoplasti 9 opere AK	
Rekoarktasyon		-	-	10	%71.4	12	%60
Diğer anomaliler		1 AVSD* 1 Subaortik ridge				1 Subaortik ridge 1 Tek papiller kas, hafif MD 1 Supramitral ring*, rezidüel MD, PHT, PSSVK	

*opere olan olguları, ^k kapanmış VSD'leri, ^{koil} koil ile kapatılan PDA' ları göstermektedir. AD: aort darlığı, AK: aort koarktasyonu, AKG: aort kökü genişlemesi, AVSD: atrioventriküler septal defekt, AY: aort yetersizliği, BAK: biküspid aort kapağı, ÇAG: çıkan aort genişlemesi, MD: mitral darlık, MY: mitral yetersizlik, PA: pulmoner arter, PHT: pulmoner hipertansiyon, PSSVK: persistan sol superior vena kava, STKA: sol taraf kardiyovasküler anomaliler, SV: sol ventrikül

Aort koarktasyonu olan 30 bireyin 14'ünde (%46.7) eşlik eden BAK saptandı. Tablo 4.10'da gösterilen bulgulardan sol ventrikül duvar kalınlığında artış gözlenme sıklığı, VSD ve PDA eşlik etme sıklığı STKA grubunda, BAK grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı (Sırasıyla p değerleri:0.03, <0.001 ve 0.023). Biküspid aort kapağı grubunda ise STKA grubuna göre daha sık ÇAG gözlendi (p:0.002). Kapak disfonksiyonu

açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Aort koarktasyonu eşlik eden BAK'li olgular da katılarak analiz tekrarlandığında sonuç değişmedi.



Şekil 4.1. Hastalık gruplarına göre sıklıkla saptanan bulgular

Biküspid aort kapağı olan 66 hastanın 54'ü (%81.8) erkek, 12'si (%18.2) kız idi. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında gruplar arasında ekokardiyografik bulgular açısından fark saptanmadı. Bu hastalar arasında AD sıklığı %37.9, AY sıklığı %53, AD+AY sıklığı %25.8, aort genişlemesi sıklığı %48.5 idi. Aort genişlemesi olan 32 hastanın 26'sında (%81.4) ÇAG, 2'sinde (%6.2) sinüs Valsalva genişlemesi, 2'sinde (%6.2) herikisini de içeren genişleme saptandı. İki hastanın yalnız aort anülüsü geniş bulundu. Aort genişlemesi saptanan hastalarımızın en küçüğü beş yaşında, yaklaşık yarısı on yaşının altında idi. Çıkan aort genişlemesi olan 28 hasta, olmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklılık gözlenen ekokardiyografik bulgular Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Biküspid aort kapaklı hastalar yaşa göre preadölesan ve adölesan (≥ 12 yaş) olarak gruplandırıldığında, iki grup arasında AY ve AD+AY sıklığı açısından anlamlı fark saptanmazken, adölesanlarda ortalama çıkan aort Z skorları ile ÇAG ve AD sıklığı daha fazla bulundu (Sırasıyla p değerleri: <0.001 , 0.01 ve 0.026).

Tablo 4.11. Çıkan aort genişlemesi olan ve olmayan biküspid aort kapaklı hastalar

	ÇAG olanlar (n:28)	ÇAG olmayanlar (n:38)	P değeri
Aort anülüs Z skoru	1.5 ± 1	0.8 ± 0.9	0.003
Sinüs Valsalva Z skoru	0.8 ± 0.9	-0.1 ± 1.1	<0.001
Sinotübüler bileşke Z skoru	0.9 ± 0.9	-0.4 ± 0.8	<0.001
Çıkan aort Z skoru	3.3 ± 1.1	0.3 ± 1.1	<0.001
AD sıklığı	%53.6	%23.7	0.006
AY sıklığı*	%57.7	%28.6	0.031
AD+AY sıklığı	%39.3	%15.8	0.031
Sinotübüler genişleme sıklığı	%14.3	%0	0.028
S-N kapak tipi oranı	%57.1	%27	0.014

*Eser ve minimal AY'lerin dahil edilmediği durumda anlamlı sonuç elde edildi

Biküspid aort kapağı olan hastaların 39'unun (%59.1) kapak tipi S-S, 26'sının (%40.9) S-N idi. Bir hastanın kapak tipi net değerlendirilemedi. Aort koarktasyonu olan bireyler dışarıda tutularak değerlendirildiğinde izole BAK'si olan 52 hastanın 27'si (%51.9) S-S, 25'i (%48.1) ise S-N kapak tipli idi. Hastalar kapak tipine göre karşılaştırıldığında S-N kapak tipi olan hastalarda ÇAG sıklığı, AD sıklığı ve AD + AY sıklığı anlamlı olarak fazla idi (Tablo 4.12). Ortalama aort anülüsü Z skoru S-N kapak tipi olan grupta, S-S grubundan büyüktü (p:0.034). Diğer ortalama ekokardiyografik ölçüm Z skorları, cinsiyet, akrabalık ve ailede DKH öyküsü, kapakta kalınlaşma ve eşlik eden anomaliler açısından fark saptanmadı.

Tablo 4.12. Biküspid aort kapaklı hastaların kapak tipine göre özellikleri

		S-S kapak tipli 39 olgu	S-N kapak tipli 26 olgu	P değeri
AD	Hafif-orta	8 (%20.5)	9 (%34.6)	
	Önemli	0 (%0)	7 (%26.9)	
	Toplam	8 (%20.5)	16 (%61.5)	<0.001
AD + AY		6 (%15.4)	10 (%38.5)	0.034
ÇAG Sıklığı		12 (%30.8)	16 (%61.5)	0.014

AD: aort darlığı, AY: aort yetersizliği, ÇAG: çıkan aort genişlemesi

Aort koarktasyonu ile birliktelik gösteren 14 BAK'li hastadan 12'sinin (%92.3) kapak tipi S-S, 1'inin (%7.7) S-N idi. Bir hastanın kapak tipi net değerlendirilemedi. Tamamına yakını S-S kapak tipi olan koarktasyonlu grup, benzer şekilde S-S kapak tipi olan izole BAK'li 27 hasta ile karşılaştırıldığında ekokardiyografik ölçüm Z skorları, kapak disfonksiyonu, cinsiyet, akrabalık ve ailede DKH öyküsü, kapakta kalınlaşma ve eşlik eden anomaliler açısından anlamlı fark saptanmadı. S-N kapak tipi olanlarla karşılaştırıldığında ise AD sıklığı, ÇAG sıklığı, ortalama çıkan aort ve aort anülüsü Z skorları koarktasyonsuz grupta fazla bulundu (Sırasıyla p değerleri: 0.009, 0.002, 0.034 ve 0.041 idi). Diğer parametreler açısından fark saptanmadı.

Kapak darlığı olmayan BAK'li hastaların ortalama maksimum aort hızları, ekokardiyografileri normal saptanan BAK'li hasta kardeşlerinininkilerle karşılaştırıldığında, kapak disfonksiyonu olmasa da BAK'si olan hastaların aort hızlarının anlamlı olarak arttığı (1.6 ± 0.9 m/sn ve 1.3 ± 0.7 m/sn, $p < 0.001$) izlendi. Kapak disfonksiyonu olmasa da aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke ve çıkan aort Z skorları kardeşlerinden anlamlı olarak fazla idi (p değeri anülüs için 0.003, diğerleri için 0.001).

Biküspid aort kapağı olan hastalar, sol ventrikül duvar kalınlıkları açısından kardeşlerden oluşan grupla karşılaştırıldığında yalnız interventriküler septum kalınlığı farklı bulunmuştu. Bununla birlikte, AD'si olan BAK'li hastalar, ayrı olarak kardeşlerle karşılaştırıldığında, interventriküler septum yanında sol ventrikül arka duvar kalınlığı Z skoru da artmış bulundu (sırasıyla p değerleri: 0.003 ve 0.014) .

Ventriküler septal defekt eşlik eden ve etmeyen AK grupları karşılaştırıldığında, VSD eşlik eden grubun aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke ve çıkan aort Z skorlarının diğer gruptan anlamlı olarak küçük olduğu saptandı (Sırasıyla p değerleri: 0.038, 0.014, 0.007 ve 0.024). VSD eşlik eden 11 AK'li hastanın sadece birinde BAK mevcut idi.

4.1. Bulguların Özeti:

1. Değerlendirilen 263 BAK ve diğer STKA'lı hasta yakınından, 19'unda (%7.2) STKA saptandı. Bunların 14'ünde (%5.3) aort genişlemesi, 5'inde (%1.9) BAK mevcuttu. Bir hasta yakınının başka bir merkezden BAK nedeni ile izlenmekte olduğu öğrenildi, ancak çalışmaya katılmak istemediğinden kapak yapışıklığının tipi ve aort genişliği değerlendirilemedi. Biküspid aort kapaklı hastaların 208 yakını arasında BAK sıklığı %2.4, aort genişlemesi sıklığı %4.8 bulundu. Çalışmaya katılan 86 aileden 11'inde (%12.8) ikinci bir bireyde STKA saptandı. Biküspid aort kapağı değerlendirilen dört hasta yakınından birinin hafif AD ile 1-2° AY, birinin 1-2° AY'si vardı. Diğer ikisinin kapak fonksiyonları normaldi. Hiçbirinde aort genişlemesi izlenmedi. Aort genişlemesi saptanan 13 bireyin dördünde aort kökü, dördünde çıkan aorta ile sınırlı genişleme; beşinde ise hem aort kökü hem de çıkan aortu kapsayan genişleme saptandı.
2. Çalışmamıza dahil edilen aileler arasında akraba evliliği oranı %19.8 bulundu.
3. Biküspid aort kapağı olan 66 hastanın %81.8'i erkek idi ve bu BAK'li hastaların 14'üne (%21.2) AK eşlik ediyordu.
4. Biküspid kapaklı hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında gruplar arasında ekokardiyografik bulgular açısından fark saptanmadı.
5. Biküspid aort kapaklı hastalar arasında AD sıklığı %37.9, AY sıklığı %53, AD+AY sıklığı %25.8, aort genişlemesi sıklığı %48.5 bulundu.
6. İzole BAK'si olan hastaların aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke, çıkan aort ve interventriküler septum kalınlığı Z skorları, kendi kardeşlerinin Z skorlarından anlamlı olarak fazla bulundu. Pulmoner arter genişlikleri arasında fark saptanmadı.
7. İzole BAK'si olanlar ile AK eşlik eden BAK'li hastalar karşılaştırıldığında, kapak disfonksiyonu ve ortalama çıkan aort Z skorları arasında anlamlı fark olmasa da, ÇAG sıklığının izole BAK grubunda fazla olduğu gözlemlendi.
8. Çıkan aortu geniş olan BAK'li hastalar, normal aort genişliğine sahip BAK'li hastalarla karşılaştırdığında, çıkan aortu geniş grubun bütün düzeylerde aort ölçüm Z skorları ile AD, AY, AD+AY ve S-N kapak tipi sıklığı diğer gruptan anlamlı olarak fazla bulundu.

9. Preadölesan ve adölesan (≥ 12 yaş) BAK'li hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında AY ve AD+AY sıklığı açısından anlamlı fark saptanmazken, adölesanlarda ortalama çıkan aort Z skorları ile ÇAG ve AD sıklığı daha fazla bulundu.
10. Biküspid aort kapağı olan hastaların %59.1'inin kapak tipi S-S, %40.9'unun S-N idi. Hastalar kapak tipine göre karşılaştırıldığında S-N kapak tipi olan hastalarda ÇAG sıklığı, AD sıklığı ve AD + AY sıklığı anlamlı olarak fazla idi. Ortalama aort anülüsü Z skoru S-N kapak tipi olan grupta, S-S grubundan büyüktü. İki grup arasında diğer ortalama ekokardiyografik ölçüm Z skorları ve eşlik eden anomaliler açısından fark saptanmadı.
11. Tamamına yakını S-S kapak tipi olan koarktasyon eşlik eden BAK'li hastalar, benzer şekilde S-S kapak tipi olan izole BAK'li 27 hasta ile karşılaştırıldığında anlamlı herhangi bir fark saptanmadı. S-N kapak tipi olanlarla karşılaştırıldığında ise AD sıklığı, ÇAG sıklığı, ortalama çıkan aort ve aort anülüsü Z skorları koarktasyonsuz grupta fazla bulundu.
12. Kapak disfonksiyonu olmasa da BAK'si olan hastaların aort hızlarının kardeş grubuna göre anlamlı olarak arttığı ve aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke ve çıkan aort Z skorlarının da kardeşlerinden anlamlı olarak fazla olduğu gözlemlendi.
13. Aort darlığı olan BAK'li hastalar ayrı olarak kardeşlerle karşılaştırıldığında, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar ölçüm Z skorları BAK'li grupta anlamlı olarak artmış bulundu.
14. Biküspid aort kapaklı hastalarda saptanan ÇAG sıklığı ile aort anülüsü ve çıkan aort Z skorları STKA grubundakilerden; STKA'lı bireylerde gözlenen sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol atrium ve pulmoner arter genişliği Z skorları ile VSD ve PDA eşlik etme sıklığı BAK grubundaki hastalardan anlamlı olarak fazla bulundu. Kapak disfonksiyonu açısından iki grup arasında fark saptanmadı.
15. Sol taraf kardiyovasküler anomalisi olan hastaların sol atrium genişliği, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı Z skorları kardeş grubundan anlamlı olarak fazla bulundu.

16. Ventriküler septal defekt eşlik eden AK'li hastaların aort anülüsü, sinüs Valsalva, sinotübüler bileşke ve çıkan aort Z skorlarının etmeyenlerden anlamlı olarak küçük olduğu saptandı.
17. Biküspid aort kapağı ve diğer STKA'lı hasta kardeşlerinin tamamının ekokardiyografik değerlendirmesi normal sınırlarda bulundu. Bu hastaların ortalama ekokardiyografik ölçüm Z skorlarının hiçbiri, olması beklenen değerden 1 SD'den fazla sapmamıştı.

5. TARTIŞMA

Biküspid aort kapağı en sık görülen doğuştan kalp hastalığıdır. Toplumdaki prevalansı %0.5 ile 1 arasındadır. Çocukluk çağında genellikle asemptomatik olmasına rağmen kapağın ilerleyici fibrozis ve kalsifikasyonu ile erişkin yaşlarda kapak disfonksiyonu gelişebilir. Biküspid aort kapağı, STKA'lar arasında önemli bir yer tutar. Diğer STKA'lar, BAK kadar sık görülmeseler de önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedirler [4-6].

Önce BAK'nin bazı ailelerde kümelendiği, birkaç kuşakta kapak patolojisi olan bireylerin bulunduğu gözlenmiş ve daha sonra STKA'lı hasta yakınlarında da BAK ve diğer STKA'ların sıklığının toplum genelinden fazla olduğu saptanmıştır. Sporadik olanlar yanında, STKA'ların bir kısmının değişken penetranslı OD kalıtıldığı görülmüştür [1, 2, 6, 14]. Bu anomalilere yol açabilecek bazı genler bulunmuş; başka muhtemel genlerin de olabileceği düşünülmüştür [22, 25].

McBride ve ark. [2] STKA'lı 124 hastanın 413 yakını taramış ve 29'unda (%7) benzer anomali saptamışlardır (18 BAK, 3 AKD, 3 AK ve 5 HSKS). Kerstjens-Frederikse ve ark. [128] ise 142 hastanın 449 yakını taramış ve 27'sinde (%6) sol taraf kardiyovasküler anomali (20 BAK, 3 AKD, 1 AK, 1 ÇAG ve 2 HSKS) bulmuşlardır. Başka bir çalışmada 113 sol taraf kardiyovasküler anomalili hastanın 282 yakınından 13'ünde (%4.6) BAK, 5'inde (%1.8) ÇAG tespit edilmiştir [122]. Çalışmamızda STKA'lı 86 hastanın 263 yakını değerlendirildi ve 19'unda (%7.2) benzer anomali saptandı. Bunların 14'ünde (%5.3) aort genişlemesi ve 5'inde (%1.9) BAK mevcuttu. Sol taraf kardiyovasküler anomali sıklığı diğer çalışmalarla benzer bulundu ancak saptanan anomalilerin çeşitliliği az idi. Bununla birlikte, STKA'lı hasta ailelerinde aort genişlemesine diğer çalışmalara oranla daha sık rastlandı.

Taranan bireylerden 208'i BAK'li hastaların yakınları idi ve bunlar arasında BAK sıklığı %2.4 (5/208) bulundu. Biküspid aort kapaklı hasta ailelerinde yapılan ekokardiyografik tarama çalışmalarında, akrabalar arasında BAK sıklığı %9 ile 10 arasında bulunmuştur [1, 6, 8]. Ülkemizde yapılan, BAK prevalansının araştırıldığı iki çalışmada da erkeklerde hastalığın prevalansı %0.7 civarında saptanmıştır.

Bunlardan birinde genel populasyondaki sıklık %0.5 bulunmuştur. Diğeri erkek askeri öğrenciler arasında yapıldığından kızlardaki sıklığı değerlendirilmemiştir [4, 129]. Çalışmamızda, diğer çalışmalara göre oldukça düşük oran saptanmış olsa da, ülkemizde BAK prevalansının %0.5 olduğu düşünülürse, BAK'li hasta yakınlarındaki prevalansının yaklaşık 5 kat arttığı söylenebilir. Bazı gen mutasyonları ile ilişkisi en fazla ortaya konulmuş kalp anomalilerinden biri olan BAK'nin, kalıtımını etkileyen çevresel ve toplumsal faktörlerin olması da olasıdır.

Ülkemizde, Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'ne göre daha sık akraba evliliği yapılmakta ve bu evliliklerin oranı %20-25'i bulabilmektedir [130]. Çalışmamıza dahil edilen aileler arasında akraba evliliği oranı, ülkemiz verileri ile uyumlu olarak %19.8 olmasına rağmen OD kalıtılabildiğine ilişkin bulgular olan STKA'ların sıklığı diğer ülkelerden fazla bulunmamıştır.

Farklı çalışmalarda oranlar değişebilmekle birlikte, değişmeyen bulgu BAK ve diğer STKA'ların erkeklerde kızlardan daha sık görülmesidir [1, 2, 4, 122]. Sol taraf kardiyovasküler anomalisi olan 86 hastamızın 70'i (%81.4) erkek idi ve erkek/kız oranı 4.4 saptandı. Biküspid aort kapağı olan hastalarımızın da çoğunluğu (%81.8) erkek idi. Hastalarımız cinsiyete göre karşılaştırıldığında, ekokardiyografik ölçümler ve kapak disfonksiyonu açısından farklılık saptanmadı. Della Corte ve ark. [54], 280 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sinüs Valsalva genişliği ve AY'nin erkeklerde, AD'nin ise kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada, AD ve AY erkeklerde daha sık gözlenmiş, ancak bu çalışmada cinsiyetin kapak disfonksiyonu için bağımsız bir etken olup olmadığı çoklu varyans analizi ile incelenmemiştir [71]. Thanassoulis ve ark. [131]'in çalışmasında olduğu gibi tekli varyans analizi ile incelendiğinde erkek cinsiyet ile aort kökü genişliği arasında ilişki bulunduğu halde, çoklu varyans analizi ile cinsiyetin etkisi olmadığı görülmesi de mümkündür. Çalışmaların çoğunda, özellikle çocuk yaş grubunda yapılanlarda, BAK'li hastaların bulgularının cinsiyete göre değişmediği saptanmıştır [32, 132].

Biküspid aort kapaklı küçük çocukların çoğunda kapak disfonksiyonu saptanmazken zamanla AD ve/veya AY sıklığı artar. Genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada, hastaların %20'sinde izlem sırasında müdahale gerektirecek düzeyde kapak

disfonksiyonu geliştiği gözlenmiştir. Bir başka çalışmada, aort darlığı nedeniyle cerrahi müdahale gereken 40-49 yaşları arasındaki hastaların %14, 50-59 yaşları arasındakilerin %30, 60-69 yaşları arasındakilerin %35'inde BAK saptanmıştır [5, 71, 133]. Müdahale gerektirmeyen darlıklarla birlikte, erişkinlerde AD'lerin en az yarısından BAK sorumlu tutulmaktadır [5]. Kapak disfonksiyonu sıklığı yaş ile arttığı ve hasta populasyonları farklı yaşlarda olduğu için çalışmalarda saptanan AD ve AY oranları değişkenlik göstermektedir [32, 33]. Biküspid aort kapaklı hastalarımız arasında AD sıklığı %37.9, AY sıklığı %53, AD+AY sıklığı %25.8 bulundu. Ciddi düzeyde AD ve AY sıklığı sırası ile %7.6 ve %4.5 idi. Ciddi aort darlığı olan beş hastaya balon valvuloplasti yapılmış ve birinde ikinci derece yetersizlik gelişmişti. Kapak disfonksiyonunun yaşla arttığını bildiren literatürle uyumlu olarak, adölesan hastalarımızdaki AD, AY ve AD+AY sıklığı, preadölesan hastalara oranla yüksek bulundu, ancak istatistiki anlamlılık yalnız AD için mevcuttu (p:0.026).

Biküspid aort kapaklı hastaların %35-80'inde ÇAG görülür. Kapak disfonksiyonu gibi ilerleyici bir bozukluktur ve izlem sırasında saptanan yeni olgularla prevalansı giderek artar. Daha nadir olarak diğer aort düzeylerinde de genişleme gözlenebilir [7]. Aort yetersizliği, atım hacmi ve damar duvar gerilimini artırarak aort genişlemesine neden olabildiği gibi, genişlemiş aort kökü de kapak yaprakçıklarını birbirinden uzaklaştırarak AY nedeni olabilir. Jet akımına neden olan aort darlığı da bazı çalışmalarda ÇAG ile ilişkili bulunmuştur [5, 52, 54, 131]. Bununla birlikte, kapak disfonksiyonu olmayan veya olup da kapak replasmanı ile düzeltilen hastalarda da ÇAG görülebilmektedir. Bu da, aort genişlemesinin, aort darlık ve/veya yetersizliğinden çok, arter duvarındaki yapısal bozukluktan kaynaklandığını; kapak disfonksiyonunun da kolaylaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir [3, 33, 64, 134]. Çıkan aort genişlemesinin kapak disfonksiyonundan bağımsız bir bozukluk olduğunu destekleyen başka bir çalışmada Keane ve ark. [135] darlık ve yetersizlik durumları birbirine benzeyen 118 BAK'li hasta ile 77 triküspid aort kapaklı hastayı karşılaştırmış ve BAK'li hastaların aort ölçümlerinin daha büyük olduğunu saptamışlardır. Biküspid aort kapaklı 66 hastamızın çıkan aort z skorları ortalaması 1.6 ± 1.9 idi ve bütün seviyeler için aort ölçümleri kardeşlerine göre anlamlı olarak fazla bulundu. Bu hastaların 32'sinde (%48.5)'inde aort genişlemesi saptandı. Çıkan

aort %42.4'ünde, %12.1'inde aort anülüsü, %6'sında aort kökü (sinüs Valsalva) ve %6'sında sinotübüler bileşke düzeyinde genişleme mevcut idi ve bunların bir kısmında birden fazla seviyede genişleme gözlemlendi. Nistri ve ark. [3]'ün çalışmasında bahsi geçen bölgelerdeki aort genişleme sıklığı sırasıyla %43.9, %7.5, %19.6 ve %15 bulunmuştur. Çalışmamızda çıkan aort genişlemesi olanlarda AD, AY ve AD+AY sıklığı, olmayanlara göre fazla bulundu. Bununla birlikte, aortu genişleyen 32 hastanın 9'unda (%28.1) kapak disfonksiyonu olmaksızın bozukluk gelişmişti. Aort genişlemesinin ilerleyici oluşu ile uyumlu olarak, adölesan hastalarımızdaki ortalama çıkan aort Z skorları ve ÇAG sıklığı, preadölesan hastalara oranla yüksek bulundu.

Aort anevrizması nedeni ile opere olan hastaların %20'sinde bozukluğun ailesel kümelenme gösterdiği ve ailesel torasik aort anevrizmalarının da BAK gibi düşük penetranslı OD kalıtıldığı bildirilmiştir [136]. Çoğu normal aort kapaklı olan BAK'li hasta yakınlarının yaklaşık 1/3'ünde ÇAG saptanmış ve biküspid aort kapağının aort genişlemesine neden olmasından çok, herikisinin de aynı genetik bozukluğun farklı fenotipik sonuçları olabileceği ileri sürülmüştür [8, 137]. Biküspid aort kapaklı hastaların 208 yakınından 10'unda (%4.8); toplam 263 STKA'lı hasta yakınından 14'ünde (%5.3) kapak patolojisi olmaksızın aort genişlemesi saptandı. Aort genişlemesi olan 10 aileden 3'ünde (%30) birden fazla bireyde genişleme mevcut idi. Bir ailede aort rüptürüne bağlı ölüm öyküsü vardı. Biküspid kapaklı hasta ailelerinde aort genişlemesi sıklığı bahsi geçen literatürlere oranla oldukça düşük bulundu. Bununla birlikte, çalışmamızda bulunana benzer şekilde Huntington ve ark. [6] da 186 BAK'li hasta yakınının en fazla 12'sinde (%6.5) çıkan aort genişlemesi izlenmiştir. Başka bir çalışmada 50 biküspid aort kapaklı hasta ve onların 259 akrabasından oluşan 309 bireyden yalnızca 8'inde (%2.6) aort genişlemesi gözlenmiş; hem hastalar hem akrabalarında ÇAG sıklığı oldukça düşük bulunmuştur [1]. Hasta kardeşlerinin hiçbirinde aort genişlemesi yok iken, daha yaşlı hasta yakınlarında olması nedeniyle, ilerleyen dekadlarda kardeş grubundan bazı bireylerde de ÇAG gelişebileceğini öngörmekteyiz. Biküspid aort kapaklı hasta yakınlarında yapılan çalışmaların çoğunda çıkan aortta genişleme [54, 137], bazılarında ise aort kökünde genişleme daha yaygın morfolojik özellik olmuştur [8]. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda (%81.4) çıkan aortta genişleme saptansa da, bu hastaların damar patolojisi izlenen 9 yakınından sadece 2'sinde çıkan aort

genişlemiştir. Dört hastada aort kökü, üçünde ise hem aort kökü hem çıkan aortu kapsayan genişleme gözlemlendi.

Biküspid aort kapağı morfolojik tipleri içinde en sık görüleni S-S yapışıklığı olan tip, daha sonra S-N yapışıklığı olan tiptir. Sol koroner-nonkoroner yapışıklığı oldukça nadirdir. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmaların çoğunda morfolojik tipler ile klinik bulgular arasında ilişki saptanmıştır. Sağ koroner-nonkoroner yapışıklığı olanlarda diğer hastalara göre AD ve/veya AY sıklığının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [32, 33, 138]. Calloway ve ark. [132]'in çocuk ve erişkin yaş gruplarından 281 BAK'li hasta ile yaptıkları çalışmada; çocuklarda S-N yapışıklığı olanlarda, erişkinlerde ise S-S yapışıklığı olanlarda daha sık kapak disfonksiyonu saptanmıştır. Kapak morfolojisi ile disfonksiyonunun ilişkili bulunmadığı çalışmalar da vardır [139]. Hastalarımızın da %59.1'inin kapak tipi S-S, %40.9'unun S-N yapışıklığı şeklinde idi. Sol koroner-nonkoroner yapışıklığı saptanmadı. S-N yapışıklığı olan hastalarda, AD sıklığı ve AD + AY sıklığı anlamlı olarak fazla bulundu. Önemli düzeyde AD'si olan yedi hastanın hepsinde S-N yapışıklığı vardı.

Kapak tipi S-N olan hastaların aort ölçüm Z skorları, S-S kapak tipli olan hastalarla karşılaştırıldığında, aort anülüsü Z skoru S-N yapışıklığı olan grupta daha büyük bulundu. Çıkan aort ortalama Z skorları arasında fark olmasa da, Z skoru 2'den fazla olan bireylerin oranı, yani ÇAG sıklığı S-N kapak tipi olanlarda daha fazla idi. Kapak morfolojisi ile aort genişliği arasındaki ilişki, kapak tipi ile disfonksiyonu ilişkisi kadar iyi ortaya konulamamıştır. Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. S-N kapak tipi ile ÇAG arasında ilişki saptanmış, ancak çoklu varyans analizi ile istatistiksel anlamlılığı kaybolmuştur (p:0.06) [52, 55]. Başka araştırmacılar ise S-S yapışıklığı olanlarda aort anülüsü ve sinüs Valsalva genişliğinin daha fazla olduğunu, ÇAG açısından fark olmadığını ileri sürmüşlerdir [139, 140]. Kapak tipi ile aort ölçümleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını savunan araştırmacılar da vardır [33].

Aort koarktasyonu ile birliktelik gösteren biküspid aort kapaklı hastaların büyük çoğunluğunda S-S kapak tipi saptanmış ve AK eşlik eden bireylerde kapak disfonksiyonu ve çıkan aort genişlemesinin, etmeyenlerden daha nadir görüldüğü

savunulmuştur [33, 138, 141]. İzole BAK'si olan hastalarımız, AK eşlik eden BAK'lilerle karşılaştırıldığında kapak disfonksiyonu, ÇAG sıklığı ve çıkan aort ortalama Z skoru izole BAK'li hastalarda fazla bulundu, ancak daha önceki çalışmalardan farklı olarak yalnız ÇAG sıklığındaki artış için istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Kapak tipi S-N olan izole BAK'li 25 hasta AK eşlik eden hastalarla karşılaştırıldığında ÇAG sıklığındaki artış yanında AD sıklığı, çıkan aort ve aort anülüsü ortalama Z skorları için de anlamlı fark bulundu. AK ile birliktelik gösteren 14 BAK olgusundan %92.3'ünün kapak tipi S-S idi. Bu hastalar, benzer şekilde S-S kapak tipi olan izole BAK'li 27 hasta ile karşılaştırıldığında ÇAG sıklığı, kapak disfonksiyonu dahil hiçbir anlamlı fark saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da koarktasyonu olmayan hastalarda kapak disfonksiyonu ve ÇAG sıklığı, olanlardan fazla bulundu. Bu veri de, kapak disfonksiyonu ve ÇAG'nin AK eşlik edenlerde daha az görülmesini, kapak tipinden bağımsız olarak bizzat AK varlığına bağlayan çalışmalarla uyumlu idi [138, 141]. Aort koarktasyonu olan hiçbir BAK'li hastamızda ciddi AD veya AY saptanmadı.

Biküspid aort kapağı olan hastalarda, kapak morfolojilerine göre klinik bulguların değişebilmesinin nedeni açık değildir. Fernandez ve ark. [142], fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, S-N yapışıklığının ventriküllerin ortak çıkış yolunda endokardiyal yastıkların oluşumu; S-S yapışıklığının ise anormal nöral krest hücre davranışı ve aortopulmoner ayrılma ile ilişkili bozukluklardan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Nöral krest hücreleri ile ilişkili anormalliklerin BAK ve AK'ye neden olabilmesi ve AK eşlik eden BAK'lerin büyük çoğunluğunda S-S yapışıklığı olması da bu görüşü desteklemektedir [29]. S-S ve S-N kapak tiplerinin etiyolojik kökenlerinin farklılığının, kapak morfolojisi ile ilişkili klinik bulguların da değişkenliğine neden olması mümkündür.

Biküspid aort kapaklı hastaların aortlarında olduğu gibi, pulmoner arterlerinde de yapısal bozukluk olabildiği ve pulmoner kapak patolojisi olmayan BAK'li hastaların aortları yanında pulmoner arterlerinde de genişleme olabildiği ileri sürülmüştür [143, 144]. Çalışma grubumuzdaki BAK'li hastaların ana pulmoner arter Z skorları ile kardeşlerinin Z skorları arasında fark saptanmadı. Pulmoner arteri geniş bulunan sadece iki hasta vardı. Bunlardan biri önemli düzeyde soldan sağa şantı olan ve opere

edilen atrioventriküler septal defektli bir hasta, diğeri yenidoğan döneminde PDA nedeniyle opere olan bir hasta idi. İkisinin de aortları geniş bulunmadı.

Kapak darlığı olmayan BAK'li hastalarda dahi akım hızı artışı ve türbülant akım gözleendiği, farklı kapak tiplerinde farklı akım paternleri olduğu ve bu akım şekillerinin kapak disfonksiyonu olmayan bireylerde gözlenen aort anevrizmaları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [145]. Çalışmamızda da kapak darlığı olmayan BAK'li hastaların maksimum aort hızlarının, bu hastaların kardeşlerinininkilere göre anlamlı olarak arttığı izlendi. Darlığı olmayan BAK'li hastalar arasında ÇAG sıklığı %27.9 saptandı.

Aort kapak darlığı veya sol ventrikül ardyükünü artıran herhangi bir anomalisi olan hastaların sol ventrikül duvar kalınlıklarında artış ve boşluk genişliğinde azalma; belirgin AY olan hastaların sol ventrikül boşluk genişliğinde artma izlenebilir [7]. Aort darlığı olan BAK'li hastaların interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar ölçüm Z skorları kardeşlerinininkilerden anlamlı olarak fazla bulundu. Sol ventrikül duvar kalınlığında artış saptanan 10 hastanın 4'ünde önemli düzeyde AD, 5'inde AK vardı. Bir hastanın BAK'sine hipertrofik kardiyomyopati eşlik ediyordu. Bu 10 hastanın 4'ünde sol ventrikül boşluk genişliğinde azalma saptandı. Boşluk genişliğinde artma saptanan BAK'li iki hastadan birinde önemli düzeyde AY mevcut iken; eşlik eden atrioventriküler kanal defekti nedeniyle opere olan diğeri önemli düzeyde rezidüel mitral yetersizliği vardı.

Aort koarktasyonlu hastalar arasında %46.7 olan BAK sıklığı, diğeri çalışmalarda bulunanlarla benzer idi [12, 138]. Farklı çalışmalarda farklı oranlar bildirilse de aort koarktasyonuna sıklıkla PDA ve/veya VSD de eşlik edebilmektedir [33, 146]. Notch sinyal yolağının kardiyak gelişimde önemli fonksiyonlarının olması ve ilgili genlerdeki bazı mutasyonların STKA'lar, VSD, Fallot tetralojisi ve triküspid kapak atrezisine yol açabilmesi bu birlikteliğin nedeni olabilir [22, 119, 147]. Koarktasyonlu 30 hastamızın 11'inde (%36.7) VSD, 5'inde (%16.7) PDA saptandı. Biküspid aort kapağı eşlik eden 14 AK'li hastadan yalnızca birinde (%7.1) VSD mevcut iken, etmeyen 16 hastadan 10'unda (%62.5) VSD saptandı. Oysa Ciotti ve ark. [33]'ün çalışmasında bu oranlar sırası ile %20 ve 36 bulunmuştur. Çalışmamızdaki oranların farklılığı hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

Ventriküler septal defekt eşlik eden AK'li hastaların aort ölçümleri etmeyenlerden bütün seviyeler için küçük bulundu. Koarktasyona yol açtığı ileri sürülen hemodinamik teoriyle benzer şekilde, aorttan geçen kan akımının soldan sağa şant nedeni ile azalması bu küçüklüğün nedeni olabilir [148].

Onaltısını AK'li, üçünü AKD'li hastaların oluşturduğu diğer STKA'lı hastalar grubunun pulmoner anülüs, ana pulmoner arter, sol atrium genişlikleri, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı Z skorları kardeş grubundan anlamlı olarak fazla bulundu. Rekoarktasyon veya AD nedeni ile bu hastaların %75'inde ardyükün artmış bulunmasının, sol ventrikül duvarının kalınlaşmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu hastaların önemli kısmında saptadığımız VSD ve/veya PDA'nın etkisiyle, pulmoner artere giden ve sol atriuma dönen kan akımının artması, bu boşluklardaki genişlemenin nedeni olabilir. Diğer STKA'lı hasta grubunda VSD ve PDA eşlik etme sıklığı ile sol atrium ve ana pulmoner arter genişliği ile sol ventrikül arka duvar kalınlık Z skorları BAK'li hasta grubundan fazla bulundu. Bu durumun muhtemel nedeni, yukarıda bahsedilene benzer mekanizmalarla sol atrium ve pulmoner arter genişliği ile ventrikül duvar kalınlaşmasına yol açan anomalilerin diğer STKA'lar grubunda daha sık gözlenmesidir. Bununla birlikte, aort anülüsü ve çıkan aort Z skorları ile ÇAG sıklığı, tahmin edilebileceği gibi BAK'li hasta grubunda diğer STKA grubundan fazla bulundu.

6. SONUÇ

Biküspid aort kapağı çocukluk yaş grubunda sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen fibrozis ve kapak kalsifikasyonunun etkisiyle hastaların önemli bir kısmında ilerleyen dekadlarda kapak replasmanı gerektiren disfonksiyon gelişir. Enfektif endokardit, aort disseksiyonu, aort rüptürü ve çoğu zaman eforla ilişkili ani ölüm bilinen kapak hastalığı olan semptomatik veya asemptomatik hastalar yanında, aort kapağının biküspid olduğundan haberdar olmayan bireyler için de önemli problemlerdir. Diğer STKA'lı hasta yakınlarında da bulgu vermeyen valvuler darlık veya aort anevrizması saptanabildiğinden, onların da benzer problemlerle karşılaşmaları olasıdır. Bu komplikasyonların neredeyse tamamının ciddi sorun oluşturmadan önlenabilir olması, hastaların zamanında tanınıp, gerektiğinde müdahale edilmesini zorunlu kılar. Ekokardiyografi değerli bir tanı aracıdır, ancak tüm toplumu taramak mümkün değildir. Biküspid aort kapağı, AK ve diğer STKA'ların dominant kalıtılabilmeleri, bazı ailelerde kümelenme gösterebilmeleri, Notch1 geni gibi bazı genlerle ilişkilendirilmeleri ve bu hastaların yakınlarında kapak anomalisi olmadan aort anevrizması gelişebilmesi nedeniyle en azından BAK'li, mümkün olursa tüm STKA'lı çocuk veya erişkin hasta yakınlarının BAK ve aort anevrizması açısından taranması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu hastalıkların neden olabileceği olası morbidite, mortalite, iş gücü kaybı ve hastane masrafları yanında, ülkemizde devletin belirlediği transtorasik ekokardiyografi ücretinin 26.2 TL olduğu düşünülürse, taramanın ekonomik olduğu da görülecektir.

Değerlendirilen 263 STKA'lı hasta yakınının %5.3'ünde aort genişlemesi, %1.9'unda BAK saptandı. Yeni tanı alan biküspid aort kapağı ve aort genişlemesi olan 17 hasta yakını ile romatizmal mitral kapak hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomyopatisi saptanan birer hasta erişkin kardiyoloji polikliniğinden izleme alındı. Hiçbirinin bulguları müdahale gerektirecek ciddiyette değildi. Kapak disfonksiyonu olanlar enfektif endokardit profilaksisi ve aort genişlemesi olanlar ileriki yıllarda gelişebilecek hipertansiyonla mücadelenin önemi konularında bilgilendirildi. Önümüzdeki yıllarda yapılacak gen çalışmalarına ışık tutmak amacıyla birden fazla bireyinde STKA saptanan ailelerdeki hastaların bir kısmının

DNA'ları ayırtıldı. Geri kalanların DNA ayırtma işlemleri de önümüzdeki aylarda tamamlanacaktır. Bu araştırma, ülkemizde yapılan ve BAK ile diğer STKA'lı hasta yakınlarının kardiyovasküler anomaliler açısından tarandığı ilk çalışmadır. Daha geniş kapsamlı tarama çalışmaları ile sol taraf kardiyovasküler anomalilerin patogenezi ve genotipik özelliklerinin bütünüyle ortaya konulması, koruyucu ve tedavi edici yeni yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacaktır.

ÖZET

Biküspid Aort Kapağı veya Diğer Sol Taraf Kardiyovasküler Anomalisi Olan Hasta Ailelerinde Kardiyovasküler Anomali Sıklığı ve Ekokardiyografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Amaç: Biküspid aort kapağı (BAK) veya diğer sol taraf kardiyovasküler anomalisi (STKA) olan hasta ailelerinde benzer anomalilerin sıklığının belirlenmesi ve hastalar ile ailelerinde saptanan kardiyak anomalilerin ekokardiyografik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2010 – Ağustos 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda BAK ve/veya biküspid olmayan aort kapak darlığı, aort koarktasyonu (AK), kesintili aort arkı ve izole çıkan aort genişlemesi (ÇAG) gibi diğer STKA'lar nedeniyle değerlendirilen hastalar ve bu hastaların yakınları çalışmaya alındı. Genetik bozukluğu olan hastalar ve yakınları çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ve birinci derece yakınlarına ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme ile sol taraf kardiyovasküler anomali saptanan her yeni bireyin yakınları da kademeli örnekleme yöntemiyle çalışmaya katıldı. Hastalar BAK, BAK + AK ve diğer STKA'lar olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi. Hasta yakınları da ailelerindeki probandın kardiyak anomalisine göre gruplanarak değerlendirildi. Hastalar ve kardeşlerinin ekokardiyografik ölçümleri, Z skorları hesaplanarak standardize edildi ve grupların bulgularının karşılaştırmasında bu skorlar esas alındı. $P < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 263 BAK ve diğer STKA'lı hasta yakınından, 19'unda (%7.2) STKA saptandı. Bunların 14'ünde (%5.3) aort genişlemesi, 5'inde (%1.9) BAK mevcuttu. Çalışmaya alınan 86 aileden 11'inde (%12.8) ikinci bir bireyde STKA saptandı. Biküspid aort kapağı olan 66 hastanın %81.8'i erkek idi ve bu BAK'li hastaların 14'üne (%21.2) AK eşlik ediyordu. Biküspid aort kapaklı hastalar arasında aort darlığı (AD) sıklığı %37.9, aort yetersizliği (AY) sıklığı %53, AD+AY sıklığı %25.8, aort genişlemesi sıklığı %48.5 bulundu. Biküspid kapağı olan

hastaların aort ölçümleri, sağlıklı kardeşlerinin ölçümlerinden fazla idi. Adölesan BAK'li hastalarda ÇAG ve AD sıklığı, preadölesan hastalardan fazla bulundu. Sağ koroner-nonkoroner yaprakçık yapışıklığı olan hastalarda kapak disfonksiyonu ve aort genişlemesine daha sık rastlandı. Biküspid aort kapaklı hastalarda saptanan ÇAG sıklığı ile aort anülüsü ve çıkan aort Z skorları STKA grubundakilerden; STKA'lı bireylerde gözlenen sol atrium genişliği ve sol ventrikül arka duvar kalınlık Z skorları ile ventriküler septal defekt (VSD) ve patent duktus arteriosus eşlik etme sıklığı BAK grubundaki hastalardan anlamlı olarak fazla bulundu. VSD eşlik eden AK'li hastaların aort genişliklerinin etmeyenlerden küçük olduğu saptandı.

Sonuç: Biküspid aort kapağı ve diğer STKA'ların yol açtığı enfektif endokardit, aort disseksiyonu, aort rüptürü ve ani ölüm komplikasyonlarının neredeyse tamamının ciddi sorun oluşturmadan önlenabilir olması, hastaların zamanında tanınıp, gerektiğinde müdahale edilmesini zorunlu kılar. Çalışmamız sırasında yeni tanı alan hasta yakınlarının izleme alınması ve hastalıkları ile ilgili bilgilendirilmeleri sağlandı. Biküspid aort kapağı ve diğer STKA'ların dominant kalıtılabildikleri ve bazı ailelerde kümelenebildiklerinin gösterilmesi ve bu hastaların yakınlarında kapak anomalisi olmadan aort anevrizması gelişebilmesi nedeniyle en azından BAK'li, mümkün olursa tüm STKA'lı hasta yakınlarının benzer anomaliler açısından taranması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu araştırma, ülkemizde yapılan ve STKA'lı hasta yakınlarının kardiyovasküler anomaliler açısından tarandığı ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: Biküspid aort kapağı, sol taraf kardiyovasküler anomaliler, ailesel, ekokardiyografik tarama, Notch1 geni

SUMMARY

The Evaluation of the Frequency and Echocardiographic Features of Cardiovascular Anomalies Among the Families of the Patients with Bicuspid Aortic Valve or Other Left-sided Cardiovascular Anomalies

Objective: The aims of the study were to determine the frequency of the cardiovascular anomalies among the families of the patients with bicuspid aortic valve (BAV) or other left-sided cardiovascular anomalies (LSCAs) and to evaluate the echocardiographic features of these anomalies in the patients and their relatives.

Materials and Methods: The patients, evaluated with BAV and/or other LSCA such as valvular aortic stenosis apart from BAV, coarctation of the aorta (CoA), interrupted aortic arch and isolated dilatation of ascending aorta (DAA) in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology between October 2010 and August 2011 and their first degree relatives were enrolled into the study. The patients with any genetic abnormality and their families were excluded. All the patients and relatives underwent an echocardiographic examination. The first degree relatives of every individual with newly diagnosed cardiovascular anomaly were also sequentially included. The patients were assessed in three groups: BAV, BAV+CoA and other LSCAs. The relatives were grouped and evaluated according to the diagnosis of the proband in their families. The echocardiographic measurements of the patients and their siblings were standardized by computing Z-scores and then compared. P value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results: Any LSCA was determined in 19 of the 263 relatives (7.2%) of the patients with BAV or LSCAs. Fourteen of those (5.3%) had aortic dilatation and five (1.9%) had BAV. A second individual with a left-sided cardiovascular anomaly was observed in 11 of the 86 (12.8%) families investigated. Most of the 66 patients with BAV (81.8%) were male and 14 out of these 66 patients (21.2%) had CoA as an associated anomaly. The frequencies of aortic stenosis (AS), aortic regurgitation (AR), AS+AR, and aortic dilatation in the patients with BAV were found 37.9%, 53%, 25.8% and 48.5% respectively. The aortic measurements of the patients with

BAV were larger than the healthy siblings' values. The adolescent patients with BAV had more frequently DAA and AS, when compared with preadolescent patients. The valvular dysfunction and aortic dilatation were more commonly observed in the patients who had bicuspid valves with right coronary and noncoronary leaflet fusion. The rate of DAA and the Z-scores of aortic annulus and ascending aorta dimensions were greater in BAV group when compared to other LSCAs group. Whereas the frequency of associated ventricular septal defect (VSD) and patent ductus arteriosus together with the Z-scores of left atrial size and left ventricular posterior wall thickness were higher in LSCAs group. The individuals with CoA and VSD had smaller aortic measurements than the ones without VSD.

Conclusion: The complications of BAV and other LSCAs are infective endocarditis, aortic dissection, aortic rupture and sudden death. As almost all those problems are preventable, timely diagnosis and prompt treatment of the patients are crucial. The newly diagnosed individuals with LSCAs during the study period were informed about their diseases and followed up regularly. Because BAV and other LSCAs may be inherited in an autosomal dominant manner, the clustering of those anomalies in some families is observed, and the aortic aneurysms without valvular disease are prevalent among the kindred of those patients, we recommend echocardiographic screening of the relatives of all patients with LSCAs. If not possible, at least it should be achieved for the families of the patients with BAV. This was the first study from Turkey that performed echocardiographic screening of the relatives of the patients with LSCAs.

Keywords: Bicuspid aortic valve, left-sided cardiovascular anomalies, familial, echocardiographic screening, Notch1 gene

KAYNAKLAR

1. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(1): 138-143.
2. McBride KL, Pignatelli R, Lewin M, Ho T, Fernbach S, Menesses A, Lam W, Leal SM, Kaplan N, Schliekelman P, Towbin JA, Belmont JW. Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: segregation, multiplex relative risk, and heritability. *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2): 180-186.
3. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999; 82(1): 19-22.
4. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005; 150(3): 513-515.
5. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000; 83(1): 81-85.
6. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7): 1809-1812.
7. Schneider DJ, Moore JW. Aortic stenosis. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 968-987.
8. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24): 2288-2295.
9. Gerboni S, Sabatino G, Mingarelli R, Dallapiccola B. Coarctation of the aorta, interrupted aortic arch, and hypoplastic left heart syndrome in three generations. *J Med Genet* 1993; 30(4): 328-329.
10. Menahem S. Familial aggregation of defects of the left-sided structures of the heart. *Int J Cardiol* 1990; 29(2): 239-240.

11. Wessels MW, Berger RM, Frohn-Mulder IM, Roos-Hesselink JW, Hoogeboom JJ, Mancini GS, Bartelings MM, Krijger R, Wladimiroff JW, Niermeijer MF, Grossfeld P, Willems PJ. Autosomal dominant inheritance of left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2): 171-179.
12. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995; 4(6): 581-590.
13. Mack G, Silberbach M. Aortic and pulmonary stenosis. *Pediatr Rev* 2000; 21(3): 79-85.
14. Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, Boughman JA, Clark EB, Scheel J, Brenner JJ. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet A* 2004; 124A(3): 225-230.
15. Fishman NH, Hof RB, Rudolph AM, Heymann MA. Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation* 1978; 58(2): 354-364.
16. Hinton RB, Jr., Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(16): 1590-1595.
17. Whittemore R, Wells JA, Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(6): 1459-1467.
18. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in notch1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437(7056): 270-274.
19. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, Erasmi AW, Hagemann C, Wrobel S, Borzysm K, Schunkert H, Sievers HH, Erdmann J. Novel missense mutations (p.T596m and p.P1797h) in notch1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345(4): 1460-1465.
20. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM 3rd. Novel notch1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(2): 290-296.

21. High FA, Epstein JA. The multifaceted role of notch in cardiac development and disease. *Nat Rev Genet* 2008; 9(1): 49-61.
22. McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW, Cole SE. Notch1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet* 2008; 17(18): 2886-2893.
23. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, Shooner K, Keddache M, Benson DW. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007; 121(2): 275-284.
24. Hinton RB, Martin LJ, Rame-Gowda S, Tabangin ME, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(12): 1065-1071.
25. Zhao W, Wang J, Shen J, Sun K, Zhu J, Yu T, Ji W, Chen Y, Fu Q, Li F. Mutations in *vegfa* are associated with congenital left ventricular outflow tract obstruction. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(2): 483-488.
26. Ellison JW, Yagubyan M, Majumdar R, Sarkar G, Bolander ME, Atkinson EJ, Sarano ME, Sundt TM. Evidence of genetic locus heterogeneity for familial bicuspid aortic valve. *J Surg Res* 2007; 142(1): 28-31.
27. McBride KL, Marengo L, Canfield M, Langlois P, Fixler D, Belmont JW. Epidemiology of noncomplex left ventricular outflow tract obstruction malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, hypoplastic left heart syndrome) in Texas, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(8): 555-561.
28. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970; 26(1): 72-83.
29. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102(6): 830-836.

30. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106(8): 900-904.
31. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000; 101(20): 2345-2348.
32. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(22): 2211-2214.
33. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006; 98(8): 1096-1102.
34. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Developed in collaboration with the american society of echocardiography, heart rhythm society, international society for adult congenital heart disease, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(23): e1-121.
35. Wagner HR, Weidman WH, Ellison RC, Miettinen OS. Indirect assessment of severity in aortic stenosis. *Circulation* 1977; 56(1 Suppl): I20-23.
36. Lewis AB, Heymann MA, Stanger P, Hoffman JI, Rudolph AM. Evaluation of subendocardial ischemia in valvar aortic stenosis in children. *Circulation* 1974; 49(5): 978-984.

37. DeMaria AN, Bommer W, Joye J, Lee G, Bouteller J, Mason DT. Value and limitations of cross-sectional echocardiography of the aortic valve in the diagnosis and quantification of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1980; 62(2): 304-312.
38. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by doppler echocardiography. *Circulation* 1986; 73(3): 452-459.
39. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985; 72(4): 810-818.
40. Driscoll DJ, Wolfe RR, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Weidman WH. Cardiorespiratory responses to exercise of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, and ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87(2 Suppl): I102-113.
41. Alpert BS, Moes DM, Durant RH, Strong WB, Flood NL. Hemodynamic responses to ergometer exercise in children and young adults with left ventricular pressure or volume overload. *Am J Cardiol* 1983; 52(5): 563-567.
42. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, Wickline SA. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. *Circulation* 2003; 108(18): 2236-2243.
43. Rocchini AP, Beekman RH, Ben Shachar G, Benson L, Schwartz D, Kan JS. Balloon aortic valvuloplasty: results of the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990; 65(11): 784-789.
44. Bonow RO, Carabello B, de Leon ACJ, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American college of cardiology/American heart association. Task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5): 1486-1588.
45. Latson LA. Aortic valvuloplasty in the fetus: technically possible but is it ready for prime time? *J Pediatr* 2005; 147(4): 424-426.

46. McCrindle BW, Blackstone EH, Williams WG, Sittiwangkul R, Spray TL, Azakie A, Jonas RA. Are outcomes of surgical versus transcatheter balloon valvotomy equivalent in neonatal critical aortic stenosis? *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1): I152-158.
47. Karamlou T, Jang K, Williams WG, Caldarone CA, Van Arsdell G, Coles JG, McCrindle BW. Outcomes and associated risk factors for aortic valve replacement in 160 children: a competing-risks analysis. *Circulation* 2005; 112(22): 3462-3469.
48. Luciani GB, Favaro A, Casali G, Santini F, Mazzucco A. Ross operation in the young: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(6): 2271-2277.
49. Etz CD, Zoli S, Brenner R, Roder F, Bischoff M, Bodian CA, DiLuozzo G, Griep RB. When to operate on the bicuspid valve patient with a modestly dilated ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(6): 1884-1890.
50. Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Sittiwangkul R, Jonas RA. Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. Congenital heart surgeons society. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(1): 10-27.
51. Ohye RG, Gomez CA, Ohye BJ, Goldberg CS, Bove EL. The ross/konno procedure in neonates and infants: intermediate-term survival and autograft function. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(3): 823-830.
52. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Grimm RA, Smedira N, Griffin BP. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 92(1): 99-101.
53. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25): 2789-2800.
54. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, Caianiello G, Cotrufo M. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(3): 397-404
55. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, Nasir K, Dietz HC, Ravekes WJ, Thompson WR, Spevak PJ. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 978-983.

56. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005; 2(12): 1277-1282.
57. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM Jr., Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4): 1338-1344.
58. Zanotti G, Vricella L, Cameron D. Thoracic aortic aneurysm syndrome in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2008: 11-21.
59. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, Bourgeois S, Estrera AL, Safi HJ, Sparks E, Amor D, Ades L, McConnell V, Willoughby CE, Abuelo D, Willing M, Lewis RA, Kim DH, Scherer S, Tung PP, Ahn C, Buja LM, Raman CS, Shete SS, Milewicz DM. Mutations in smooth muscle alpha-actin (acta2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007; 39(12): 1488-1493.
60. Hasham SN, Guo DC, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(6): 677-683.
61. Kluppel M, Wrana JL. Turning it up a notch: cross-talk between tgf beta and notch signaling. *Bioessays* 2005; 27(2): 115-118.
62. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD, David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(3): 797-806.
63. Jain D, Dietz HC, Oswald GL, Maleszewski JJ, Halushka MK. Causes and histopathology of ascending aortic disease in children and young adults. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20(1): 15-25.
64. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999; 99(16): 2138-2143.
65. Boyer JK, Gutierrez F, Braverman AC. Approach to the dilated aortic root. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19(6): 563-569.
66. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(3): 712-716.

67. Evangelista A. Bicuspid aortic valve and aortic root disease. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13(3): 234-241.
68. Schmitto JD, Mokashi SA, Chen FY, Chen EP. Aortic valve-sparing operations: state of the art. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(2): 102-106.
69. Etz CD, Bischoff MS, Bodian C, Roder F, Brenner R, Griep RB, Di Luozzo G. The bentall procedure: Is it the gold standard? a series of 597 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(6 Suppl): S64-70
70. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87(2 Suppl): I16-27.
71. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, Siu SC. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *Jama* 2008; 300(11): 1317-1325.
72. Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1977; 39(2): 164-169.
73. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87(2 Suppl): I121-126.
74. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve--a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30(2): 336-341.
75. Beekman RH. Coarctation of the aorta. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 987-1005.
76. Ho SY, Anderson RH. Coarctation, tubular hypoplasia, and the ductus arteriosus. Histological study of 35 specimens. *Br Heart J* 1979; 41(3): 268-274.
77. Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol* 1972; 30(5): 514-525.

78. Edwards JE, Christensen NA, et al. Pathologic considerations of coarctation of the aorta. *Mayo Clin Proc* 1948; 23(15): 324-332.
79. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P, Wallace S, Redington A, Deanfield JE. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1): I165-170.
80. Beekman RH, Katz BP, Moorehead-Steffens C, Rocchini AP. Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *Am J Cardiol* 1983; 52(1): 112-117.
81. Corno AF, Botta U, Hurni M, Payot M, Sekarski N, Tozzi P, von Segesser LK. Surgery for aortic coarctation: a 30 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(6): 1202-1206.
82. Wood AE, Javadpour H, Duff D, Oslizlok P, Walsh K. Is extended arch aortoplasty the operation of choice for infant aortic coarctation? results of 15 years' experience in 181 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(4): 1353-1357
83. Ferguson EC, Krishnamurthy R, Oldham SA. Classic imaging signs of congenital cardiovascular abnormalities. *Radiographics* 2007; 27(5): 1323-1334.
84. Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supravalvar aortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation* 2006; 114(22): 2412-2422.
85. Didier D, Saint-Martin C, Lapierre C, Trindade PT, Lahlaidi N, Vallee JP, Kalangos A, Friedli B, Beghetti M. Coarctation of the aorta: pre and postoperative evaluation with mri and mr angiography; correlation with echocardiography and surgery. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22(3-4): 457-475.
86. Fitoz S, Unsal N, Tekin M, Tutar E. Contrast-enhanced mr angiography of thoracic vascular malformations in children. *Int J Cardiol* 2007; 123(1): 3-11.
87. Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A. Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108(3): 525-531.

88. Rothlin ME. Surgical repair of coarctation: early and late results. *J Interv Cardiol* 1992; 5(3): 203-208.
89. Lee CL, Lin JF, Hsieh KS, Lin CC, Huang TC. Balloon angioplasty of native coarctation and comparison of patients younger and older than 3 months. *Circ J* 2007; 71(11): 1781-1784.
90. Zehr KJ, Gillinov AM, Redmond JM, Greene PS, Kan JS, Gardner TJ, Reitz BA, Cameron DE. Repair of coarctation of the aorta in neonates and infants: a thirty-year experience. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(1): 33-41.
91. Vriend JW, Mulder BJ. Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management. *Int J Cardiol* 2005; 101(3): 399-406.
92. Beekman RH, Rocchini AP, Dick M, 2nd, Snider AR, Crowley DC, Serwer GA, Spicer RL, Rosenthal A. Percutaneous balloon angioplasty for native coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(5): 1078-1084.
93. Ho SY, Somerville J, Yip WC, Anderson RH. Transluminal balloon dilation of resected coarcted segments of thoracic aorta: histological study and clinical implications. *Int J Cardiol* 1988; 19(1): 99-105.
94. Tynan M, Finley JP, Fontes V, Hess J, Kan J. Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990; 65(11): 790-792.
95. Mendelsohn AM, Lloyd TR, Crowley DC, Sandhu SK, Kocis KC, Beekman RH 3rd. Late follow-up of balloon angioplasty in children with a native coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1994; 74(7): 696-700.
96. Fawzy ME, Awad M, Hassan W, Al Kadhi Y, Shoukri M, Fadley F. Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(6): 1062-1067.
97. Yetman AT, Nykanen D, McCrindle BW, Sunnegardh J, Adatia I, Freedom RM, Benson L. Balloon angioplasty of recurrent coarctation: a 12-year review. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(3): 811-816.
98. Siblino G, Rao PS, Nouri S, Ferdman B, Jureidini SB, Wilson AD. Long-term follow-up results of balloon angioplasty of postoperative aortic recoarctation. *Am J Cardiol* 1998; 81(1): 61-67.

99. Golden AB, Hellenbrand WE. Coarctation of the aorta: stenting in children and adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(2): 289-299.
100. Krasemann T, Bano M, Rosenthal E, Qureshi SA. Results of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta-follow-up of up to 13 years. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78(3): 405-412.
101. Botta L, Russo V, Oppido G, Rosati M, Massi F, Lovato L, Di Bartolomeo R, Fattori R. Role of endovascular repair in the management of late pseudoaneurysms following open surgery for aortic coarctation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(4): 670-674.
102. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 1970; 32(5): 633-640.
103. Jenkins NP, Ward C. Coarctation of the aorta: natural history and outcome after surgical treatment. *Qjm* 1999; 92(7): 365-371.
104. Park MK. Interrupted aortic arch. In: *Pediatric cardiology for practitioners*. 5th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 213-214.
105. Weinberg PM. Aortic arch anomalies. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 730-760.
106. Loffredo CA, Ferencz C, Wilson PD, Lurie IW. Interrupted aortic arch: an epidemiologic study. *Teratology* 2000; 61(5): 368-375.
107. Mishra PK. Management strategies for interrupted aortic arch with associated anomalies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(4): 569-576.
108. Tweddell JS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Frommelt MA, Mussatto KA, Berger S. Hypoplastic left heart syndrome. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 1005-1037.
109. Anderson RH, Smith A, Cook AC. Hypoplasia of the left heart. *Cardiol Young* 2004; 14 Suppl 1: 13-21.
110. Park MK. Hypoplastic left heart syndrome. In: *Pediatric cardiology for practitioners*. 5th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 269-273.

111. Natowicz M, Chatten J, Clancy R, Conard K, Glauser T, Huff D, Lin A, Norwood W, Rorke LB, Uri A, et al. Genetic disorders and major extracardiac anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1988; 82(5): 698-706.
112. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am J Dis Child* 1989; 143(12): 1492-1494.
113. Wernovsky G, Chrisant MR. Long-term follow-up after staged reconstruction or transplantation for patients with functionally univentricular heart. *Cardiol Young* 2004; 14 Suppl 1: 115-126.
114. Baylen BG, Atkinson DE. Mitral inflow obstruction. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 922-937.
115. St Louis JD, Bannan MM, Lutin WA, Wiles HB. Surgical strategies and outcomes in patients with shone complex: a retrospective review. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(4): 1357-1362.
116. Brauner RA, Laks H, Drinkwater DC, Jr., Scholl F, McCaffery S. Multiple left heart obstructions (shone's anomaly) with mitral valve involvement: long-term surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(3): 721-729.
117. Wooten EC, Iyer LK, Montefusco MC, Hedgepeth AK, Payne DD, Kapur NK, Housman DE, Mendelsohn ME, Huggins GS. Application of gene network analysis techniques identifies axin1/pdia2 and endoglin haplotypes associated with bicuspid aortic valve. *PLoS One* 2010; 5(1): e8830.
118. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz F, Koch R. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal pku collaborative study. *Pediatr Res* 2001; 49(5): 636-642.
119. Niessen K, Karsan A. Notch signaling in cardiac development. *Circ Res* 2008; 102(10): 1169-1181.
120. Armstrong EJ, Bischoff J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation. *Circ Res* 2004; 95(5): 459-470.

121. McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Seagraves NJ, Fernbach SD, Zapata G, Lewin M, Towbin JA, Belmont JW. Association of common variants in *erbb4* with congenital left ventricular outflow tract obstruction defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(3): 162-168.
122. Lewin MB, McBride KL, Pignatelli R, Fernbach S, Combes A, Menesses A, Lam W, Bezold LI, Kaplan N, Towbin JA, Belmont JW. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. *Pediatrics* 2004; 114(3): 691-696.
123. Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006; 92(10): 1496-1500.
124. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(8): 922-934.
125. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64(8): 507-512.
126. Graham TP Jr., Driscoll DJ, Gersony WM, Newburger JW, Rocchini A, Towbin JA. Task force 2: congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1326-1333.
127. Tani LY, Minich LL, Day RW, Orsmond GS, Shaddy RE. Doppler evaluation of aortic regurgitation in children. *Am J Cardiol* 1997; 80(7): 927-931.
128. Kerstjens-Frederikse WS, Du Marchie Sarvaas GJ, Ruiters JS, Van Den Akker PC, Temmerman AM, Van Melle JP, Hofstra RM, Berger RM. Left ventricular outflow tract obstruction: should cardiac screening be offered to first-degree relatives? *Heart* 2011; 97(15): 1228-1232.
129. Kardeşoğlu E, Cebeci BS, Özmen N, Aparcı M, Demiralp E. Askeri öğrencilerde ekokardiyografik tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47(1): 24-28.

130. Tuncbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43(4): 277-279.
131. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, Jamorski M, Webb G, Siu SC, Therrien J. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(12): 821-828.
132. Calloway TJ, Martin LJ, Zhang X, Tandon A, Benson DW, Hinton RB. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(5): 1015-1020.
133. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(10): 683-690.
134. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujita-Kuroda Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, Miyatake K. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1: II291-294.
135. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3): III35-39.
136. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, Kwartler CS, Pannu H. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 283-302.
137. Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(17): 1960-1967.
138. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, Simonds H, Colan SD. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8): 1648-1651.
139. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(4): 937-942.

140. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008; 94(12): 1634-1638.
141. Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, Chatterjee S, Ramaswamy P, Lytrivi ID, Parness IA, Srivastava S. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2009; 103(2): 266-270.
142. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, Fernandez MC, Such M, Arque JM, Sans-Coma V. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(24): 2312-2318.
143. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(4): 588-594.
144. Kutty S, Kaul S, Danford CJ, Danford DA. Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality. *Heart* 2010; 96(21): 1756-1761.
145. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, Higgins CB. Bicuspid aortic valve: four-dimensional mr evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010; 255(1): 53-61.
146. Wollins DS, Ferencz C, Boughman JA, Loffredo CA. A population-based study of coarctation of the aorta: comparisons of infants with and without associated ventricular septal defect. *Teratology* 2001; 64(5): 229-236.
147. Donovan J, Kordylewska A, Jan YN, Utset MF. Tetralogy of fallot and other congenital heart defects in hey2 mutant mice. *Curr Biol* 2002; 12(18): 1605-1610.
148. Moene RJ, Oppenheimer-Dekker A, Wenink AC. Relation between aortic arch hypoplasia of variable severity and central muscular ventricular septal defects: emphasis on associated left ventricular abnormalities. *Am J Cardiol* 1981; 48(1): 111-116.