T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

DOĞUMSAL KALP ANOMALİLERİNİN FETUSUN BÜYÜMESİNE ETKİSİ

Dr. Fatma İŞLEK UZAY
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT

ADANA - 2020

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi dördüncü sınıfından itibaren ve uzmanlık serüvenim boyunca da yol gösterici olan, tez çalışmamın her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, her zaman özverili ve sabırlı yaklaşımını hissettiğim, mesleki, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek almaya çalıştığım sayın hocam Prof. Dr. SELİM BÜYÜKKURT'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarıma; emekli öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN ve Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, sayın Prof. Dr Turan ÇETİN' e, sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar'a, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e, sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Prof. Dr Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e, sayın Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a sayın Dr. Öğr. Üyesi Mete SUCU'ya, sayın Uzm. Dr. Ghanim KHATİB'e ve sayın Uzm. Dr. Bekir KAHVECİ'ye teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde zorlu nöbet şartlarında dahi bilgilerini esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Erol ARSLAN, sayın Uzm. Dr. Çiğdem AKÇABAY, sayın Uzm. Dr. Masum KAYAPINAR ve tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma da teşekkürü borç bilirim.

Birlikte mesai geçirdiğim diğer tüm meslektaşlarım, hemşire, hastabakıcı, temizlik görevlisi ve diğer hastane çalışanlarına yardım, destek ve güleryüzlülükleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince desteklerini her zaman hissettiğim sevgili eşime, aileme ve henüz intrauterin dönemini yaşayan bebeğime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLO LİSTESİ III
ŞEKİL LİSTESİ IV
KISALTMA LİSTESİ V
ÖZET VII
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.Doğumsal Kalp Anomalileri ve Etiyoloji 3
2.2.Doğumsal Kalp Anomalileri ve Prenatal Tanı 3
2.3 Doğumsal Kalp Anomalileri ve Sınıflama 7
2.4.Fetusun büyümesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar 9
2.5.Sylvius oluğunun gelişimi 11
2.6. Nörogelişimsel durumu inceleyen çalışmalar 13
2.7. Doppler Çalışmaları 16
2.8. Manyetik Rezonans Çalışmaları 20
3. GEREÇ ve YÖNTEM 27
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 44
7. KAYNAKLAR 45
8. ETİK KURULU ONAY BELGESİ 48
9. ÖZGEÇMİŞ 49

TABLO LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. İkinci üçay aralığındaki DKA tanılı gebelerin ve kontrol grubu hastalarının gebelik yaşlarının karşılaştırılması 29
Tablo 2. Üçüncü üçayda DKA tanılı gebelerin ve kontrol grubu gebelerin gebelik yaşlarının karşılaştırılması 30
Tablo 3. İkinci üç ay DKA tanılı fetusların ve kontrol grubu fetusların ölçümlerinin karşılaştırılması 31
Tablo 4. Üçüncü üçay DKA tanılı fetusların ve kontrol grubu fetusların ölçümlerinin karşılaştırılması 33
Tablo 5. İkinci üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan çıkan aortadaki oksijen satürasyonuna göre sınıflaması ve fetal ölçümlerin karşılaştırılması 34
Tablo 6. İkinci üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan aortik arktaki akım paternine göre sınıflaması ve fetal ölçümlerin karşılaştırılması 35
Tablo 7. İkinci üçay DKA tanılı hastaların Clancy tarafından yapılan sınıflamaya göre fetal ölçümlerinin karşılaştırılması 36
Tablo 8. Üçüncü üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan çıkan aortadaki oksijen satürasyonuna göre sınıflaması ve fetal ölçümlerinin karşılaştırılması 37
Tablo 9. Üçüncü üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan aortik arktaki akım sınıflamasına göre fetal ölçümlerinin karşılaştırılması 37
Tablo 10. Üçüncü üçay DKA tanılı hastaların Clancy tarafından yapılan sınıflamaya göre fetal ölçümlerinin karşılaştırılması 38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Fetus batınının enine kesiti. 4
Şekil 2. Kalbin aksı ve yerleşimi 4
Şekil 3. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) görüntüsü. 5
Şekil 4. Sağ ventrikül çıkış yolu görüntüsü 6
Şekil 5. Üç damar görüntüsü 7
Şekil 6. Üç damar ve trakea görüntüsü 7
Şekil 7. Normal fetal kalp ve doğumsal kardiyak anomaliler 8
Şekil 8. Fetusun standart biyometrisi 9
Şekil 9. Transserebellar uzunluk ölçümü 10
Şekil 10. Gebelik haftasına göre Sylvius oluğu gelişimi 12
Şekil 11. Sylvius oluğu alan ölçümü 12

KISALTMA LİSTESİ

DKA	Doğumsal Kalp Anomalisi
IVC	İnferior Vena Cava
D.Aorta	İnen aorta
L	Sol
LA	Sol atrium
LV	Sol ventrikül
R	Sağ
RA	Sağ atrium
RV	Sağ ventrikül
PA	Pulmoner Arter
RPA	Sağ Pulmoner Arter
LPA	Sol Pulmoner Arter
SVC	Superior Vena Cava
BAT	Büyük Arter Transpozisyonu
AVSD	Atriyo Ventriküler Septal Defekt
KÇ	Kafa Çevresi
BPÇ	Bipariyetal Çap
AÇ	Karın çevresi
FU	Femur Uzunluğu
TFA	Tahmini Fetus Ağırlığı
TSÇ	Transserebellar Çap
SF	Sylvius Oluğu
SYL	Sylvius oluğu alan ölçümü
POF	Pariyeto-oksipital Oluk
BSID-II	Bayley İnfant Gelişim Skalası
PDI	Psikomotor Gelişim İndeksi
MDI	Mental Gelişim İndeksi

HSKS	Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
OPC	Oligodendrosit prekürsörleri
PVL	Periventriküler Lökomalazi
SPO	Serebro Plasental Oran
IUBK	İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
MCA	Arteria Cerebri Media
PI	Pulsatilite İndeksi
FMBV	Fraksiyonel Hareketli Kan Volümü
GHK	Gebelik haftasına göre küçük
RI	Rezistans İndeks
CBFV	Serebral Kan Akım Velositesi
VSD	Ventriküler Septal Defekt
MR	Manyetik Rezonans
Vm	Ortalama Velosite
Vs	Sistolik Velosite
Vd	Diastol Sonu Velosite
RVm	Vm de ki değişiklikler
TMS	Total Matürasyon Skoru
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
DTI	Difüzyon Tensor Görüntüleme
ICV	İntrakranyal Beyin Hacmi
NAA	N-Asetil Aspartat
IQ	Intelligence Quotient
NIRS	Near-infrared spektroskopi
$RCSO_2$	Serebral Oksijen Saturasyonu
FTOE	Fraksiyonel Doku Oksijen Ekstraksiyonu

ÖZET

Doğumsal Kalp Anomalilerinin Fetusun Büyümesine Etkisi

Amaç: Doğumsal kalp anomalileri (DKA) en sık görülen doğumsal anomalilerdir. Yenidoğan bebeklerdeki sıklığı 1000 canlı doğumda 5-10'dur. Bu bireylerin takibinde sıklıkla karşılaşılan iki sorun büyüme gelişme kısıtlılığı ve nörogelişimsel geriliktir. Bu tezin amacı doğumsal kalp anomalilerinin fetusun büyümesi üzerine etkilerini kliniğimizdeki veriler üzerinden ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: 24 Ekim 2014 ve 01.05.2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı'na başvuran gebeler arasında yapılan bu retrospektif çalışmada DKA tanılı fetuslarda fetal biyometri (bipariyetal çap, kafa çevresi, abdominal çevre, femur uzunluğu, tahmini fetal ağırlık) ölçümlerinin yanı sıra transserebellar çap (TSÇ), Sylvius oluğu alanı, kafa çevresi/Sylvius oluğu alanı (KÇ/SYL), aort kapak çapı/Sylvius oluğu alanı (AO/SYL) oranları çalışma grubu hastalarının içinde ve kontrol grubu fetuslarla karşılaştırma yapılarak ölçülmüştür.

Bulgular: İkinci üçay gebelik haftasındaki 53 DKA tanılı fetus ve 72 kontrol grubu hasta ve üçüncü üçay gebelik haftasındaki 72 DKA tanılı fetus ile 58 kontrol grubu hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Nörolojik gelişim açısından değerli parametreler incelendiğinde ikinci üçay gebelik haftasındaki çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla Sylvius alan ölçümü daha küçük, Sylvius alanı küçük olduğu için de KÇ/SYL ve AO/SYL oranları daha büyük bulunmuştur. Normal aortik akım varlığı ve iki fonksiyonel ventriküle sahip üçüncü üçay hastalarda ise diğer hasta gruplarına kıyasla daha büyük aort kapak çapı/Sylvius alan oranı ile sonuçlanmıştır. Doğumsal kalp anomalilerinin korteks gelişimi üzerindeki etkisi bu oranlar üzerinden farkedilmektedir.

Sonuç: Sol kardiyak disfonksiyon kökenli tanılarda belirgin olmak üzere DKA prenatal dönemde başlangıç gösteren, preoperatif, perioperatif ve postoperatif durum değişiklikleri ve risk faktörlerinden de etkilenen kompleks yapıda bir sağlık sorunudur.

Anahtar Sözcükler: Doğumsal Kalp Anomalisi, Nörogelişimsel Gerilik, Sylvius oluğu, Prenatal tanı, Manyetik Rezonans, Doppler görüntüleme

ABSTRACT

The Effect of Congenital Heart Anomalies on Fetus Growth

Aim: Congenital heart anomalies are the most common congenital anomalies. Its frequency in newborn babies is 5-10 per 1000 live births. Two problems frequently encountered in the follow-up of these individuals are growth and development limitation and neurodevelopmental retardation. The two most common problems observed in the follow-up of these individuals are growth-development limitations and neurodevelopmental retardation. This thesis aims to examine the effects of congenital heart anomalies on the growth of the fetus based on the data in our clinic.

Material and Method: The results of pregnancies that were examined with ultrasound monitoring in the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Cukurova University between October 24, 2014 and May 01, 2018 were evaluated by retrospective cohort study.

Result: 53 fetuses diagnosed with congenital heart anomaly study group of in the second trimester gestational week and 72 control group patients, and 72 fetuses diagnosed with congenital heart anomaly in the third-trimester gestational week and 58 control groups were included in this study. When the parameters are investigated for neurological development in the second trimester pregnancy week, the Sylvius area is smaller than the control group, and due to the small Sylvius area, the head circumference to the Sylvius area and the aortic valve diameter to Sylvius area rates were found larger. Aortic valve diameter / Sylvius area ratio was found to be greater in patients with normal aortic flow and third trimester patients with two functional ventricles compared to other patient groups. These rates reveal the effect of congenital heart anomalies on the development of the cortex.

Conclusion: The effect of congenital cardiac anomalies on growth and development, especially in congenital heart anomalies originating from left cardiac dysfunction, begins in the prenatal period and is a complex health problem that is also affected by preoperative, perioperative and postoperative changes and risk factors.

Keywords: Pregnancy, Congenital heart anomaly, Neurodevelopmental retardation, Sylvian fissure, Prenatal diagnosis, Magnetic resonance, Doppler ultrasonography.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal kalp anomalileri %0,5-1 sıklığında görülür. Yenidoğan dönemindeki ölümlerin %7'den, ilk bir yıl içindeki ölümlerin %3'ünden sorumludur[1, 2]. Son üç dört dekatta hem ultrasonografi teknolojisi ve eğitimi hem de doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tedavisindeki ilerleme sayesinde yaşam beklentisi olmayan birçok doğumsal kalp anomalili bebeğe tedavi sağlanabilmektedir. Bu çocukların yaşaması ile başka sorunlar dikkat çeker hale gelmiştir. Bu sorunlar arasından iki tanesi özellikle öne çıkmaktadır. İlki doğumsal kalp anomalili bebeklerin büyüme potansiyelinin altında kalmaları ve diğeri de nöro-gelişimsel gerilik göstermeleridir[3].

Doğumsal kalp hastalıklarının merkezi sinir sistemi gelişimine etkisi kanın oksijen içeriği, kanın basıncı ve hacmi ya da bunların her ikisinin de ele alınması ile oluşturulmuş sınıflamalar ile ele alınmıştır[4, 5].

İlk başlarda tartışmalar bu sorunların intrauterin dönemden mi, doğumdan sonraki dolaşım sisteminin özelliklerinden mi, yoksa kalp cerrahisi ve bununla ilişkili tedavi sırasında uygulananlarla mı ilişkili olduğu üzerine odaklanmıştı. Zaman içinde sonucun bunların tümünden etkilendiği gösterilmiştir. İntrauterin dönemi ilgilendiren sorunlar prenatal dönemdeki sonografi muayenelerinde de gösterilmiştir. Özellikle ak madde gelişiminin geri kalması, bu bebekler miadında bile doğsalar, preterm bebeklere benzer ak madde gelişim eksikliği göstermeleri dikkat çekmiştir[6]. Ak madde gelişim eksikliğinin intrauterin dönemden kaynakladığını gösteren çalışmalar varken korteks gelişimine ait veri sınırlı miktarda bulunmaktadır. Korteks gelişimini gösteren ilk bulgu Sylvius oluğunun belirmesidir. Gebeliğin orta döneminden itibaren fark edilir hale gelir ve son üçayda gelişimini sürdürür. Sylvius oluğunun normal gelişimi, normal kortikal gelişimin de yüksek duyarlılıkla karşılığı olan bir göstergedir[7, 8]. Sylvius oluğunun normal gelişimini şekil özellikleri ya da bazı ölçümler ile ele alan çalışmalar bulunmaktadır.

Bu tezin amacı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı'nda tanısı konulmuş doğumsal kalp anomalili gebeliklerden elde edilen biyometrik ölçümlerin, aynı gebelik haftasına sahip kontrol grubu ile karşılaştırılarak mevcut literatür bilgisi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesidir. Biyometrik gelişimin yanı sıra nöro-gelişimsel değerlendirme ayrıca ele alınmıştır. Bu

bağlamda başın biyometrik ölçümlerinin yanı sıra serebellum gelişimi ve korteks gelişimi ilk kez bir çalışmanın konusu olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Doğumsal Kalp Anomalileri ve Etiyoloji

Doğumsal kalp anomalileri (DKA) en sık görülen doğumsal anomalilerdir. Yenidoğan bebeklerdeki sıklığı 1000 canlı doğumda 5-10'dur. Kalp anomalili bebeklerin yaklaşık %25'i ilk 1 yıl içinde cerrahi gerektiren sorunlara sahiptirler[9].

DKA'lerinin sadece %15-30'unda etiyoloji tanımlanabilmiştir[9]. En sık neden kromozomal anöploididir, olguların %10'unu oluşturmaktadır. Down sendromunda DKA'si sıklığı %45[10]. Kalp anomalileriyle sıklıkla ilişkili diğer kromozomal anöploidiler trizomi 13, 18 ve Turner sendromudur. Tek gen bozuklukları DKA'nin %3-5'ini oluşturur. Bunlar arasında öne çıkanlar Di George sendromu, Alagille sendromu, Holt Oram sendromu ve Noonan sendromudur. Annede diyabet, fenilketonüri, obezite, ilaç maruziyeti (retinoik asit, talidomide, organik çözücüler), rubella infeksiyonu ve alkol kullanımı DKA'si için bilinen diğer risk faktörlerindendir[10, 11].

Sendromik olmayan DKA'lerinin DKA tekrarlama riski etkilenmiş bir kardeş varlığında %1-6; etkilenmiş iki kardeş varlığında %3-10'dur. Etkilenmiş ebeveyn varsa bu risk %4 artar. DKA'nin annede varlığı, babada DKA olmasıyla karşılaştırıldığında risk 2/3 kat daha yüksektir[12, 13].

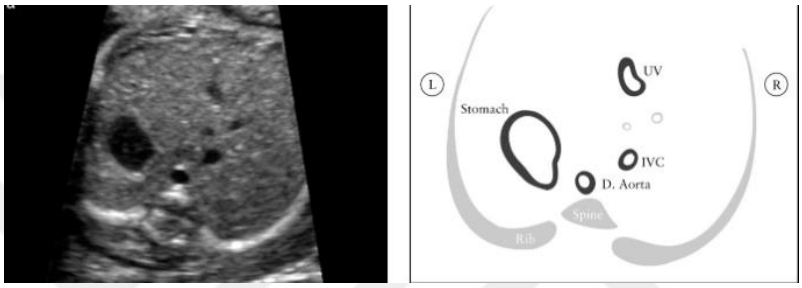
2.2.Doğumsal Kalp Anomalileri ve Prenatal Tanı

DKA'lerinin prenatal tanısı birçok ulusal ve uluslararası rehberde detaylı bir şekilde anlatılmıştır[14]. Bu rehberlerde öğretilmesi ve uygulaması kolay teknikler kullanılarak kalbin hangi pozisyonlarda incelenmesi gerektiği tanımlanır. Herhangi bir risk olmasa da tüm fetusların gebeliğin orta döneminde genişletilmiş temel kalp incelemesine alınması önerilir. Herhangi bir risk varlığında ya da genişletilmiş temel kalp muayenesinde anomali saptanması halinde ise fetal ekokardiyografi incelemesi gerekir.

Değerlendirme bebeğin anne karnındaki konumunun belirlenmesi ve fetusun sağ ve solunun nereler olduğunun saptanması ile başlar. Muayene sırasında fetusun dorsoposterior konumda olması istenir. Fetusun kalbinin apeksinin ekranın üstünü göstermesi kaydırma tekniği ile hızlı bir muayene yapılmasını sağlar. İlk kesit fetusun karın boşluğundan alınan enine kesittir (Şekil 1). Burada mide ve karaciğerin yeri,

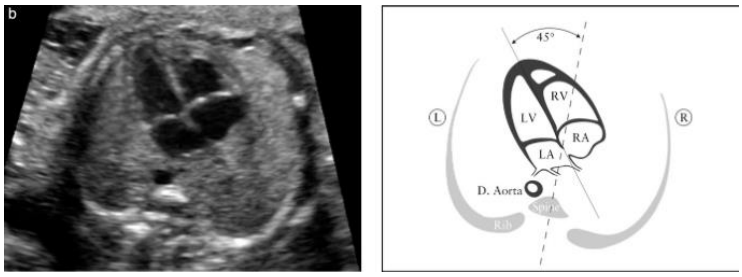
umbilikal venin karaciğer içindeki yönü, aorta ile vena cava inferior'un birbirlerine göre konumu belirlenir.

Bu inceleme sırasında vena cava – sağ atrium, atrio-ventriküler, ventrikülo-arteriyel bağlantılar incelenir. Vena pulmonaris ile sol atriyum arasındaki ilişkinin gösterilmesi tercihe bırakılsa da en azından her iki akciğer tarafından bir venin sol atriuma girdiğinin gösterilmesi total pulmoner venöz dönüş anomalisi olmadığının gösterilmesi açısından önemlidir.



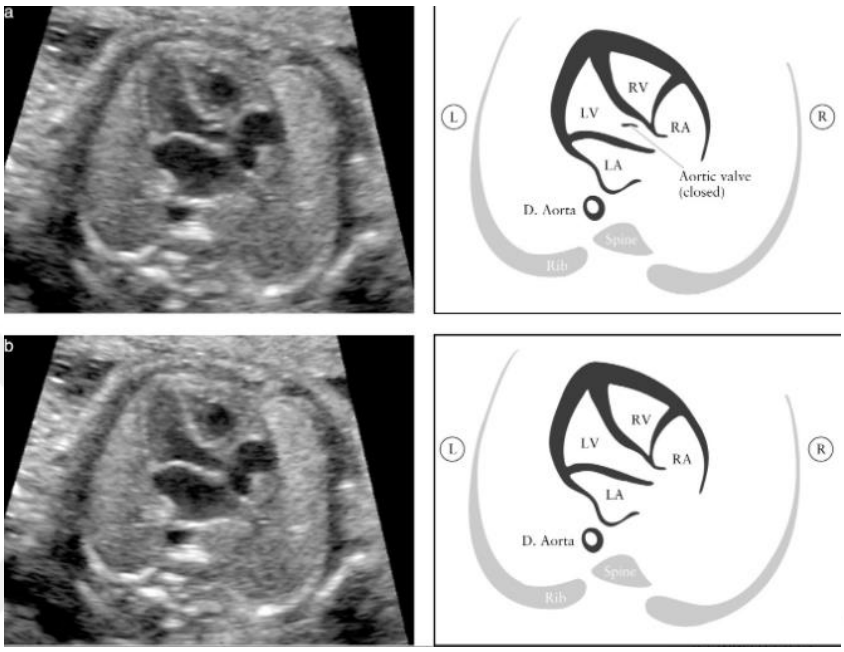
Şekil 1. Fetusun batınının enine kesitinde abdominal situs belirlenir. Mide solda, inen aorta (D. Aorta) omurganın solunda ve vena cava inferior (IVC) omurganın sağında olmalıdır.

Elde edilecek ikinci kesit kalbin dört oda görüntüsüdür (Şekil 2). Kalbin dört oda görüntüsünde kalbin göğüs kafesinin 1/3 ünden fazlasını kaplamadığı, sağ ve solda ki yapıların yaklaşık eşit boyutta olduğu, foramen ovalenin açık olduğu ve kapağının sol atriyuma açıldığı, kruks bütünlüğü ve her iki atriyoventriküler kapağın normal yerlerinde olduğu, interventriküler septum bütünlüğü saptanmalıdır.



Şekil 2. Kalbin aksı ve yerleşimi: Kalbin apeksi göğüs kafesinin ön-arka aksına göre 45°±20° açıyla solu gösterir. L,sol; LA, sol atrium; LV, sol ventrikül; R, sağ; RA, sağ atrium; RV, sağ ventrikül.

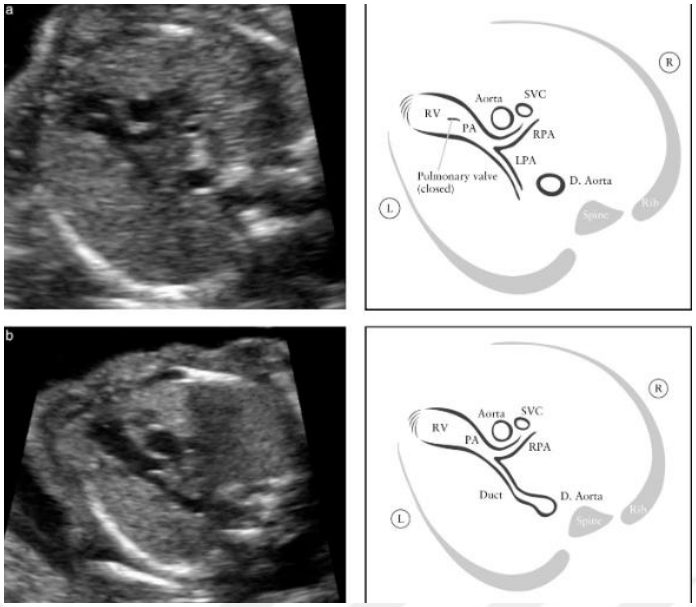
Bunun ardından ultrasonografi probu biraz daha üste kaydırılıp sol ventrikül çıkış yolu görüntülenir (Şekil 3). Bu kesitte ise değerlendirmeye alınan yapılar interventriküler septum ve aorta arasındaki devamlılık ve aort kapağının serbestçe açıldığı, kalınlaşma olmadığının gösterilmesidir.



Şekil 3. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) görüntüsü.

Bu resimde sol ventriküle bağlı bir damar görülmektedir. İnterventriküler septum ve damarın (normal kalpte bu aortadır) ön yüzü arasında devamlılık olduğunun gösterilmesi önemlidir. Aorta kapağında kalınlaşma olmamalıdır ve serbestçe açıldığının gösterilmesi önemlidir. Aorta kapağı kapalı (a) ve açık (b) olarak izlenmektedir.

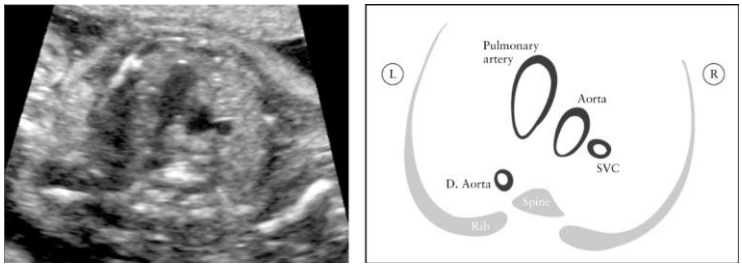
Probun biraz daha fetusun başına doğru yönlendirilmesi ile sağ ventrikül çıkış hattı görüntülenir (Şekil 4). Bu kesitte ise sağ ventrikülden ayrılan ana pulmoner arterin aortayı çaprazladığı ve önce sağ daha sonra sol dalını verdiği görülmelidir. Pulmoner kapağın serbestçe açıldığı ve kalınlaşma olup olmadığı incelenmelidir.



Şekil 4. Sağ ventrikül çıkış yolu görüntüsü

Bu görüntüde sağ ventriküle bağlı bir damar görülmektedir. Normal kalpte bu damar aortayı çaprazlar ve ana pulmoner arter (PA) olduğu böylece anlaşılabilir. PA'nın her iki dalına çatallanma yeri görülebilmektedir (a). pulmoner kapak kapalıdır. Kesit hafifçe başa daha yakındır (b). PA, sağ pulmoner arter (RPA) ve duktus arteriozus izlenmektedir. LPA, sol pulmoner arter.

Genişletilmiş temel kalp muayenesinin son iki kesiti ise üç damar ve üç damar-trakea kesitleridir (Şekil 5 ve 6). Bu kesitlerde de sırasıyla soldan sağa, önden arkaya doğru pulmoner arter, çıkan aorta ve vena cava superior (SVC) incelenir. Bu kesitte damarlar arasındaki boyut farkı önemlidir. Pulmoner arter önde ve çapı en büyük olan damardır, vena cava superior ise arkada ve çapı en küçük olan damardır. Üç damar trakea kesiti ise arkus aortanın trakea ile ilişkisini gösteren kesittir. Normal kalpte arkus aorta ve duktal arkus trakeanın solunda yerleşir ve "V" şeklini oluştururlar.



Şekil 5. Üç damar görüntüsü

Bu görüntü üst mediastende pulmoner arter, aorta ve vena cava superior arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde ortaya koyar. Pulmoner arter en solda, en önde ve en büyüktür. SVC ise en arkada ve en ufak olandır.



Şekil 6. Üç damar ve trakea görüntüsü

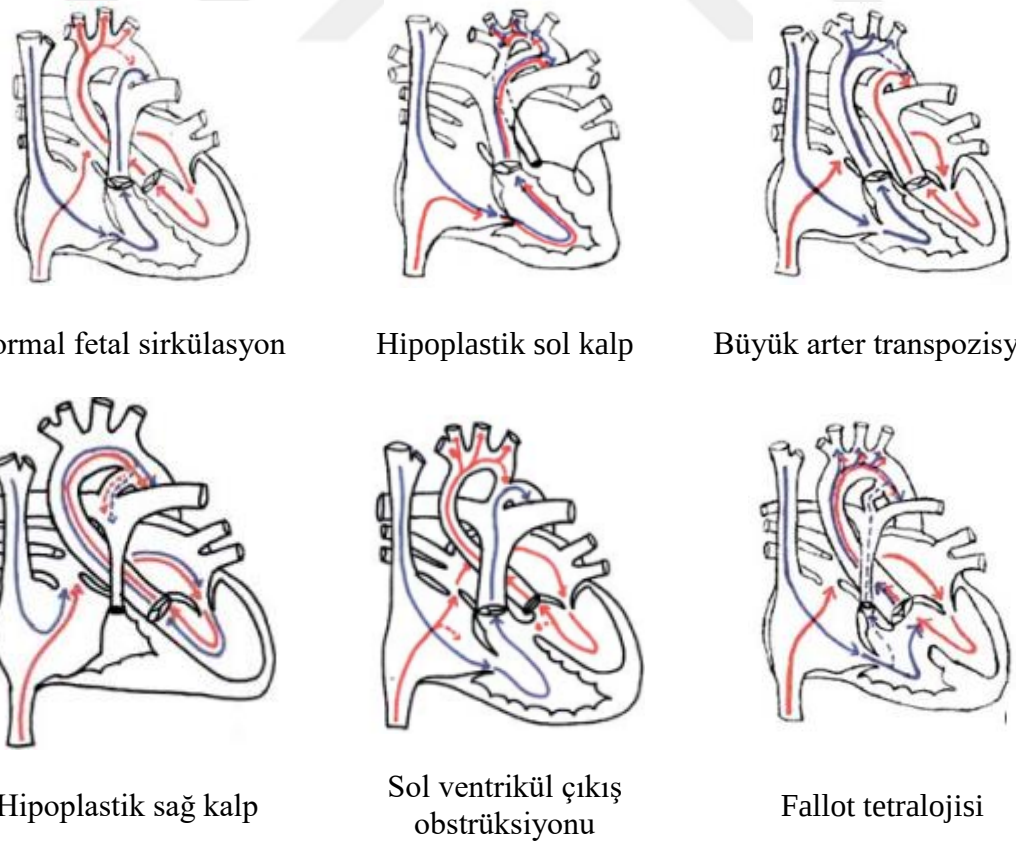
Bu görüntü arkus aorta ve onun trakea ile olan ilişkisini en iyi gösteren kesittir. Normal kalpte hem arkus aorta hem de duktal arkus trakeanın soluna yerleşip, "V" şekli oluştururlar.

2.3 Doğumsal Kalp Anomalileri ve Sınıflama

DKA'lerinin sınıflaması birçok şekilde yapılmıştır. Sıklığına göre, yenidoğan döneminde siyanoz olup olmamasına göre, kalıcı olarak iki ventrikül fizyolojisi elde edilip edilemeyeceğine göre, doğumda acil girişim (prostaglandin infüzyonu, atriyal septostomi, kalp cerrahisi) gerekip gerekmediğine göre yapılmış olan sınıflamalar olsa da bu çalışma daha çok merkezi sinir sistemine sunulan kanın oksijen içeriği, basıncı ve hacmi veya her ikisinin bir arada ele alınması üzerine olan sınıflamaları ele almaktadır.

Literatürde bulunan çalışmalar içinde DKA'leri için çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Jansen ve arkadaşları[15] tarafından yapılan çalışmada DKA'leri aortik arktaki akıma ve çıkan aortadaki oksijen saturasayonuna göre sınıflandırılmıştır.

1. Çıkan aorta oksijen satürasyonu:
    a. Beyine giden düşük oksijen satürasyonu (Büyük arter transpozisyonu (BAT))
    b. Oksijenden zengin ve fakir kanın intrakardiyak karıştığı grup (atriyoventriküler septal defekt (AVSD))
    c. Normal oksijen satürasyonu (Düzeltilmiş transpozisyon, Ebstein anomalisi)
2. Aortik arktaki akıma göre:
    a. Aortik arkta tersine dönmüş akım (aort atrezisi, hipoplastik sol kalp sendromu)
    b. Obstrükte aortik ark akımı (aortik stenoz, aortik hipoplazi)
    c. Normal aortik ark akımı (Fallot tetralojisi, BAT)



Şekil 7. Normal fetal kalp ve doğumsal kardiyak anomaliler [5]

Clancy ve arkadaşlarının[16] yaptığı çalışmada DKA'lı infantlar için kullanılan sınıflama ise bu iki başlığın bir arada ele alınmasına dayanır:

Sınıf 1: İki ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon yok

Sınıf 2: İki ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon var

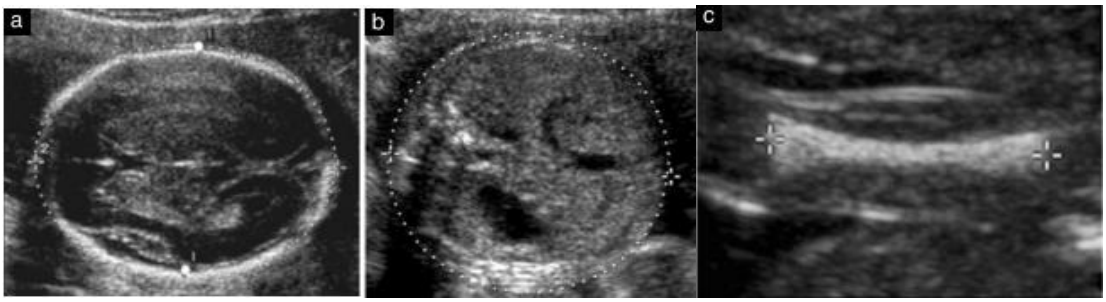
Sınıf 3: Tek ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon yok

Sınıf 4: Tek ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon var

2.4.Fetusun büyümesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar

Gebeliğin ikinci ve üçüncü üçaylık döneminde fetusun büyüme gelişmesinin nasıl izleneceği birçok ulusal ve uluslararası rehberde detaylı bir şekilde anlatılmıştır[14]. Bu rehberlerde öğretilmesi ve uygulaması kolay teknikler kullanılarak fetusun büyümesinin nasıl incelenmesi gerektiği tanımlanır. Temel biyometrik ölçümler olarak kafa çevresi (KÇ), bipariyetal çap (BPÇ), karın çevresi (AÇ) ve femur uzunluğu (FU) ölçülür. Bunların türevi olarak çeşitli formüller ile de tahmini fetus ağırlığı (TFA) hesaplanır. Transserebellar çap fetusun hem nörolojik gelişimini hem de genel biyometrik gelişimini gösteren bir değişkendir.

Baş çevresi ve bipariyetal çapın doğru kesit planında beynin her iki hemisferinin simetrik görüntüsü, orta hatta ekojenik yapıda ki falks serebri ve bunu kesintiye uğratan kavum septum pellisidum ve talamik çekirdekler bulunur. Serebellum kesit içinde görülmemelidir (Şekil 8).



Şekil 8. Fetusun standart biyometrisi: Bipariyetal çap ve kafa çevresinin (a), karın çevresinin (b) ve femur diafiz uzunluğunun (c) sonografik ölçümü

Karın çevresinin doğru kesit planında portal sinüs seviyesinde vena umblicalis ve mide cebi görülmelidir, renal yapılar görüntü içinde yer almamalıdır (Şekil 8).
Femur boyunun ölçümü sırasında femur ve ses dalgası arasında ki açıya dikkat edilmelidir. İdeal olarak 45-90 derece arasında olmalıdır, kemikleşmiş diafizin en uzun kesiti ölçülmelidir (Şekil 8).

Son olarak transserebellar çapın ölçümü sırasında elde edilen kesitin özellikleri, lateral ventriküllerin frontal boynuzları, kavum septum pellisidum, talamik çekirdekler ve serebellum görülecek şekilde ultrason probu açılandırılır. Serebellum iki yarım küre ve ortalarında daha ekojenik görünümlü vermisten oluşan kelebek şeklindeki yapıdır, serebellumun arkasındaki hipoekoik alan sisterna magnadır (Şekil 9).



Şekil 9. Transserebellar uzunluk ölçümü

Fetusun büyüme gelişmesinin takip edilmesinin amacı büyüme bozukluğu (gelişme geriliği ya da makrozomi) olup olmadığının araştırılmasıdır. Karın çevresinin <%5 persentilde olması ya da TFA'nın fetus <%10 persentilde olmasıdır. DKA olan fetuslarda büyüme gelişme geriliği olması, özellikle de baş ölçümlerinin küçük olması uzun zamandır araştırmalarda gösterilen bir sonuçtur. Son çalışmalar özellikle hipoplastik sol kalpli bebeklerde BÇ'nin küçük olduğunu, diğer ölçümlerde ise DKA olmayanlardan farklı bir büyümenin olmadığını ortaya koymaktadır[17].

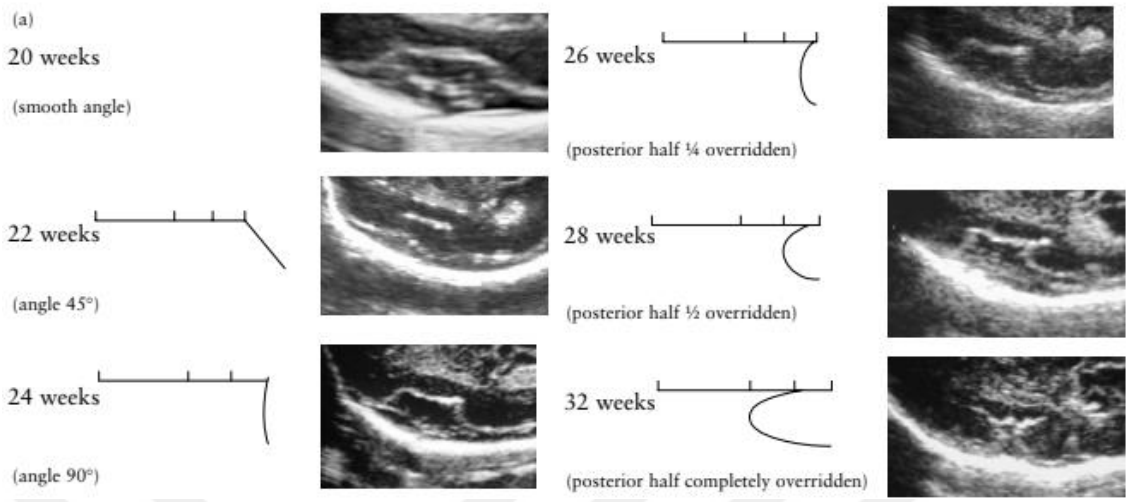
Wallenstein ve arkadaşlarının[18] 1990-2008 yılları arasında retrospektif olarak üçüncü basamak sağlık merkezlerinde yaptığı çalışmada 67.823 fetus çalışmaya dahil

edilmiştir. Bu çalışmada büyüme gelişme kısıtlılığı ve DKA arasındaki ilişki incelenmeye çalışılmıştır. İntrauterin dönemde büyüme gelişme kısıtlılığı gösteren 5669 fetus mevcuttu, bunlar içinde 193 ünün DKA tanısı vardı. Çalışmada elde edilen sonuç ise bozulan DKA tanılı fetuslarda bozulmuş hemodinamik parametreler nedeniyle 3 kat daha fazla büyüme kısıtlılığı gelişme riskine sahip olmalarıydı.

2.5.Sylvius oluğunun gelişimi

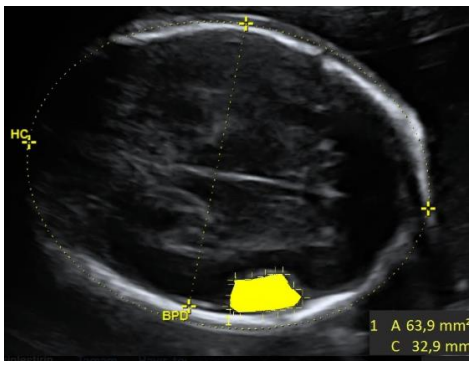
İlk üçayda nöronal migrasyon, immatür altı farklı sinir hücre topluluğundan meydana gelen korteksi oluşturmaktadır. Bu süreçte ki aksaklıklar kortikal gelişim malformasyonlarını ortaya çıkartır. Kortikal malformasyon gelişiminin erken dönemde tespit edilmesi, fetal nörogörüntüleme alanındaki son dönem değişikliklerdendir. Özellikle korteks gelişim bozukluklarının erken dönemde tespit edilmesi açısından güçlü potansiyel gösterge olduğu düşünülen Sylvius oluğu gelişim anormalliklerinin tespit edilmeside bu nedenle önem arz etmektedir[8].

Sylvius oluğunun gelişimi serebral korteks yüzeyin gelişimi ve olgunlaşması için temel dinamik değişikliklerdendir, gyrus oluşumunun temel işaretlerindendir. Serebral gyrus oluşumunun takibi açısından da gelişimi takip edilebilen en kolay parametre Sylvius oluğudur[19]. Bu gelişme süreci operkülizasyon süreci olarakta adlandırılır. Sylvius oluğunun gelişimi 17. gebelik haftasından sonra insulanın köşesinde düz bir yapı olarak beliren sirkuler sulkusun üzerinde pariyetal ve temporal lobların büyümesi ile başlar. Yapılan çalışmalarda transabdominal prob ile 18. gebelik haftası gibi erken dönemde dahi görülebileceği bildirilmiştir[20]. 20. gebelik haftasında primitif pariyetal ve temporal loblar frontal lobdan daha hızlı büyüyerek insulanın posterior parçasını çevreler. Bu büyüme farklılığı Sylvius oluğunun posterior parçasının anterior parçasına kıyasla neden daha hızlı oluştuğunu açıklamaktadır[7]. Gelişim sırasında 15-17. gebelik haftasında Sylvius oluğu hafif basık bir görünüme sahip iken, 20-22. gebelik haftasında trapezoid bir şekil alır. 22-24. gebelik haftasından sonra ise açıları daha dar bir hale gelir ve dikdörtgen şeklini alır[21] Şekil 10. Posterior parça intrauterin dönemde kapanır ancak anterior parçanın kapanması doğumdan sonraki dönemde iki yaşına kadar devam etmektedir[7].



Şekil 10. Gebelik haftasına göre Sylvius oluğu gelişimi[19]

Peng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[22], DKA'li 45 fetus ve anomalisi olmayan gebelik haftaları korele 45 fetustan oluşan kontrol grubu için serebral oluk derinlikleri, prenatal kardiyak hemodinamik parametreler ve doğum sonrası nörogelişimsel skor hesaplanarak bir karşılaştırma yapıldı. Yapısal serebral anatomi değerlendirildikten sonra Sylvius (SF), pariyeto-oksipital (POF) ve kalkarin oluklarının derinlikleri ölçüldü. Sylvius oluğu için insular korteksten pariyetal kemiğin iç sınırına perpendiküler ölçüm gerçekleştirildi. Sylvius oluğu yüzey alan ölçümü ise Şekil 11'de görüldüğü gibi alınmıştır.



Şekil 11. Sylvius oluğu alan ölçümü

Kardiyak hemodinamik parametreler içinde aort ve pulmoner kapak çapları ölçüldü, bu kapakların hız-zaman integralleri hesaplandı. Doğum sonrası 6. aydaki nörogelişimsel değerlendirme için BSID-II (Bayley İnfant Gelişim Skalası) skoru kullanılarak PDI (Psikomotor Gelişim İndeksi) ve MDI (Mental Gelişim İndeksi) skorları hesaplandı. Altı haftalık periyotlarla yapılan muayenelerde özellikle DKA'lı fetuslarda kontrol grubundaki fetuslarla karşılaştırıldığında gebelik haftası ilerledikçe Sylvius oluğunun derinlik ölçümünün daha küçük olduğu gösterildi. Özellikle Sylvius oluğunun derinlik ölçümü; sol kalp çıkış obstrüksiyonu olan hasta grubunda sağ kalp çıkış obstrüksiyonu ve BAT olan hasta grubuna göre daha küçüktü. Buradan çıkarılacak sonuç ise DKA varlığının intrauterin dönemde daha küçük serebral fissür derinlik ölçümüne neden olduğudur. Ayrıca Sylvius oluğunun derinlik ölçümü 6 aylık nörogelişimsel skorlar (PDI ve MDI) ile pozitif olarak ilişkiliydi. Parieto-oksipital oluk ve kalkarin oluğu ölçümleri ile nörogelişimsel skorlar arasında ise bir ilişki bulunamadı.

2.6. Nörogelişimsel durumu inceleyen çalışmalar

Ortalama KÇ/TFA oranındaki farklılıklar göz önüne alındığında DKA olan fetuslar, normal fetuslara oranla daha küçük baş çevresine sahiptir. KÇ'nin küçük olması özellikle hipoplastik sol ventrikül sendromu (HSKS) olan fetuslarda daha belirgindir.

Hinton ve arkadaşlarının[17] çalışmasında HSKS'li fetusların prenatal baş büyümesinin üç paterni tanımlanmaktadır. Çoğu HSKS'li fetus gebelik takiplerinde normal ve orantılı kafa büyüklüğüne sahipken, gebeliğin ikinci yarısında kafa büyüklüğünde azalma ve orantısız büyüme kısıtlaması geliştirir. HSKS'li fetusların beyinleri normal beyin ağırlığına rağmen değişen derecelerde beyaz madde hasarı gösterir. Prenatal kafa büyümesi ve beyin morfolojisinin bu modelleri, HSKS'li fetuslarda anormal santral sinir sistemi gelişimi spektrumu olduğunu düşündürmektedir.

Erken fetal yaşamda, korteks düz bir yapı olarak başlar. Bunu 20. gebelik haftası civarında derin primer ve daha yüzeysel sekonder kortikal katlanmaların kademeli görünümü izler. Germinal matriks, kortikal nöronların ve glial hücrelerin yer değiştirmesi 10 ila 28. hafta arasında belirgin şekilde gelişmektedir. Daha sonra, germinal matrikse kan akışı yavaşlar ve nöronal proliferasyon ve glial çoğalma (göç eden glial bantlar oluşur) başlar. Glial hücre göçü daha sonra postnatal olarak devam eder. Serebral

hemisferlerin miyelinizasyonu büyük ölçüde postnataldir ve iki yaşına kadar istikrarlı şekilde devam eder[23].

DKA'li infantlardaki nörogelişimsel gecikmenin yarattığı durumlar: nöbet, hipotoni, hipertoni, beslenme bozuklukları, motor asimetri, kraniyal sinir anormallikleri, letarji, ajitasyon, akustik bozukluklardır. Bu bozukluklarla özellikle oksijen satürasyonunun %85'in altında olduğu siyanotik infantlarda daha sık karşılaşılır. DKA'lerinden aort koarktasyonu ve HSKS tanılı fetuslar serebral anomaliler açısından daha büyük risk altındadırlar. Preoperatif nörolojik anomaliler için varolan risk faktörleri hasta ile ilişkili faktörlerin yanı sıra gebelik yaşı, 5. dakika APGAR skoru, kardiyak faktörleri de içerir (DKA tipi vb). Siyanotik defektler ve aort koarktasyonu daha yüksek risk ile ilişkilidir[24].

DKA olan fetuslarin doğumunda beyaz madde hasarı, inme, kanama ve mikrosefali görülebilmektedir. Term DKA olan infantların beyin matürasyonu yaklaşık 1 ay geriden gelmektedir. 34.-36. gebelik haftadaki DKA olan infant, prematür doğan DKA olmayan infantla uyumlu bulgular gösterir. Term kritik DKA olan fetusta miyelinizasyon ve kortikal katlanma derecesi, lateral ventriküllerin anterior ve posterior hornlarında germinal matriks varlığı ya da yokluğu, glial hücrelerdeki migrasyon bantlarının sayısı 35 hafta doğan kritik olmayan DKA olan fetusla uyumludur. Beyin matürasyon geriliği üçüncü üçayda başlamaktadır. DKA'lerinin çoğunda fetal dönemde de dolaşım bozukluğu vardır. Bu hastalarda ayrıca anormal plasenta fonksiyonu ile ilgili kanıtlarda giderek artmaktadır[3].

Beyaz madde beyin hacminin %50'sini oluşturur. İnsan beyin matürasyonunun oluşumu çok aşamalı ve karmaşık bir işlemdir. Beyaz maddenin ana öğesi miyelindir. Miyelin, oligodendrositler tarafından sentezlenir ve aksonu tümüyle kaplayıp, izole eder. Lipitten zengin bir membrandır. Sadece koruma sağlamaz, aksonal iletişim için de oldukça önemlidir. İnsanlarda gebeliğin ortasında miyelinizasyon başlar, beyaz madde gelişimi bu dönemden itibaren yetişkinlik çağının başlamasına kadar devam eder. Spesifik görüntüleme teknikleri ile (miyelin su fraksiyon görüntüleme gibi) infantlarda ve erken çocukluk çağında normal beyaz madde gelişimi ile ilgili paternlere ulaşılabilmiştir. Beyaz madde gelişimi her bir hemisferde farklı oranlarda meydana gelir. Serebellumda doğumu takiben 3-4. ayda miyelinizayon çok hızlıyken, 6-7. ayda frontal ve temporal bölgede daha baskındır. Bu nedenle DKA'li bireylerde beyaz maddede

operasyon yapılan yaşa ve operasyon faktörlerine bağlı olarak daha fazla hasarlanma meydana gelebilmektedir[25].

Oligodendrosit prekürsörleri (OPC) esas olarak postnatal memeli beyninin en geniş germinal zonundan (subventriküler zon) köken alır ve kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Hücresel büyüme ile bu prekürsörler farklılaşma ve miyelinizasyon altındaki beyaz madde içine doğru göç ederler. Beyaz madde hasarının ardından OPC'leri daha önce beyaz madde gelişimi sırasında yaptıkları işlemleri tekrarlayarak endojen iyileşme potansiyeli sergilerler. Oligodendrositler eş zamanlı olarak birçok aksonu stimüle ederler ve bir oligodendrosit kaybı nöronal iletişimin geniş bir şekilde etkilenmesine yol açabilir. Bu durumda şiddetli nörolojik gerilik ile sonuçlanır. Bu yüzden beyaz madde hasarının hücresel ve moleküler düzeyde anlaşılması oldukça önem arz etmektedir[25].

Hipoksiyi takiben hasarlanan miyelin yapının onarımı için endojen OPC havuzlarının çoğalması ve genişlemesi oldukça önemlidir. Oligodendrositler ve OPC'ler genellikle miyelinizasyon sırasında membran genişlemesinin yüksek metabolik talebi için gerekli olan iki temel bileşen olan oksijen ve beslenme sağlayan kan damarlarıyla doğrudan temas kurarlar. OPC ile kodlanmış hipoksiye bağlı faktör sinyalinin miyelinizasyon öncesi OPC farklılaşmasını durdururken anjiyogenezi düzenlediği bulunmuştur[25].

Birçok merkezde DKA'li değişik tanıları olan çocuklar nörogelişimsel gerilik açısından benzer paternler göstermektedirler. Hassas premiyelinizan oligodendrosit progenitör hücrelerinin yoğunluğu 23. ile 32. hafta arasında bir aralıkta zirve yapar, ancak süreç 35.-36. haftaya kadar sürebilir. Bu, erken doğmuş bebeklerde bir tepe PVL(Periventriküler Lökomalazi) prevalansı dönemine karşılık gelir[23].

Hücresel ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalar henüz hayvan modelleri ile sınırlıdır.

Bu çalışmalarda normal bir kalp kapak ve kardiyak fonksiyon için Galnt 1 geninin gerekli olduğu gösterilmiştir. Koyunlar üzerine yapılan çalışmalarda prenatal serebral iskeminin; kortikal büyümeyi dendritik dallanma ve sinaps formasyonunda karışıklık yaratarak beyaz madde hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Koyunlar üzerindeki bir başka çalışma modelinde de serebral iskeminin miyelinizasyon öncesi oligodendrositlerin sayısında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir[25].

2.7. Doppler Çalışmaları

Doppler ultrasonografi serebral arterler arasındaki kan akım hızını ölçerek fetal hemodinami hakkında önemli bilgiler sağlar. SPO (Serebro Plasental Oran), DKA olmayan yüksek riskli fetuslarda zayıf nörolojik sonuçlar için bir göstergedir. Normal fetuslarda SPO>1'dir. Fetal kandaki oksijen miktarına göre serebral vasküler yatak düzenleme mekanizmaları ile cevap verir. Fetal hipokside serebral kan akımı artarken, fetal hiperokside serebral kan akımı azalmaktadır. IUBK (İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı) tanısı olan birçok fetusta beyin koruyucu etki olarak bilinen serebral diastolik kan akımının dolayısı ile serebral perfüzyonun artışı, serebral direncin azalması Doppler ultrasonografi ile gösterilir. Normal fetuslarda serebral pulsatilite indeksi gebeliğin 24. haftasında en yüksek değerine sahiptir. Sonrasında artan gebelik yaşı ile azalma eğilimi gösterir. Ancak gebelik haftası küçük fetuslarda yapılan araştırmalarda serebral pulsatilite indeksinde azalma vardır ve bu durum daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Plasenta yetmezliği olan hipertansif kadınlarda yapılan başka bir çalışmada ise anormal serebral pulsatilite indeksinin zayıf nörolojik sonuçlar ve postasfiksi ensefalopatisi için tahmini risk faktörü olduğu gösterildi[5].

Düşük serebroplasental rezistanslı (SPO <1) fetuslarda gelişen beyinde antegrad kan akım yokluğu ile ilişkili olarak daha az beyaz madde, kortikal ve subkortikal gri madde olduğu gözlemlenmiştir. DKA olan fetuslarin %44'ünde SPO <1 bulunmuştur. SPO değerinin 1'in altında olduğu en fazla hasta grubu tanısı hipolastik sol ve sağ kalp olan fetuslardı. SPO <1 ve ağırlığı <2 kg olan fetusların normal fetuslara kıyasla daha küçük KÇ ölçümleri vardı. DKA tanılı fetuslarda beyin koruyucu etki meydana gelirken en çok etkilenen grup tek ventrikül fizyolojisine sahip fetuslardır. Bu otoregülasyona rağmen serebral kan akımındaki karşılanamayan azalma beyin gelişiminde geriliğe neden olmaktadır[5]. Ayrıca fetal oksijen tüketiminin azalması daha küçük beyin hacimleriyle ilişkili olarak bulunmuştur. A. cerebri media'daki (MCA) anormal serebrovasküler rezistans, düşük kognitif gelişim skoru ile ilişkilidir[25].

Nörolojik problemleri olan çocukların çoğunda beyin hasarı doğumdan önce ortaya çıkar. Beyin hasarı için başlıca risk faktörlerinden biri gebeliklerin %1-3'ünü etkileyen İUBK'dır. İUBK'lı fetuslar intrauterin dönemde beyin koruyucu etki denilen bir durumla karşı karşıyadır ve beynin belirli bölgelerine daha fazla kan akımı yönlendirilir. Serebral perfüzyonu değerlendirmek için kullanılan standart parametre MCA-pulsatilite

indeksi'dir (MCA-PI) ve azalmasıyla beyin koruyucu etki ortaya çıkar. Ancak bu yöntem doku perfüzyon değişiklerini yansıtmaz, çünkü küçük damarlar içinde kan hareketindeki ince değişiklikleri ölçmek için düşük bir duyarlılığa sahiptir. Spektral Doppler uygulamasındaki duyarlılığı arttırmak amacı ile power Doppler kullanılmış ancak bu yöntemle yapılan ölçümler doğru tahminden uzak kalmıştır. Kesit alanındaki hareket eden kan hacmi FMBV yöntemi ise serebral kan perfüzyonunun diğer spektral Doppler yöntemlerine göre İUBK'lı fetuslarda daha erken dönemde ve daha yüksek oranda tespit edilmesini sağlamıştır. FMBV, IUBK'lığı olan fetuslarda daha erken dönemde artmıştır ve beyin olgunlaşmasının bozulduğunu gösterilmiştir. FMBV, power Doppler'in aksine perfüzyonu sağlayan asıl kandan damardaki ölçümü yansıtan iki boyutlu bir yöntemdir. Hayvan deneylerinde gerçek doku kan akış tahmininde altın standartlarla uyumlu sonuçlar vermiştir. Teknik ardışık görüntüyü analiz edip kardiyak döngünün farklı noktalarında beyin perfüzyonunun tahmin edilmesine olanak sağlar. Erken gebelik haftasında başlayan şiddetli gelişme gerilikli fetuslardaki beyin perfüzyonunun artışı MCA-PI'nin düşük olarak ölçülmesinden çok daha önce başlamaktadır. Gebelik haftasına göre küçük fetusların %40'ında da artmış beyin perfüzyonu ve bununla ilişkili anormal nörodavranış performansı tespit edilmiştir. Sonuç olarak FMBV ile ölçülen serebral kan perfüzyonu gebelik yaşı boyunca küçük değişiklikler gösterir ve fetal beyin bölgeleri arasında farklılık mevcuttur[6]. Serebral pulsatilite indeksinin en düşük olduğu gruplar HSKS, BAT ve sol taraf obstrüksiyonu ile giden kritik DKA'leridir[3].

Cruz-Martinez çalışmasında[6], FMBV ile ölçülen frontal bölge, bazal ganglionlar ve arka beyinde bu değer için gebelik yaşına dayalı referans aralıkları oluşturuldu. Konjenital malformasyonlar ve kromozom anomalileri hariç tutularak 24.-41. gebelik haftasındaki (her gebelik haftası için en az 12 fetus alınarak) prospektif olarak toplanan 230 fetus çalışmaya alındı. 5 ardışık artefaktsız görüntü kaydedildi. Bazal ganglionlarda en yüksek FMBV değerleri saptandı. Bunu frontal bölge ve arka beyin izledi. Gebelik ilerledikçe değerlendirilen üç alandaki beyin dokusu perfüzyonunun hafifçe artmış olduğu saptandı.

SPO <1 olduğu en yüksek insidans hipoplastik sol ve sağ kalp tanılı fetuslarda görüldü. BAT ve Fallot tanılı fetuslar bu 2 gruba oranla SPO <1 olmasından daha az etkilenmişti. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu olan grupta ise SPO >1 olan hasta yoktu[5]. Sol taraflı obstrüktif lezyonları olan fetuslarda aort isthmusundaki retrograd akım, aortaya

yetersiz antegrad kardiyak debiyi yansıtır. Fetuslarda duktus arteriozus ve foramen ovale boyunca ters akımın şiddeti nörogelişimsel sonuçlar için bir belirteçtir.

Kalpteki defektin türüne göre dolaşımda meydana gelen değişiklikler beyin kan akım karakteristiklerinde değişikliklere neden olur. Hipoplastik sol kalp ve hipoplastik sağ kalp tanılı fetuslar bu serebral değişimden en çok etkilenen fetuslardır. Bunların %60'ında SPO < 1'dir. Her iki defektte de kan intrakardiyak olarak karışıyor ve tek ventrikül fizyolojisi ile akım sağlanır. Bu da beyne ulaşan kandaki oksijen miktarının düşmesine neden olur. Göreceli hipoksemi serebral vasküler dirençte azalmaya neden olurken değişmeyen plasental dirençten ötürü SPO <1 olarak kalır. Azalmış serebral dirence rağmen serebral hipokseminin üstesinden gelmek için artan ventriküler çıkışı tek ventrikül fonksiyonu karşılayamayabilir[5].

Berg ve arkadaşlarının[26] yaptığı çalışmada DKA olan fetuslar ve normal fetuslar dahil edilerek MCA Doppler ile PI, RI, SPO ölçüldü ve doğumdaki KÇ ölçümleri karşılaştırıldı. Ölçümler 19.-41. gebelik haftalarında alındı. 113 DKA'lı fetus ve 1378 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında pulmoner atrezi, şiddetli aort stenozu ve Fallot tetralojili fetuslar arasında Doppler indeksleri ve KÇ ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu. BAT'lı fetuslarda kontrol grubu ile kıyaslandığında KÇ ölçümleri daha küçüktü, Doppler indeksleri açısından arada fark yoktu. HSKS tanılı fetuslarda daha düşük MCA PI, RI ve SPO mevcuttu; KÇ ölçümleri de küçüktü. Birçok çalışmada DKA'lı fetusların çocukluk çağında verbal, motor, nonverbal, sosyal ve akademik alanlarla ilgili problemlere sahip olduğu görülmüştür. Tedavi esnasında hipoplastik sirkulatuar arrest, kardiyak by pass, cerrahi sonrası arrest, infeksiyon gibi komplikasyonlardan bağımsız olarak bu fetusların yarısından çoğunun cerrahi öncesi nörolojik anormalliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Washington-Baltimore çalışmasında[27] seçilmiş izole DKA'lerinde mikrosefali oranının arttığı bulunmuştur. Bu bulgu için tartışılan açıklama kalpteki anomalinin değişen hemodinamiklerinin neden olduğu intrauterin hipoksik beyin hasarı şeklinde yapılmıştır. Normal fetal sirkülasyon oksijenize kanı beyne, deoksijenize kanı plasentaya gönderir. Hipoplastik sol kalp tanılı fetuslarda hipoplastik aortik isthmus nedeniyle beyne ulaşan retrograd akım ve artmış serebral direnç mevcuttur. İntrakardiyak karışım nedeniyle de beyne sağlanan kan desteği deoksijenize kanladır. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonuna sahip fetuslarda da minimal intrakardiyak karışım ve aortik akım için değişen derecelerde

direnç vardır. BAT tanılı hastalarda ise beyne direkt venöz kan gider. Fallot tetralojisi ve hipoplastik sağ kalp tanılı fetuslarda da intrakardiyak karışımdan dolayı beyne giden kan deoksijenize kandır[5].

Donofrio ve arkadaşlarının[5] yaptığı çalışmada serebral otoregülasyona sahip DKA'li fetuslarda, otoregülasyonun derecesi intrauterin kafa çevresi ölçümü ile korele şekilde spesifik DKA'lerine bağlı olarak gerçekleşiyor. DKA'li fetuslar ve normal fetusların karşılaştırıldığı bu çalışmada kullanılan veriler gebelik yaşı, TFA, KÇ, kalpteki anomalinin ne olduğu, serebral ve umbilikal arter Doppler ölçümleridir. Ortalama SPO ve ortalama MCA-RI değerleri normal gruba oranla DKA olan fetuslarda düşüktü. Ortalama umbilikal arter RI ise iki grup arasında farklı değildi. Ortalama SPO değeri normal gruba oranla HSKS tanılı fetuslarda daha düşüktü. İkinci en düşük ortalamaya sahip SPO grubu BAT tanılı fetuslardı ve normal gruba oranla farklı olmaya eğilimliydi. Tüm DKA'li fetuslar ve normal grup kıyaslandığında, DKA grubundaki hastalarda anormal ortalama SPO değerleri raporlandı. HSKS ve sağ kalp tanılı fetuslar SPO <1 olması ile ilgili en yüksek sıklığa sahiptir. BAT ve Fallot tetralojisi tanılı fetuslar bu iki gruba oranla SPO <1 olmasından daha az etkilenmişti. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu olan grupta ise SPO<1 olan hasta yoktu.

Cheng ve arkadaşlarının[28] yaptığı çalışmada transkraniyal Doppler ile ölçülen serebral kan akım velositesi (CBFV); kardiyak cerrahi geçiren infantlarda serebral perfüzyon hakkında bilgi sağlayan veriler sunmaktadır. CBFV, kardiyopulmoner by pass sırasında hemodilüsyon çalışmasının bir parçası olarak aortik arkus rekonstrüksiyonu olmadan biventriküler onarım geçiren bebeklerde intraoperatif ve ameliyat sonrası 18. saate kadar ölçüldü. Çalışmaya alınan hastaların bir yaşındaki nörogelişimsel sonuçları PDI ve MDI skorları kullanılarak değerlendirildi. Bu çerçevede 100 çocuğa CBFV ölçümü yapıldı. Bunlardan 43'ün BAT, 36'sında Fallot ve 21'inde ventriküler septal defekt (VSD) tanılı hasta vardı. Ameliyat sonrası 18. saate kadar yapılan ölçümlerde daha düşük Vm (ortalama velosite), Vs (sistolik velosite), Vd (end diastolik velosite) ve rVm (Vm deki değişiklikler) değerleri daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ile bağımsız olarak ilişkili olarak bulundu. Aynı şekilde ameliyat sonrası 18. saate kadar yapılan ölçümlerde daha düşük Vm, Vs, Vd ve rVm değerleri de daha düşük PDI ve MDI skorları ile ilişkiliydi. Ameliyat sonrası 18. saatteki yüksek Vs ve rVm olan 39 hastanın magnetik rezonans (MR) görüntüsünde artmış beyin hasar sıklığında artış ile birlikteydi.

Biventriküler onarım sonrası CBFV ölçümü erken postoperatif dönem ve 1 yaşındaki nörogelişimsel sonuçlarla alakalıydı. Bu durumda düşük CBFV ölçümü, serebral perfüzyonun suboptimal postoperatif hemodinamikler açısından muhtemel bir gösterge olduğunu işaret etmektedir.

2.8. Manyetik Rezonans Çalışmaları

Nörolojik ve gelişimsel disfonksiyon, kompleks konjenital kalp hastalıklı çocuklar içinde en sık görülen ekstrakardiyak komplikasyonlardır[29]. Nörogörüntüleme ve nöropatoloji çalışmaları DKA tanılı bireylerde kardiyak cerrahiden önce merkezi sinir sistemi hasarının var olabileceği ile ilgili kanıtlar sunmuştur[30].

Nörogörüntüleme çalışmalarında DKA olan çocukların beyin anormalliğinin ve nörogelişimsel gecikmesinin preoperatif dönemde de var olduğu gösterilmiştir. Erken tanı surveyansa ve hedef girişime olanak sağlar. Konvensiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ile DKA'li fetusların %59'unda doğumdan sonra beyin hasarına dair kanıtlar bulunmuştur. DKA olan fetusların üçüncü üçay beyin gelişimi gecikmiştir ve yenidoğanlarda beyaz madde matürasyonunun başarısız olduğu, N-asetil aspartat (NAA) seviyesinin azalıp laktat seviyesinin arttığı görülmüştür[24].

DKA'li çocukların büyük bir kısmında PVL, mikrosefali, açık operculum tespit edilmiştir. Bu durum preoperatif risk faktörlerinin de kısa ve uzun dönem olumsuz nörolojik gelişime neden olduğunu göstermektedir[31].

Nörogörüntüleme beyin hasarının makroskopik olarak değerlendirilmesine olanak sağlar ve kardiyak anomalisi olan bireylerde beyaz cevherin risk altında olduğu gösterilmiştir. Oligodendrositler ve miyelinli aksonlar beyaz madde hasarının ana hedefi olarak tanımlanmıştır. Ancak DKA'lerinin beyni hücresel düzeyde nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir. DKA'li bireylerde konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile nörogelişimsel gerilik ve beyaz madde hasarı arasında önemli bir korelasyon görülmüştür[25].

Licht ve arkadaşlarının[23] yaptığı çalışmada HSKS yada BAT tanılı miadındaki çocuklar, ameliyat öncesinde MR kullanılarak prospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme total matürasyon skoru (TMS) ile yapıldı. TMS'nun dört değişkeni vardır. Bunlar myelinizasyon, kortikal katlanma, glial hücre migrasyon bantlarının involüsyonu

ve germinal matriks doku varlığıdır. Çalışmaya 29 hipoplastik sol kalp tanılı hasta, 13 BAT tanılı hasta katıldı. Ortalama gebelik yaşı 38,9±1,1'di. Ortalama TMS 10,5'ti ve normal çocuklara ait verilerden ciddi anlamda düşüktü. Cerrahi öncesi HSKS ve BAT'lı fetusların beyinleri daha küçük ve daha az matürdü. Bu durumun daha sonra preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde PVL açısından yatkınlık yarattığı gösterilmiştir. Düşük TMS puanı küçük kafa çevresi, açık operkulumun yüksek prevelansı ve artmış PVL riskini oluşturur. Bu grupta doğum öncesi beyin gelişiminin geriliğini göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, BAT veya HSKS tanılı miadındaki yenidoğanların beyinlerinin neden yaklaşık 1 ay geciktiğini göstermektedir. Sebepler neredeyse çok faktörlü olmasına rağmen, değişen fetal kan akışı paternleri ve azalan oksijen iletimi önemli bir rol oynamaktadır. Bu bulguların doğum öncesi dönemde DKA tanısı olan yenidoğanların obstetrik yönetimi için önemli etkileri vardır.

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) bölgesel beyin biyokimyasını ölçer. N-astil aspartat ve laktat beyin gelişimi ve yaralanması ile ilişkili metabolik değerlerdir. Nöronlarda konsantrasyonda bulunan asetilenmiş aminoasit olan NAA seviyeleri ilerleyen serebral olgunluk ile artar[32].

Beyaz cevher üzerine prenatal hasarın yanı sıra perioperatif faktörler de (kardiyopulmoner by pass cerrahisi gibi) klinik çalışmalar ve hayvan modelleri göz önüne alındığında beyin hasarına katkı sağlamaktadır. DKA tanılı bireylerde hücre düzeyindeki olaylar büyük oranda bilinmiyor. Son çalışmalarda rutin MR'da görülmeyen ama difüzyon tensor görüntüleme (DTI) ile saptanan beyaz madde mikroyapısında değişikliklerin olduğu gösterilmiştir[25].

Khalil ve arkadaşlarının yaptığı derlemede toplamda 9129 araştırmadan 19 araştırma derlemeye dahil edildi. 13 çalışma (425 vaka) yapısal beyin anormalliklerini, 9 çalışma (512 vaka) nörogelişimsel gecikmeyi değerlendirdi. Üçünde de hem yapısal anormallikler hem de nörogelişimsel durum incelenmiştir. Beyin lezyonları ventrikülomegali, beyaz madde hasarı, iskemik lezyonlar, PVL, inme ve serebral atrofiyi içeriyordu. Beyin lezyonlarının sıklığı BAT'da 71 vakada 21 (%34); sol taraf kardiyak lezyonlarda (HSKS, aort stenozu) 46 vakada 21 (%49); karışık spesifik olmayan kardiyak lezyonlarda 315 vakada 144 (%46) olarak bildirilmiştir. Nörogelişimsel anormallikler en sık nöbet, bozulmuş tonus, anlamada azalma ve motor gelişim gecikmesini içerir. Dokuz çalışmada nörogelişimsel gecikmenin toplam sıklığı 512 vakada 206 hastaydı (%42). Bu

çalışma beyindeki lezyonlarının sıklığının DKA'nin tipine bağlı olduğunu da göstermektedir. Beyin matürayon skoru dört değişkenden oluşur: myelinizasyon, kortikal katlanma, glial hücre migrasyon batlarının dönüşümü ve germinal matriks doku varlığı. Bu çalışmalara Doppler de eklenirse meta analizde bahsedilenden daha yüksek oranda prevelans sağlanabilir[24].

Block ve arkadaşları, DKA'li yenidoğanların postoperatif dönemde kötüleşmeyen ve preoperatif dönemde var olan beyin hasarı olduğunu savunmuşlardır. Prenatal dönemde var olan bu durum için tek açıklama uterus içinde değişen beyin dolaşımıdır. Beyin büyümesi ve gelişimi kalp ve myokard fonksiyonlarının anatomik yapısının etkilediği oksijen ve besin dağılımına bağlıdır. Olası diğer bir açıklama bu yenidoğanların doğumdan sonra duktusun kapanmasına bağlı olarak fetal dolaşımın devam ettirilememesi ve hemodinamik kararsızlığa bağlı olarak hasar almış olmalarıdır[33].
Jansen ve arkadaşlarının[34] yaptığı çalışmada; 3D ultrasonografi kullanılarak fetal beyin yarı kürelerinin hacmi, kan akımı, Sylvius oluğu derinliği ölçüldü. Makaledeki hipotez DKA'li fetuslarda kontrol grubuna göre daha küçük beyin hacmi, daha yüksek kan akım değerinin olduğuydu. 3D hacim ölçüm kayıtları transtalamik düzlemde yapıldı. En yüksek görünürlüğe ulaşabilmek için proba en uzak beyin yarı küresi seçildi. Beyin yarı küresinin hacmi, beyin dokusu dışındaki boşluklar, toplam hacim cm^3 cinsinden hesaplandı. DKA'leri arkus aortadaki akım ve oksijen satürasyonuna göre sınıflandırıldı. Gebeliğin orta döneminde anormal oksijen satürasyonu olan grupta, normal oksijen satürasyonu olan DKA'lerine göre daha küçük beyin hacmi saptandı. Bu fark gebelik haftasının ilerlemesi ile kayboldu. Yani beyin yarı küre hacmi ve kan akım hacimlerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Normal ya da anormal aortik arkı olan DKA'li fetuslar için ise beyin yarı küresi hacminde ya da büyüme hızında anlamlı farklılık yoktu. Beyin dışı akım hacimlerinde de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. Göreceli Sylvius oluğu derinliğindeki (SYL/BPÇ oranı) farklılık da anlamlı idi. DKA'li fetuslarda daha yüzeysel Sylvius oluğu görüldü. Önceki çalışmalarda tespit edilenler ise HSKS tanılı fetusların daha küçük beyin hacmi olduğu yönündedir. Özellikle Fallot tetralojisinde gebeliğin ortasında daha küçük KÇ bulunmuştur.

Limperopoulos ve arkadaşlarının[29] yaptığı prospektif çalışmada beyin hacmi ve 4 metabolit 3D-MR ve MRS kullanılarak ölçüldü. Çalışmanın amacı beyin gelişimi ve

metabolizmasını normal fetuslar ve DKA'li fetuslarda karşılaştırmaktı. Komplet antropometrik ultrasonografi, anatomik ve Doppler fetal ekokardiyografi tüm fetuslara yapıldı. Aortik ve pulmoner arteriyel akımlar Doppler kullanılarak hesaplandı. Kombine ventriküler atım bu iki akım toplamı ve TFA üzerinden hesaplandı. Hipoplastik sol kalp, BAT, pulmoner atrezi, diğer kardiyak anomaliler ve normal olmak üzere gruplar oluşturuldu. Fetal intrakranyal beyin hacmi (ICV), serebrospinal sıvı hacmi ve total beyin hacmi normal ve DKA'li fetuslarda hesaplandı. MRS kullanılarak NAA, kolin, kreatin, serebral laktat ölçüldü. Hastaların ortalama gebelik yaşı 30 haftaydı (25-37). Gebelik yaşı ve ağırlık yüzdelik dilimi için ayarlanan çok değişkenli analizde kardiyak tanı ve aortik kapaktan kombine ventriküler çıkışın yüzdesi bağımsız olarak toplam beyin hacmiyle ilişkilendirildi. Düşük NAA/kolin oranı için ön göstergeler serebral laktat varlığı, kardiyak tanı, aortik arktaki antegrad akım yokluğuydu. Bazı DKA formlarına sahip üçüncü üçaydaki fetuslar, normal fetuslardan daha küçük gebelik yaşına ve ağırlığa göre ayarlanmış toplam beyin hacimlerine ve bozulmuş nöroaksonal gelişim ve metabolizmanın kanıtlarına sahipti. Bu tespitlerden ulaşılacak sonuç ise hemodinamik faktörler anormal gelişimde önemli rol oynamaktadır. 25. gebelik haftasında normal fetuslar ve DKA'li fetuslarda toplam beyin hacmi ve kafa içi hacim benzerdir. Kontrol fetuslarda artan gebelik yaşı ve kafa içi hacim ve toplam beyin hacmi arasında güçlü ve doğrusal bir ilişki vardır. BOS hacmi tarafından işgal edilen ICV oranı ise artan gebelik yaşı ile azalmaktadır. Ancak DKA'li fetuslarda normal fetusların aksine üçüncü üçayda toplam beyin hacmi ve kafa içi hacim azaldı. Normal fetuslarda üçüncü üçayda BOS hacminde azalmaya benzer olarak DKA'li fetuslarda erken üçüncü üçayda BOS azaldı, ancak gebeliğin ilerlemesiyle bu durum değişkenlik gösterdi.

DKA kategorisi BOS/kafa içi hacim oranı ile bağımsız şekilde ilişkiliydi. HSKS tanılı hastalarda bu oran en yüksekken, normal fetuslar ve diğer DKA'leri grubunda olan fetuslarda en düşüktü. DKA olan fetuslarda artan gebelik yaşı ile NAA/kolin oranı progresif olarak azalmıştır. Gebelik yaşı ve toplam beyin hacmi NAA/kolin oranı ile ilişkilidir. DKA'li fetuslarda anormal beyin gelişiminin birincil olarak genetik ve disgenetik şartları, ikincil olarak da akut veya kronik oksijen-glukoz yoksunluğu ile ilişkili ensefaloklastik hasarı ve beyin gelişim bozukluğunu içermektedir.

Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde DKA'li term bebekler arasında yüksek PVL prevalansı, muhtemelen DKA ile ilişkili olan beynin

olgunlaşmamış beyaz cevher hasarına karşı gelişmiş bir duyarlılık sergilediğini göstermektedir. İnfant kalp cerrahisinin nörogelişimsel sonuçlarının iyi tasarlanmış araştırmaları, by pass stratejileri, hematokrit ve pH yönetimi gibi intraoperatif değişkenlere odaklanmıştır, ancak net ve tutarlı uzun vadeli fayda gösterilememiştir[23]. PVL özellikle serebral iskeminin neden olduğu immatür oligodendrosit varlığı ve beyin hasarına bağlı oluşur. Preterm doğan bebeklerde PVL insidansı yüksekken, term doğan DKA'li infantlarda bu oranın daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Prospektif kohort çalışmalarında kardiyak cerrahi sonrası nörogelişimsel sekel oluşumu da saptanmıştır. Fontan prosedürü sonrası hastaların %8-15'inde Intelligence Quotient (IQ) 70'in altında bulunmuştur[31]. Şiddetli DKA tanılı infant populasyonunda PVL formunda küçük kafa çevresi ve beyaz madde hasarı gözlemlenmiştir[23].

HSKS tanılı fetuslardaki intrauterin MR görüntüleme tekniği kullanılarak global ve bölgesel beyin gelişimi gözlendi. Üçüncü üçayda gri madde hacminde, beyaz madde hacminde ve subkortikal gri madde hacminde bozulma görüldü. Kortikal gyrus oluşumunda ciddi gerilikler görüldü. 25. gebelik haftasında frontal, parietal, kalkarin, temporal alanlarda kortikal katlanmada gecikme olduğu tespit edildi. HSKS tanılı fetuslarda beynin hacimsel büyümesinde bozulmalar görüldü. Bu durum üçüncü üçayda beyin gelişim başarısızlığı için artmış riskin erken belirteci olarak tanımlanmıştır. NAA/kolin oranı da ilerleyici olarak bozulma göstermiştir. Düşük beyin hacmi olan DKA'li fetuslarda beyin laktat düzeyinde artma tespit edilmiştir. Bu iki değişkendeki bozukluk başarısız beyin gelişiminde potansiyel bir role sahiptir[35].

Fetal MR kullanılarak HSKS tanılı hastalarda 25-37. gebelik haftasında kontrol fetuslar ile kıyaslandığında beyaz madde hacminde ilerleyici azalma tespit edildi. Beyaz madde ile ilgili bulguların dışında kortikal katlanma, kortikal ve subkortikal gri madde gelişiminde ilerleyici azalma da görüldü. MRS kullanılarak özellikle üçüncü üçay döneminde DKA tanılı fetuslarda daha düşük NAA/kolin oranı olduğu da tespit edildi[25].

Clouchoux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSKS tanılı fetuslar ve normal fetuslar karşılaştırıldı. Her bir hemisfer için kortikal derinlik, kortikal yüzey alanı, lateral ventriküller, subkortikal gri madde, kortikal gri ve beyaz madde hacimleri hesaplandı. HSKS'li fetuslarda hacim değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha küçüktü. 30. haftadan sonra bu fark daha da arttı. Lateral ventrikül hacimleri arasında fark yoktu. HSKS tanılı fetuslarda düşük SPO, azalan gri madde, beyaz madde, subkortikal gri madde

ve kortikal yüzey alanı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Transvers aortik arktaki ileri akım yokluğu azalan beyaz madde, azalan subkortikal gri madde hacmi ve azalan sağ hemisfer yüzey alanı ile ilişkili. Sulkasyon zamanlamasında da iki grup arasında büyük farklılık vardır. Singulat sulkus normal grupta 25. gebelik haftasında, HSKS tanılı fetuslarda 28. gebelik haftasından sonra görüldü. Superior frontal sulkus normal grupta 27. gebelik haftasında, HSKS'li grupta 30. Gebelik haftasından sonra görüldü. Anterior assendan ramus normal grupta 32.-33. gebelik haftasında, HSKS tanılı grupta 36. gebelik haftasında görüldü. Bu çalışmada DKA'li fetuslarda üçüncü üçayda MR kullanılarak hacimsel serebral parankim büyümesinin başarısızlığı gösterildi. Bu bulgular özellikle HSKS'li fetuslarda belirgindi[35].

DKA olan yenidoğanların ortalama %50'sinde preoperatif beyin hasarı MR ile görülmektedir. DTI gibi yeni görüntüleme teknikleri beyaz maddenin hassas ölçümlerini sağlar. DTI serebral beyaz cevherin yapısal bütünlüğünü değerlendirebilen ve yaralanma ile mikroyapısal beyin değişikliklerini ölçmek için değerli bir yöntem sağlayan kantitatif bir MR tekniğidir. Fraksiyonel anizotropi DTI ile ölçülebilen bir parametredir. Fraksiyonel anizotropi su difüzyonunun yönlülüğünü yansıtır ve böylece mikroyapısal bütünlüğün bir ölçüsünü sağlar. Fraksiyonel anizotropi beyaz cevher hasarı ile azalır. [36] Mulkey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DKA olan ve bir aydan daha kısa sürede cerrahi gerektiren 19 yenidoğanın DTI ile preoperatif ve postoperatif beyin MR görüntüleri alındı. Preoperatif beyin hasarı olan infantlar preoperatif beyin hasarı olmayan infantlara kıyasla çok sayıda büyük beyaz cevher yolunda anlamlı derecede daha düşük fraksiyonel anizotropi göstermiştir. Aynı yaş aralığındaki kontrol grubu çocuklarda yapılan kıyaslamada kontrol grubundaki fraksiyonel anizotropi daha yüksek çıkmıştır[36].

DKA'li çocukların %53'ünde anormal fizik muayene ya da preoperatif MR görüntüsü ile karşılaşıldı. Near – infrared spektroskopi (NIRS) erken postnatal dönemde beyne ulaşan serebral oksijen satürasyonunu ($RCSO_2$) ölçen güvenilir ve non invaziv bir tekniktir. Eş zamanlı transkutanöz oksijen satürasyonu da ölçüldüğünde fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu (FTOE) hesaplanabilir. Bu iki değer serebral hipoksi ve iskeminin göstergeleri arasındadır[37]. Mebius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prenatal dönemde tanısı konulmuş duktus bağımlı DKA olan çocukların doğumdan sonraki 72 saat boyunca beyindeki oksijen satürasyon ve ekstraksiyonunun ölçülmesi amaçlandı. 56 çocuk çalışmaya dahil edildi. Onüçü doğumdan bir ay sonra öldü. Ortalama $RCSO_2$ değeri 1.

gün %58,5; 2. gün %61,5'tir. İkinci ve üçüncü gün oksijen satürasyon değerleri birinci güne göre daha yüksekti. FTOE değerleri doğumdan sonra azalmaya başladı. Bu değerler DKA'nın tipine göre de büyük değişiklik göstermektedir[37].

MRI, MRS, Doppler makroskopik beyin yapıları, metabolik aktivite ve kan akımının ölçümünde kullanışlı yöntemlerdir. DTI de beyaz madde immatüritesinin anlaşılmasını sağlar. DKA'li bireylerde operasyon öncesi beyaz maddede fraksiyonel anizotropide azalmalar olduğu gibi büyük arter transpozisyonu olan ve arteriyal switch operasyonu yapılmış bireylerin adolesan dönemdeki takiplerinde de beyaz madde mikroyapısında aynı değişiklikler gözlendi[25].

Licht ve arkadaşlarının[31] yaptığı çalışmanın hipotezi preoperatif DKA'li çocuklarda beyin kan akımının önemli derecede azaldığı ve bunun olumsuz nörolojik koşullarla ilgili olabileceğiydi. Beyin kan akım ölçümleri preoperatif dönemde MR ve pulsed arterial spin-label perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak elde edildi. Beyin kan akımı operasyon öncesi standart ventilasyon altında ve sonrasında artmış $C0_2$'ten sonra ölçüldü. Toplamda 25 term infant çalışmaya alındı ve operasyon sırasındaki ortalama yaşları 4,4±4.6 gündü. PVL %28'inde vardı ve azalmış beyin kan akımı değerleriyle ilişkiliydi. CO_2 reaktivitesi bazı kardiyak durumlar açısından olumsuz etkilere neden olabilir. Çalışmaya katılan hastaların gebelik yaşı 40±4'tür. APGAR 5. dakika skoru <5 olanlar, kord pH <7 olanlar, doğum salonunda resüsitasyon uygulananlar ve HSKS tanılı pulmoner aşırı dolaşım için hiperkarbi tedavisi verilen bebekler çalışmaya dahil edilmedi. DKA grupları Clancy'nin yaptığı gibi dört gruba ayrıldı. Sınıflandırmaya bakılmaksızın beyin kan akımı ve kalp anomalileri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. CO_2 reaktivitesi diyastolik kan basıncı ile uyum içindeydi; hemoglobin konsantrasyonu ve PVL ile de ters orantılıydı.

Yenidoğanlarda ve çocuklarda nörogelişimsel anormallikler cerrahi öncesi yaygındır. Bu durumun varlığı antenatal ya da erken postnatal dönemlerde (cerrahiden bağımsız) var olan bir beyin hasarının varlığını gösterir. Doğumdan sonraki ilk günlerde gestasyonel yaş ile uyumlu doğum ağırlığının olduğu yenidoğanlarda mikrosefalinin olması da bu durumu desteklemektedir[30].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 24 Ekim 2014 ve 01.05.2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı'na başvuran gebeler arasında yapılmıştır.

Çalışma grubuna dahil edilme kıstasları fetusta majör kalp anomalisi olmasıydı. Çalışma grubuna alınmama kıstasları ise gebelik haftasının 17'den küçük olması, kalpten başka bir organ ya da sistemde majör anomali olması, kalpte anomaliden başka eşlik eden disritmi olması, annede fetusun büyüme gelişmesini etkileyecek diabet, tiroid hastalığı, pre-eklampsi, kronik hipertansiyon gibi bir hastalığın olması, çoğul gebelik, fetusta anemi olması, uteroplasental yetmezliği düşündürecek şekilde plasentada yaygın kanama ya da infarktüs alanları, patolojik A. uterina Doppler akım hızlarının olmasıdır.

Kontrol grubuna dahil edilen hastalarda ise aynı gebelik haftasındaki, çalışma hastasından sonra muayene edilmiş düşük riskli hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki fetuslarda normal büyüme ve anatomik özelliklerin olmasının yanı sıra çalışma grubunun hariç tutulma kıstasları olmaması gerekir.

Ultrasonografi incelemeleri perinatoloji bilim dalı öğretim üyeleri ve yan dal asistanlık eğitimindeki uzman doktorlar tarafından yapılmıştır. Ultrasonografi muayeneleri GE Voluson 730 Pro ultrasonografi cihazı ve RAB 4-8 MHz volumetrik konveks prob ile ya da GE E6 ultrasonografi cihazı ve RAB 4-8 MHz volumetrik konveks prob ile yapılmıştır. Ultrasonografi muayeneleri Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği'nin rehberlerine uygun olarak yapılmıştır (LİTERATÜR. MİDTRİMESTER SCREEN & CARDİAC SCREEN). Muayeneler sırasında elde edilen görüntüler ViewPoint® 6.0 hastane veri işletim sisteminde depolanmaktadır. Geriye dönük olarak işletim sistemi kayıtlarına erişilerek veriler elde edildi.

Fetal biyometrinin (BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA) yanı sıra transserebellar çap (TSÇ), Sylvius oluğu alanı, KÇ/Sylvius oluğu alanı, aort kapak çapı/Sylvius oluğu alanı da ölçüldü.

Hastalar 17-26 hafta arasında ikinci üçay, 27 hafta ve üzerinde ise üçüncü üçay grubuna dahil edildi. Çalışmanın birincil hedefi çalışma ve kontrol grupları arasında hem ikinci hem de üçüncü üçayda fark olup olmadığının irdelenmesiydi. Çalışmanın ikincil hedefi ise çalışma gruplarının kendi içlerinde aortadaki oksijen satürasyonu, aortadaki

ileri akım varlığı ve bunların her ikisinin birlikte ele alındığı sınıflamalara göre karşılaştırılmasının yapılmasıdır.

Çalışma ve kontrol grubunun verilerinin istatistiksel sonuçları Windows için hazırlanmış Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 bilgisayar programı ile değerlendirildi. Karşılaştırmalar ve oranlamalar için χ^2 veya Fischer kesin kare; değişkenlerin analizi için Student t veya Mann-Whitney u testlerinden uygun olan kullanıldı. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki rölatif risk (RR) %95 güven aralığında hesaplandı.

Çalışma protokolü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Karar tarihi 06.12.2019 ve numarası 94'tür.

4. BULGULAR

Çalışma kıstaslarına uyan gebelik yaşı ikinci üçay ve üçüncü üçay aralığındaki DKA tanısı bulunan fetusların olduğu hastalar ve kontrol grubu hastalar gebelik yaşı, fetal biyometrik ölçümler, KÇ/TFA, KÇ/SYL, TSÇ, Sylvius oluğu alan ölçümü, AO/SYL ölçülerek karşılaştırıldı. Sonrasında DKA tanılı ikinci üçay ve üçüncü üçay çalışma grubu hastaları beyne giden kanın oksijenlenme oranı, aortik arktaki ileri akım paterni ve ventrikül fonksiyonu ile aortik akım paternine göre sınıflandırılarak karşılaştırıldı. İkinci üçay gebelik yaşında olan hastalardan çalışma grubunda 53, kontrol grubunda 72 hasta vardır. Tanı anındaki gebelik yaşı karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların gebelik yaşı 22,15±1,73, kontrol grubundaki hastaların gebelik yaşı 21,5±1,18'dir. Buna göre çalışma ve kontrol grubundaki gebelik yaşları benzer olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,13).

Tablo 1. İkinci üçay aralığındaki DKA tanılı gebelerin ve kontrol grubu hastalarının gebelik yaşlarının karşılaştırılması

Gruplar		**N**	**Ortalama değer**	**Standart sapma**	**Standart hata ortalaması**	**p**
GEBELİK YAŞI	**Çalışma grubu**	53	22,15	1,73	0,24	0,13
	Kontrol grubu	72	21,50	1,18	0,14	

**(N: Hasta sayısı)

Tablo 2 ise üçüncü üçaydaki çalışma ve kontrol grubu gebelerin gebelik yaşlarını karşılaştırmaktadır. DKA tanılı gebe sayısı 72, kontrol grubunda ki gebe sayısı 58'dir. DKA tanılı gebelerin gebelik yaşı 31,61±2,64, kontrol grubundaki gebelerin gebelik yaşı 31,05±2,82'dir. Üçüncü üçay aralığında çalışmaya dâhil edilen hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,25).

Tablo 2. Üçüncü üçayda DKA tanılı gebelerin ve kontrol grubu gebelerin gebelik yaşlarının karşılaştırılması

Gruplar		N	Ortalama değer	Standart sapma	Standart hata ortalaması	p
GEBELİK YAŞI	Çalışma grubu	72	31,61	2,64	0,31	0,25
	Kontrol grubu	58	31,05	2,82	0,37	

İkinci ve üçüncü üçay aralığındaki çalışma ve kontrol grubu hastalarının muayenelerinden elde edilen fetal biyometrik ölçümler (BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA), SYL, TSÇ ve KÇ/TFA, KÇ/SLY ve AO/SYL oranları Tablo 3 ve Tablo 4'te ölçüm yapılabilen hasta sayıları da belirtilerek karşılaştırılmıştır. Veri bankası geriye dönük olarak incelendiğinden çalışma grubundaki hastaların bir kısmında her parametre için veri bulunmamaktadır.

İkinci üçaydaki hasta grupları karşılaştırıldığında BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA, KÇ/TFA, TSÇ ölçümleri açısından DKA tanılı fetuslar ve kontrol grubu fetuslar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sylvius alanının ölçümleri 44 DKA tanılı gebede ortalama 50,98±21,02 mm^2 idi. 72 kontrol grubu fetusta ortalama 58,37 ±16.41 mm2'dir. İkinci üçay gebelik yaşındaki DKA tanılı fetusların kontrol grubu fetuslar ile kıyaslandığında Sylvius oluğu yüzey alanı ölçümleri daha küçüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,04).

Tablo 3'te ayrıca KÇ ölçümü ve aort kapak ölçümünün de Sylvius oluğu alanı ölçümüne oranı hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır. 44 DKA tanılı fetus 72 kontrol grubu fetus KÇ/SYL oranı açısından kıyaslandığında çalışma grubundaki değer 4,53±1,69, kontrol grubundaki değer 3,44 ±0,74' tür. Çalışma grubundaki KÇ/SYL oranı kontrol grubundaki fetuslara kıyasla anlamlı olarak daha büyüktür (p=0,00).

Çalışma grubundaki 35 fetus kontrol grubundaki 72 fetus ile AO/SYL oranı açısından kıyaslandı. DKA tanılı fetuslarda AO/SYL oranı 0,09±0,04 ve kontrol grubundaki oran 0,06± 0,01' dir. Çalışma grubundaki AO/SYL oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha büyüktür (p=0,00).

Tablo 3. İkinci üç ay DKA tanılı fetusların ve kontrol grubu fetusların ölçümlerinin karşılaştırılması

Gruplar		N	Ortalama değer	Standart sapma	Standart hata ortalaması	p
BPÇ	Çalışma grubu	53	52,96	5,58	0,77	0,05
	Kontrol grubu	72	51,29	4,05	0,48	
KÇ	Çalışma grubu	53	190,50	21,29	2,92	0,11
	Kontrol grubu	72	189,79	13,58	1,60	
AÇ	Çalışma grubu	53	174,85	21,12	2,90	0,87
	Kontrol grubu	72	171,19	14,24	1,68	
FU	Çalışma grubu	53	38,34	5,08	0,70	0,07
	Kontrol grubu	72	37,34	3,46	0,41	
TFA	Çalışma grubu	53	507,87	144,52	19,85	0,13
	Kontrol grubu	72	498,01	95,31	11,23	
KÇ/TFA	Çalışma grubu	53	0,41	0,09	0,01	0,06
	Kontrol grubu	72	0,44	0,06	0,01	
KÇ/SYL	Çalışma grubu	44	4,53	1,69	0,26	**0,00**
	Kontrol grubu	72	3,44	0,74	0,09	
TSÇ	Çalışma grubu	49	23,48	2,78	0,40	0,06
	Kontrol grubu	72	23,62	1,87	0,22	
SYL	Çalışma grubu	44	50,98	21,02	3,17	**0,04**
	Kontrol grubu	72	58,37	16,41	1,93	
AO/SYL	Çalışma grubu	35	0,09	0,04	0,01	**0,00**
	Kontrol grubu	72	0,06	0,01	0,00	

**(BPÇ:Bipariyetal Çevre, KÇ:Kafa Çevresi, AÇ:Abdominal Çevre, FU:Femur Uzunluğu, TFA:Tahmini Fetal Ağırlık, SYL: Sylvius oluğu alanı, TSÇ: Transserebellar çap, AO: Aort kapak ölçümü)

Tablo 4'te gebelik haftası üçüncü üçay aralığında bulunan DKA'li fetusların ve kontrol grubu fetusların yapılan ölçümleri karşılaştırılmıştır. Veri bankası geriye dönük olarak incelendiğinden çalışma grubundaki hastaların bir kısmında her parametre için veri bulunmamaktadır.

Yapılan ölçümler içerisinde iki grup arasında BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA, TSÇ, SYL, KÇ/TFA ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak gebelik haftası ikinci üçay aralığında bulunan çalışma grubundan farklı olarak üçüncü üçay çalışma grubunda Sylvius alan ölçümü için kontrol grubu ile fark yoktur. DKA tanılı 49 fetusta Sylvius alan ölçümü 129±55,1 mm^2 ve kontrol grubunda ki 58 hastada 146,72±39,58 mm2'dir. Ortalama değer olarak kontrol grubundaki fetuslarda Sylvius alan ölçümü daha büyük görünse de çalışma grubunda ki fetuslar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,06).

KÇ/SYL ve AO/SYL oranları açısından çalışma ve kontrol grubu hastalarında kıyaslamadaki farklılık anlamlıydı ve sonuçlar ikinci üçay gebelik haftasındaki fetuslara benzerdi. Çalışma grubundan 49 fetusun, kontrol grubundan 58 fetusun KÇ/SYL oranları karşılaştırıldı. Oranlar sırasıyla 2,71±1,31 ve 2,09±0,49'dur. DKA tanılı fetus grubunda kontrol grubuna kıyasla KÇ/SYL oranı anlamlı olarak daha büyüktür (p=0,00).

AO/SYL oranı açısından yapılan karşılaştırmada ise çalışma grubundan 36 fetusun, kontrol grubundan 58 fetusun ölçümleri değerlendirildi. Oranlar sırasıyla 0,06±0,04 ve 0,04±0,01'dir. DKA'li fetuslarda kontrol grubuna kıyasla AO/SYL oranı anlamlı olarak daha büyüktür (p=0,01).

DKA'leri literatürde birçok parametreye göre sınıflandırılmıştır. Jansen ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflamada çıkan aortadaki oksijen satürasyonu ve aortik arktaki akım göz önünde bulundurulmuştur. Çıkan aortadaki oksijen satürasyonu beyne giden düşük oksijen satürasyonlu hastalık grubu, oksijenden zengin ve fakir kanın kalp içinde karıştığı grup ve beyne giden oksijenden zengin kan olarak gruplandırılmıştır. Aortik arktaki akıma göre ise normal akım, kısıtlı akım ve tersine dönmüş akım şeklinde sınıflama yapılmıştır. Clancy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan sınıflandırmada ise ventrikül fonksiyonu ve aortik arktaki akım paterni göz önüne alınmıştır. Çalışmamızda bu iki ayrı sınıflandırma kullanılarak oluşturulan tablolarda ikinci ve üçüncü üçay gebelik haftası aralığındaki fetusların ölçümleri karşılaştırılmıştır. Tablo 5'te Jansen'in oksijen satürasyonuna göre ölçümleri karşılaştırılan çalışma ve kontrol grubu fetusların sonuçları bulunmaktadır. Gebelik haftaları açısından 3 grupta da farklılık görülmemiştir. Fetusların biyometrik ölçümleri açısından BPÇ, KÇ, AÇ, FU ve TFA ortalama değerleri bazında oksijen saturasyonu düşük olan ve kalp içinde karışım gösteren hasta grubu normal oksijen satürasyonuna sahip gruba oranla daha küçük olsa da anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri 0,77; 0,65; 0,17; 0,45; 0,45).
KÇ/TFA oranı ve transserebellar çap ölçümü de 3 grup arasında bir farklılık içermiyordu (p=0,19; 0,83). KÇ/SYL, AO/SYL oranları ve SYL ölçümünün ortalama değerleri düşük oksijen satürasyonuna sahip hasta grubunda daha büyük, normal oksijen satürasyonuna sahip hasta grubunda daha küçük ölçülsede istatistiksel olarak bu farklar anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla 0,14; 0,24; 0,11).

Tablo 4. Üçüncü üçay DKA tanılı fetusların ve kontrol grubu fetusların ölçümlerinin karşılaştırılması

Gruplar		N	Ortalama değer	Standart Sapma	Standart hata ortalaması	P
BPÇ	Çalışma grubu	72	78,89	6,93	0,82	0,49
	Kontrol grubu	58	78,02	7,21	0,95	
KÇ	Çalışma grubu	72	291,21	21,14	2,49	0,63
	Kontrol grubu	58	289,25	25,10	3,30	
AÇ	Çalışma grubu	72	275,68	34,95	4,12	0,31
	Kontrol grubu	58	269,76	30,75	4,04	
FU	Çalışma grubu	72	59,97	6,00	0,71	0,64
	Kontrol grubu	58	59,42	7,35	0,97	
TFA	Çalışma grubu	72	1865,63	591,46	69,70	0,47
	Kontrol grubu	58	1790,03	584,69	76,77	
KÇ/TFA	Çalışma grubu	72	0,17	0,04	0,01	0,47
	Kontrol grubu	58	0,17	0,04	0,01	
KÇ/SYL	Çalışma grubu	49	2,71	1,31	0,19	**0,00**
	Kontrol grubu	58	2,09	0,49	0,06	
TSÇ	Çalışma grubu	51	38,97	5,16	0,72	1,00
	Kontrol grubu	58	38,97	5,72	0,75	
SYL	Çalışma grubu	49	129,00	55,10	7,87	0,06
	Kontrol grubu	58	146,72	39,58	5,20	
AO/SYL	Çalışma grubu	36	0,06	0,04	0,01	**0,01**
	Kontrol grubu	58	0,04	0,01	0,00	

Tablo 6 da ise Jansen ve arkadaşlarının aortik arktaki akım paternine göre yaptıkları sınıflama göz önüne alınarak kliniğimizdeki DKA li fetusların sınıflaması ve ölçümlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Gebelik yaşları açısından hasta grupları arasında fark yoktur (p=0.71).

Fetusların biyometrik ölçümleri açısından BPÇ, KÇ, AÇ, FU ve TFA ortalama değerlerine bakıldığında aortik arktaki akım şekline göre farklılık olmadığı görülmüştür (p değerleri sırasıyla 0,39;0,5;0,6;0,48;0,55). KÇ/TFA, KÇ/SYL, AO/SYL oranı ve trasserebellar çap ile Sylvius oluğu alan ölçümü aortik ark akım paternine göre farklılık göstermemiştir (p= 0,7; 0,41; 0,6; 0,7; 0,38).

Tablo 5. İkinci üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan çıkan aortadaki oksijen satürasyonuna göre sınıflaması ve fetal ölçümlerin karşılaştırılması

JANSEN OKSİJENLENME		GEBELİK YAŞI	BPÇ	KÇ	AÇ	FU	TFA	KÇ/TFA	KÇ/SYL	TSÇ	SYL	AO/SYL
Düşük	Ortalama değer	22,19	52,76	197,86	175,64	37,74	503,06	0,41	5,11	23,28	43,47	0,09
O_2 satürasyonu	Standart sapma	1,76	5,31	21,27	16,34	5,49	138,78	0,07	1,59	2,47	16,09	0,04
Kalp içinde karışım	Ortalama değer	22	52,7	197,06	171,06	38,09	499,14	0,43	4,46	23,44	51,6	0,09
	Standart sapma	1,89	6,36	23,64	24,11	5,41	160,1	t0,11	1,81	3,06	20,88	0,05
Normal O_2 Satürasyonu	Ortalama değer	22,63	54,31	205,01	186,98	40,43	575,63	0,36	3,57	24,01	63,97	0,06
	Standart sapma	0,92	2,6	10,21	13,68	1,91	76,57	0,04	1,1	2,66	26,01	0,02
Total	Ortalama değer	22,15	52,96	198,5	174,85	38,34	511,87	0,41	4,53	23,48	50,98	0,09
	Standart sapma	1,73	5,58	21,29	21,12	5,08	144,52	0,09	1,69	2,78	21,02	0,04
	p	0,67	0,77	0,65	0,17	0,45	0,45	0,19	0,14	0,83	0,11	0,24

Tablo 7'de gebelik haftası ikinci üçay aralığındaki çalışma grubu hastaları Clancy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre sınıflandırılmış ve fetal ölçümleri karşılaştırılmıştır. Clancy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DKA li fetuslar ventrikül fonksiyonu ve aortadaki akıma göre dört sınıfa ayrılmıştır;

Sınıf 1: İki ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon yok

Sınıf 2: İki ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon var

Sınıf 3: Tek ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon yok

Sınıf 4: Tek ventrikül fonksiyonel + aortik obstrüksiyon var

Çalışmaya alınan hastalarda bu sınıflamaya göre gebelik yaşları sırasıyla sınıf 1 için 22,45±1,44, sınıf 2 için 21,67±2,58, sınıf 3 için 21.73±1.94 ve sınıf 4 için 22,4±1,43'tür. Gebelik yaşı açısından dört grup arasında farklılık tespit edilmemiştir (p=0.54). BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA açısından 4 hasta grubu arasında farklılık yoktur (p değerleri sırasıyla 0,24; 0,47; 0,39; 0,56; 0,49). KÇ/TFA, AO/SYL oranlarında ve transserebellar çap ölçümünde gruplar arasında yine farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,37;0,34;0,46). KÇ/SYL oranı sınıf 2 ve sınıf 4'te diğer gruplardan daha fazla bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sylvius oluğu alan ölçümü karşılaştırıldığında en büyük

değer sınıf 1 hasta grubunda idi ve 60,11±22,28 mm2'dir. Diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında bu parametredeki farklılık da anlamlıydı (p=0.04).

Tablo 6. İkinci üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan aortik arktaki akım paternine göre sınıflaması ve fetal ölçümlerin karşılaştırılması

JANSEN İLERİ AORTİK AKIM		GEBELİK YAŞI	BPÇ	KÇ	AÇ	FU	TFA	KÇ/TFA	KÇ/SYL	TSÇ	SYL	AO/SYL
Arkus Aortada ters akım	Ortalama değer	22,63	55,29	206,26	181,94	39,31	552,5	0,39	4,79	24,18	47,16	0,07
	Standart sapma	1,51	5,05	18,24	15,48	4,9	131,04	0,07	1,55	2,54	16,55	0,02
Arkus Aortada kısıtlı akım	Ortalama değer	22	51,24	193,22	173,34	35,86	461,6	0,42	5,68	22,85	36,57	0,1
	Standart sapma	1,87	4,77	26,74	9,01	5,71	95,01	0,04	1,25	1,68	6,07	0,03
Arkus Aortada normal akım	Ortalama değer	22,08	52,72	197,61	173,62	38,45	510,03	0,41	4,37	23,4	53,04	0,09
	Standart sapma	1,77	5,75	21,32	23,05	5,07	152,23	0,1	1,74	2,95	22,3	0,05
Total	Ortalama değer	22,15	52,96	198,5	174,85	38,34	511,87	0,41	4,53	23,48	50,98	0,09
	Standart sapma	1,73	5,58	21,29	21,12	5,08	144,52	0,09	1,69	2,78	21,02	0,04
	p	0,71	0,39	0,5	0,6	0,48	0,55	0,7	0,41	0,7	0,38	0,6

Tablo 8 de DKA tanılı üçüncü üçay gebelik haftasındaki hastalar Jansen ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamada beyne giden oksijen satürasyonuna göre karşılaştırıldı. Düşük oksijen satürasyonu olan hasta grubunda gebelik yaşı 32,38±2,38'dir. Oksijenden zengin ve fakir kanın kalp içinde karışım gösterdiği hastalarda gebelik yaşı 31,48±2,64'tür, beyne giden kanın normal oksijen satürasyonlu olduğu hasta grubunda ise gebelik haftası 30,64± 2,94'tür. Gebelik haftaları açısından üçüncü üçaydaki hasta gruplarında farklılık yoktur (p=0.19).

Fetal biyometrik ölçümlerden BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA ortalama değerleri açısından üç hasta grubu arasında farklılık görülmemiştir (p değerleri sırasıyla 0,19; 0,10; 0,39; 0,051; 0,37).

Yine bu hasta grupları arasında KÇ/TFA, KÇ/SYL, AO/SYL oranları için ve transserebellar çap ile Sylvius oluğu alanı ölçümleri arasında farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 3,30; 0,51; 0,06; 0,12; 0,52).

Tablo 7. İkinci üçay DKA tanılı hastaların Clancy tarafından yapılan sınıflamaya göre fetal ölçümlerinin karşılaştırılması

CLANCY		GEBELİK YAŞI	BPÇ	KÇ	AÇ	FU	TFA	KÇ/TFA	KÇ/SYL	TSÇ	SYL	AO/SYL
2 ventrikül, arkus aortada tıkanıklık yok	Ortalama değer	22,45	54,29	202,56	179,24	39,27	541,14	0,39	3,79	24,02	60,11	0,07
	Standart sapma	1,44	4,84	19,42	18,53	4,48	137,25	0,08	1,37	2	22,28	0,03
2 ventrikül, arkus aortada tıkanıklık var	Ortalama değer	21,67	51,43	193,88	174,15	36,68	494,33	0,43	6,28	24	37,7	0,09
	Standart sapma	2,58	7,64	32,75	27,97	7,03	194,23	0,11	2,3	3,75	20,91	0,03
Tek ventrikül, arkus aortada tıkanıklık yok	Ortalama değer	21,73	50,87	192,25	167,12	37,29	467,8	0,44	4,91	22,47	43,31	0,11
	Standart sapma	1,94	5,74	20,59	24,06	5,61	145,91	0,12	1,5	3,49	15,47	0,06
Tek ventrikül, arkus aortada tıkanıklık var	Ortalama değer	22,4	54,12	201,71	177,19	38,85	524,1	0,4	5,05	23,41	44,1	0,09
	Standart sapma	1,43	5,19	18,77	16,98	4,44	130,16	0,07	1,67	2,77	16,32	0,05
Total	Ortalama değer	22,15	52,96	198,5	174,85	38,34	511,87	0,41	4,53	23,48	50,98	0,09
	Standart sapma	1,73	5,58	21,29	21,12	5,08	144,52	0,09	1,69	2,78	21,02	0,04
	p	0,54	0,24	0,47	0,39	0,56	0,49	0,37	**0,02**	0,46	**0,04**	0,34

Tablo 9'da gebelik haftası üçüncü üçay aralığında olan çalışma grubundaki gebelerin aortik ark akım paternine göre oluşturulan gruplandırmada fetal ölçümleri karşılaştırılmıştır. Arkus aortada ters akım paterni izlenen hasta grubunun gebelik yaşı 32,78±2,44'tür. Arkus aortada kısıtlı akımı olan hasta grubunun gebelik yaşı 31,14±2,12'dir. Normal akım paterni izlenen hasta grubunun ise gebelik yaşı 31,23±2,70'tir, gebelik haftaları arasında farklılık yoktur (p=0,10).

Arkus aortadaki akım paternine göre BPÇ, KÇ, FU ve TFA gibi fetal biyometrik ölçümler arasında anlamlı farklılık yoktur (p değerleri sırasıyla 0,22;0,26;0,74;0,07). Ancak AÇ ölçümü arkus aortada ters akım izlenen hasta grubunda kısıtlı akım izlenen ve normal akım izlenen hasta grubuna kıyasla daha büyüktür ve bu farklılık anlamlıdır (p=0.04). Aortik akım paternindeki değişiklikler DKA leri arasında KÇ/TFA, KÇ/SYL, AO/SYL oranlarında ve transserebellar çap ölçümü ile Sylvian oluğu yüzay alanı ölçümü arasında herhangi bir farklılık yaratmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,18; 0,74; 0,08; 0,56; 0,53).

Tablo 8. Üçüncü üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan çıkan aortadaki oksijen satürasyonuna göre sınıflaması ve fetal ölçümlerinin karşılaştırılması

JANSEN OKSİJENLENME		GEBELİK YAŞI	BPÇ	KÇ	AÇ	FU	TFA	KÇ/TFA	KÇ/SYL	TSÇ	SYL	AO/SYL
Düşük O_2 Satürasyonu	Ortalama değer	32,38	80,54	297,91	284,47	61,61	2019,95	0,16	2,4	41,17	143,34	0,04
	Standart sapma	2,38	6,54	19,75	32,81	6,02	554,89	0,04	1,09	4,37	57,11	0,02
Kalp içinde karışım	Ortalama değer	31,48	78,85	290,42	271,48	60,14	1802,13	0,17	2,9	38,02	123,1	0,07
	Standart sapma	2,64	6,29	20,55	27,58	5,66	467,67	0,04	1,49	5,25	54,51	0,05
Normal O_2 Satürasyonu	Ortalama değer	30,64	75,84	281,32	274,16	56,24	1801,91	0,18	2,63	37,75	123,71	0,05
	Standart sapma	2,94	9,22	23,24	57,6	6,07	971,76	0,06	1,07	5,53	55,88	0,03
Total	Ortalama değer	31,61	78,89	291,21	275,68	59,97	1865,63	0,17	2,71	38,97	129	0,06
	Standart sapma	2,64	6,93	21,14	34,95	6	591,46	0,04	1,31	5,16	55,1	0,04
	p	0,19	0,19	0,1	0,39	0,051	0,37	0,3	0,51	0,12	0,52	0,06

Tablo 9. Üçüncü üçay DKA tanılı gebeliklerin Jansen tarafından yapılan aortik arktaki akım sınıflamasına göre fetal ölçümlerinin karşılaştırılması

JANSEN İLERİ AORTİK AKIM		GEBELİK YAŞI	BPÇ	KÇ	AÇ	FU	TFA	KÇ/TFA	KÇ/SYL	TSÇ	SYL	AO/SYL
Arkus aortada ters akım	Ortalama değer	32,78	81,12	298,22	293,48	60,53	2140,72	0,15	2,52	40,07	139,39	0,03
	Standart sapma	2,44	5,69	19,94	44,05	6,6	741,61	0,05	1,56	5,09	51,18	0,01
Arkus Aortada kısıtlı akım	Ortalama değer	31,14	79,96	291,44	269,36	58,41	1729,71	0,18	3,14	37,2	102,2	0,08
	Standart sapma	2,12	7,43	12,38	26,48	3,74	423,04	0,03	1,22	4,6	36,14	0,07
Arkus Aortada normal akım	Ortalama değer	31,23	77,87	288,49	269,8	59,98	1780,51	0,17	2,71	38,62	129,09	0,06
	Standart sapma	2,7	7,2	22,27	30,19	6,09	522,99	0,04	1,28	5,29	57,97	0,04
Total	Ortalama değer	31,61	78,89	291,21	275,68	59,97	1865,63	0,17	2,71	38,97	129	0,06
	Standart sapma	2,64	6,93	21,14	34,95	6	591,46	0,04	1,31	5,16	55,1	0,04
	p	0,1	0,22	0,26	**0,04**	0,74	0,07	0,18	0,74	0,56	0,53	0,08

Tablo 10'da DKA'li üçüncü üçay çalışma grubundaki hastaların Clancy ve arkadaşlarının çalışmalarında uyguladığı sınıflamaya göre fetal ölçümleri karşılaştırılmıştır. Sınıf 1 için ortalama gebelik yaşı 31,06± 2,65; sınıf 2 için 33± 2, sınıf

3 için 31,85± 2,58, sınıf 4 için 31,5±,96'dır. Ventrikül fonksiyonu ve aorttaki akım göz önünde bulundurularak yapılan bu sınıflamada BPÇ, KÇ, AÇ, FU, TFA ölçümlerinin ortalama değerleri için anlamlı farklılık yoktur (p değerleri sırasıyla 0,28- 0,33-0,25-0,84-0,43). KÇ/TFA, KÇ/SYL oranları ve transserebellar çap ile Sylvius oluğu alan ölçümü arasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,33;0,39;0,56;0,57). Sınıf 1 için AO/SYL oranı diğer 3 gruptan daha büyüktür; 0,08±0,06'dır (p=0,04).

Tablo 10. Üçüncü üçay DKA tanılı hastaların Clancy tarafından yapılan sınıflamaya göre fetal ölçümlerinin karşılaştırılması

CLANCY		GEBELİK YAŞI	BPÇ	KÇ	AÇ	FL	TFA	KÇ/TFA	KÇ/SYL	TSÇ	SYL	AO/SYL
2 ventrikül, arkus aortada tıkanıklık yok	Ortalama değer	31,06	78,11	287,28	272,96	60,01	1835,03	0,17	2,81	38	128,28	0,08
	Standart sapma	2,65	7,2	20,68	37,62	5,92	653,88	0,04	1,39	5,09	63,06	0,06
2 ventrikül, arkus aortada tıkanıklık var	Ortalama değer	33	82,41	299,98	293,29	61,24	2112,75	0,15	1,99	40,45	154,75	0,03
	Standart sapma	2	6,02	14,19	30,92	4,28	485,13	0,04	0,45	4,64	39,33	0,01
Tek ventrikül, arkus aortada tıkanıklık yok	Ortalama değer	31,85	78,81	293,98	275,59	59,59	1845,23	0,17	2,5	40,19	130,44	0,05
	Standart sapma	2,58	6,78	22,76	31	6,41	519,26	0,05	0,9	5,37	48	0,02
Tek ventrikül, arkus aortada tıkanıklık var	Ortalama değer	31,5	77,77	290,39	267,08	59,14	1744,86	0,18	3,1	38,52	113,74	0,04
	Standart sapma	2,96	6,87	24,9	33,28	7,37	578,98	0,05	1,73	5,64	51,02	0,02
Total	Ortalama değer	31,61	78,89	291,21	275,68	59,97	1865,63	0,17	2,71	38,97	129	0,06
	Standart sapma	2,64	6,93	21,14	34,95	6	591,46	0,04	1,31	5,16	55,1	0,04
	p	0,18	0,28	0,33	0,25	0,84	0,43	0,33	0,39	0,56	0,57	**0,04**

5. TARTIŞMA

Doğumsal kalp anomalileri en sık görülen doğumsal anomalilerdendir. %15-30'unda etiyoloji tanımlanabilmiştir. Genetik ve çevresel birçok faktör DKA gelişiminde etkilidir. Majör kardiyak anomalisi olan hastalarda kardiyak disfonksiyon kaynaklı mortalite zaman içinde azalmıştır bununla birlikte büyüme kısıtlılığı ve nörolojik gelişim bozukluğu gibi sorunlarla daha sık karşılaşılmaktadır[3]. Hipoksi ve iskemi IUBK dışında nörogelişimsel geriliğin majör nedenini oluşturmaktadır. Serebral iskemi fetusta hem sinaps formasyonunda karışıklık yaratıp oligodendrosit sayısında azalma ile beyaz madde hasarına neden olmakta, hem de korteks gelişiminde anormalliklere yol açmaktadır[25].

Bu bireylerde hayatta kalma süresinin artması ile sonrasında bireysel yaşam sürecinde verbal, nonverbal, sosyal ve akademik alanlarla ilgili nörolojik gelişimin yaşıtlarına göre geri kaldığı gözlemlenmiştir[26]. Her ne kadar uzun bir süre ağır DKA tanısı olan ve hayatta kalan bu çocukların yaşadıkları nörolojik gelişimdeki başarısızlık sadece geçirdikleri cerrahi ile ilişkili tutulsa da son üç dekatta yapılan çalışmalarda bu sürecin intrauterin dönemde başladığı fark edilmiştir. DKA tanısı olan yenidoğanların preoperatif dönemde ortalama %50'sinde serebral hasarın olduğu görülmektedir[36]. Yani ağır DKA tanısı olan bir bireyde meydana gelebilecek nörogelişimsel gerilik prenatal ve postnatal dönemi de kapsayan kompleks bir sürecin ve bu süreçler içerisindeki değişikliklerin sonucudur.

Bu tezin amacı kliniğimizde tanı almış DKA'lerinin fetusun büyümesi ve nörogelişimi üzerine etkisinin incelenmesidir. DKA tanısı almış fetusların prenatal takipleri sırasındaki retrospektif ölçümleri alınarak bu ölçümlerin kendi içlerinde ve kontrol grubu oluşturulan hasta gruplarındaki ölçümlerle karşılaştırmaları yapılmıştır. DKA tanısı alan fetusların prenatal sürecine yönelik inceleme amaçlanmıştır.

DKA'li fetuslarda beklenen nörolojik gerilik prenatal dönemde başlayan serebral korteks gelişimindeki bozukluk ve beyaz madde hasarından kaynaklanmaktadır. Preoperatif dönemde hipoplastik sol kalp ve büyük arter transpozisyon tanılı infantlarda yapılan araştırmalarda bu süreçlerin sadece operasyona bağlı değişikliklerden kaynaklanmadığı ve intrauterin dönemde başladığı kanıtlanmıştır. Serebral gelişim için oluşturulan total matürasyon skoru üzerinden değerlendirilen infantlarda kortikal katlanma, glial hücre migrasyon bantlarının involüsyonu, germinal matriks doku varlığı

ve miyelinizasyon varlığına dikkat edilmiştir. Sonuç olarak kontrol grubu hastalarıyla karşılaştırıldığında hipoplastik sol kalp ve büyük arter transpozisyonlu hasta grubunda düşük matürasyon skoru ve periventriküler lökomalazi yatkınlığı dikkat çekmektedir[23].

Korteks gelişiminindeki anormallikler kortikal malformasyon gelişimi olarak isimlendirilir. Kortikal malformasyon gelişimi nörogörüntüleme ile günümüzde intrauterin dönemde dahi erken haftalarda gösterilebilir. Korteks yüzey gelişimi ve olgunlaşması için erken dönemdeki dinamik değişikliklerden olan Sylvius oluğunun gelişiminin takibi bu anlamda güçlü bir potansiyel göstergedir. Literatürde yapılan çalışmalarda da Sylvius oluğu derinliğinin özellikle sol kardiyak kısıtlı akıma neden olan DKA'lerinde daha belirgin olmak üzere kontrol grubu fetuslara oranla geri kaldığı gösterilmiştir[22]. Kliniğimizde yapılan çalışmada da ikinci üçay gebeliğindeki çalışma grubu hastalarının kontrol grubu hastalar ile karşılaştırılmasında Sylvius oluğu alan ölçümü anlamlı şekilde küçük bulunmuştur (Tablo 3). Çalışmamızdaki bu veri DKA'li fetuslarda kortikal malformasyon gelişiminin daha prenatal dönemde var olduğunu ve erken gebelik haftası döneminde başladığına ilişkin literatür bilgisi ile de uyuşmaktadır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde DKA tanısı olan infantların özellikle preoperatif dönemdeki muayeneleri ile prenatal dönemde başlayan nörolojik gerilikten şüphelenilmiştir. Yenidoğan dönemindeki kapsamlı nörolojik değerlendirmeyi de içeren muayeneler ile bu bireylerde operasyon öncesi dönemde var olan hipotoni, hipertoni, beslenme bozuklukları, motor asimetri, anormal kranyal sinir muayenesi, letarji, ajitasyon ve akustik bozukluklar olduğu görülmüştür[27]. Muayenedeki patolojik bulgular özellikle siyanotik hastalıklarda ve aortik akımı etkileyen kardiyak anomali grubunda daha belirgin görülmektedir[24]. Preoperatif dönemde var olan anormal muayene bulgularıyla birlikte prenatal dönemdeki incelemeler DKA tanılı fetusların normal gelişimine kıyasla anormal büyüme paternini düşünülenden daha erken gösterdiğini gözler önüne sermektedir.

Prenatal dönemdeki kardiyak bozukluk ve bunun yarattığı hemodinamik değişikliklerin 16. gebelik haftası gibi erken dönemde başlayan ve doğumdan sonrada devam eden serebral korteks gelişimini etkilediği görülmüştür[22]. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi, Doppler ultrasonografi değerlendirmelerinin yanı sıra MR, MRS, DTI yöntemlerinin kullanımı yine prenatal dönemde başlayan gerilik sürecinin var olduğunu kanıtlamaktadır[23, 25]. Ayrıca hayvan modelleri üzerinde yapılan hücresel ve moleküler düzeyde çalışmalarda mevcuttur[25]. Korteks gelişimindeki geriliğin yanı sıra

bugüne kadar yapılan çalışmalarda özellikle sol ventrikül hipoplazisi olan ve aortada bozulmuş akım paterni bulunan hastalarda belirgin olmak üzere DKA tanılı hastaların beyaz madde matürasyonunun anormal olduğu gözlemlenmiştir. Bozulmuş hemodinamiye sekonder serebral iskemi oligodendrosit yapısı ve myelinizasyondaki bozukluk beyaz madde hasarının temelini oluşturmaktadır. Bu durumda sıklıkla postnatal dönemde DKA'li fetuslarda mikrosefali ve periventriküler lökomalazi gibi patolojilere zemin hazırlamaktadır[31].

Gelişimin erken dönemlerinde başlayan ve DKA'nin tipine göre değişiklik gösteren bozulmuş hemodinamiye bağlı olarak Wallenstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DKA'li fetuslarda 3 kat daha fazla büyüme gelişme kısıtlılığı riski olduğu görülmüştür[18]. Kliniğimizdeki hasta grubunda ise kontrol grubu ile kıyaslandığında gebelik haftaları uyumluydu ve fetal biyometrik ölçümler açısından anlamlı farklılık yoktur.

Kliniğimizde yapılan çalışmada ikinci ve üçüncü üçay gebelik haftasındaki çalışma grubu hastalarında KÇ ölçümleri için kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır ancak kortikal malformasyonun göstergesi olan Sylvius alan ölçümünün de dahil olduğu KÇ/SYL oranı hem ikinci üçay hemde üçüncü üçay hasta grubunda paydadaki değerin küçülmesinden dolayı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (Tablo 3 ve 4). Bu şekilde DKA tanılı fetuslarda nörogelişimsel geriliğin erken dönem göstergelerinden olan Sylvius ölçümünün geriliği bu çalışmada, var olan çalışmalardakine benzer olarak KÇ/SYL oranı üzerinden gösterilmiş oldu. IUBK açısından bozulmuş hemodinami nedeniyle risk altında olan DKA'li bireylerde fetal biyometrik ölçümlerden özellikle KÇ küçüklüğü belirgindir. Yapılan çalışmalarda KÇ küçüklüğünün özellikle hipoplastik sol kalp tanısı bulunan fetuslarda gebeliğin ikinci yarısından sonra normal ve orantılı büyüme gösteren KÇ'nin anormal ve orantısız büyüme gösterdiği görülmüştür[17]. 2008'de hipoplastik sol kalp tanılı hastalarda yapılan bu çalışmada KÇ ölçümlerindeki küçüklüğe rağmen total beyin ağırlıklarının da normal sınırlarda olduğu ancak beyaz madde hasarının varlığından bahsedilmiştir. 2019'da yapılan başka bir çalışmada ise DKA tanılı fetusların serebral yapıları hacimsel olarak ve Sylvius oluğu derinlik ölçümü üzerinden kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Oksijen satürasyonuna göre yapılan değerlendirmede anormal oksijen satürasyonu olan grupta normal oksijen satürasyonu olan gruba göre daha küçük

beyin hacmine sahip oldukları görülmüştür. Aortik arktaki akıma göre yapılan gruplandırmada ise hacimsel olarak farklılık bulunmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Sylvius/BPÇ oranı DKA tanılı fetuslarda daha küçük bulunmuştur[34]. Bizim çalışmamızda KÇ ölçümü açısından ikinci ve üçüncü üçay hastalarda farklılık bulunmasa da Sylvius alan ölçümü açısından KÇ/SYL oranına yansıyan anlamlı bir farklılık söz konusudur. Yine ikinci üçay ve üçüncü üçay çalışma grubundaki hastalarda özellikle sol ventrikül hipoplazisi ve aortadan kısıtlı akım paterni AO/SYL oranı için kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıkla sonuçlanmıştır. Hemodinamik parametre olarak aort kapak ölçümünün potansiyel korteks gelişim göstergesi olan Sylvius oluğu alanına oranı ve bu oranın DKA tanılı fetuslarda anlamlı olarak farklı çıkması DKA'lerinin korteks gelişimi üzerine etkisini gösteren ölçümlerden birisidir ve bu çalışmadaki sonuç literatürdeki sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur.

DKA'lerinin bugüne kadar farklı parametrelere göre birçok sınıflandırması yapılmıştır. Beyin gelişimi açısından en önemli iki kaynak olan vasküler yapıların taşıdığı oksijen ve besin göz önünde bulundurulduğunda çalışmaya alınan hastalarda Jansen ve Clancy'nin yaptığı sınıflandırma dikkate alınarak gruplandırma yapıldı. Oksijen satürasyonu, aortik arktaki akım paterni ve beyne kan pompalayan ventriküler fonksiyon kullanılan parametrelerdendir. İkinci üçay çalışma hastalarında oksijen satürasyonu ve aortik arktaki akım paternine göre olan sınıflandırmada fetal ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Clancy ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırmada ise iki ventrikül fonksiyonu gösteren ve aortada normal akım paterni olan hastalarda Sylvius oluğu alan ölçümü en yüksek bulunmuştur. Yani hemodinamik açıdan normale en yakın olan DKA tanılı sınıf 1 hasta grubunda oksijenlenme ve aortadaki normal akım Sylvius oluğu gelişimi açısından sınıf 2, 3 ve 4'e oranla farklılık göstermektedir (Tablo 7).

2019'da yapılan bir çalışmada DKA tanılı fetuslar ve kontrol grubunda beyin hacimlerinin karşılaştırılmasında kardiyak tanı ve aortik kapaktan kombine ventriküler çıkış yüzdesi toplam beyin hacmi ile dolayısıyla serebral gelişim ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur[29]. Bu çalışmada da ikinci üçay gebelik haftasındaki Clancy'nin çalışmasına göre yapılan sınıflandırmada aortada kısıtlı akım paterni bulunan hasta grubunda (sınıf 2 ve 4) KÇ/SYL oranı anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (Tablo 7). KÇ için istatistiksel farklılık bulunmayan bu hasta gubunda oranı değiştiren yani Sylvius

gelişimini etkileyen belirleyici faktörlerden birinin de yeterli aortik akım olduğu bu şekilde literatür bilgisi ile de uyumlu olarak gösterilmiştir çünkü aortik kapaktan çıkış yüzdesi beyinde hacimsel gelişimi dolayısıyla kortikal katlanma ve gelişimi bağımsız olarak etkileyen faktörlerdendir.

Çalışmamızda Jansen ve arkadaşlarının sınıflandırmasına göre üçüncü üçay gebeliği bulunan hasta grubunda arkus aortada ters akımı bulunan hastalarda AÇ anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ancak DKA'lerinin hemodinamik faktörlerle ilişkili olarak IUBK açısından risk yarattığı göz önünde tutulduğunda bu değer dikkate alınmayacaktır.

Üçüncü üçay gebelik haftasındaki hasta grubunda Clancy ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre çalışma grubu hastaları içerisinde Sylvius alan ölçümü açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Aortik akımda normal akım paterni olan ve fonksiyonel iki ventrikülü bulunan hasta grubu için beklendiği gibi AO/SYL oranı anlamlı olarak büyük çıkmıştır. Normale en yakın hemodinamiyi sergileyen sınıf 1 hasta grubunda aortik akım daha fazla ve ventrikül fonksiyonu diğer hasta gruplarına oranla daha etkin olacağından bu oranın yüksek çıkması literatürle uyumlu bir durumdur.

Prenatal dönemde DKA tanılı fetusların tespit edilmesi, büyüme ve nörogelişimsel durumlarının değerlendirilmesi ebeveynlerin bilgi sahibi olması ve bu fetuslar dünyaya geldikten sonra multidisipliner açıdan yönetimin erken dönemde sağlanması anlamında önem kazanmaktadır. Çünkü erken tanı ve planlı tedavi DKA tanılı bireylerin hayatta kalma sürelerine, var olan nörolojik durumun korunmasına katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

DKA'leri en sık görülen doğumsal anomaliler olup fetusun doğum sonrası mortalite ve morbidite açısından takibini gerektiren ciddi bir sağlık sorunudur[9]. Gelişmelerle birlikte zaman içinde sağkalımları artan bu bireylerde farklı sağlık sorunları kendini göstermektedir. En önemlileri büyüme gelişme geriliği ve nörogelişimsel geriliktir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonucu olarak özellikle sol ventrikül çıkış problemi olan ve ileri aortik akımın etkilendiği DKA'li fetuslarda beyaz maddde ve korteks gelişimi geri kalmıştır[17]. Bu durumda postnatal dönemdeki nörolojik gelişimi etkileyen süreçlerin aslında prenatal dönemde başladığının göstergeleri arasındadır[30]. DKA'lerinin gelişen teknoloji ve meydana gelen yeniliklerle beraber daha erken haftalarda tespit edilebilir olmasının yanı sıra bu alanda yapılacak yeni çalışmalarla birlikte prenatal dönemde başlayan bu süreç daha da aydınlatılabilir. Prenatal takipte DKA'nin tipi, hemodinamik faktörler, nörolojik gelişim doğum sonrası dönemde takip sürecini etkileyen faktörlerden sadece bir kısmıdır. Sol kardiyak disfonksiyon kökenli tanılarda belirgin olmak üzere DKA prenatal dönemde başlangıç gösteren, preoperatif, perioperatif ve postoperatif durum değişiklikleri ve risk faktörlerinden de etkilenen kompleks yapıda bir sağlık sorunudur.

7. KAYNAKLAR

1. Samanek, M., *Children with congenital heart disease: probability of natural survival.* Pediatr Cardiol, 1992. **13**(3): p. 152-8.

2. Lawn, J.E., et al., *4 million neonatal deaths: when? Where? Why?* Lancet, 2005. **365**(9462): p. 891-900.

3. Ringle, M.L. and G. Wernovsky, *Functional, quality of life, and neurodevelopmental outcomes after congenital cardiac surgery.* Semin Perinatol, 2016. **40**(8): p. 556-570.

4. Carvalho, J.S., *Re: Head growth in fetuses with isolated congenital heart defects: lack of influence of aortic arch flow and ascending aorta oxygen saturation. F. A. R. Jansen, E. W. van Zwet, M. E. B. Rijlaarsdam, E. Pajkrt, C. L. van Velzen, H. R. Zuurveen, A. Kragt, C. L. Bax, S.-A. B. Clur, J. M. M. van Lith, N. A. Blom and M. C. Haak. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 357-364.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(3): p. 282.

5. Donofrio, M.T., et al., *Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect.* Pediatr Cardiol, 2003. **24**(5): p. 436-43.

6. Cruz-Martinez, R., et al., *Normal reference ranges of fetal regional cerebral blood perfusion as measured by fractional moving blood volume.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(2): p. 196-201.

7. Guibaud, L., et al., *Abnormal Sylvian fissure on prenatal cerebral imaging: significance and correlation with neuropathological and postnatal data.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(1): p. 50-60.

8. Pooh, R.K., et al., *Increased Sylvian fissure angle as early sonographic sign of malformation of cortical development.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **54**(2): p. 199-206.

9. Pasupathy, D., et al., *The Combined Use of Ultrasound and Fetal Magnetic Resonance Imaging for a Comprehensive Fetal Neurological Assessment in Fetal Congenital Cardiac Defects: Scientific Impact Paper No. 60.* BJOG, 2019. **126**(7): p. e142-e151.

10. van der Bom, T., et al., *The changing epidemiology of congenital heart disease.* Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(1): p. 50-60.

11. Yano, S., et al., *Maternal Phenylketonuria International Collaborative Study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects.* J Inherit Metab Dis, 2014. **37**(1): p. 39-42.

12. Oyen, N., et al., *Recurrence of congenital heart defects in families.* Circulation, 2009. **120**(4): p. 295-301.

13. Gill, H.K., et al., *Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 923-9.

14. International Society of Ultrasound in, O., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(3): p. 348-59.

15. Jansen, F.A., et al., *Head growth in fetuses with isolated congenital heart defects: lack of influence of aortic arch flow and ascending aorta oxygen saturation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(3): p. 357-64.

16. Clancy, T., et al., *Early Emotional, Behavioural and Social Development of Infants and Young Children with Congenital Heart Disease: A Systematic Review.* J Clin Psychol Med Settings, 2019.

17. Hinton, R.B., et al., *Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome.* Pediatr Res, 2008. **64**(4): p. 364-9.

18. Wallenstein, M.B., et al., *Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(6): p. 662-5.

19. Quarello, E., et al., *Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(1): p. 44-9.

20. Toi, A., W.S. Lister, and K.W. Fong, *How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **24**(7): p. 706-15.

21. Poon, L.C., et al., *Transvaginal three-dimensional ultrasound assessment of Sylvian fissures at 18-30 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **54**(2): p. 190-198.

22. Peng, Q., et al., *Reduced fetal brain fissures depth in fetuses with congenital heart diseases.* Prenat Diagn, 2016. **36**(11): p. 1047-1053.

23. Licht, D.J., et al., *Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(3): p. 529-36; discussion 536-7.

24. Khalil, A., et al., *Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(1): p. 14-24.

25. Morton, P.D., et al., *Congenital cardiac anomalies and white matter injury.* Trends Neurosci, 2015. **38**(6): p. 353-63.

26. Berg, C., et al., *Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(6): p. 666-72.

27. Rosenthal, G.L., *Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects.* Am J Epidemiol, 1996. **143**(5): p. 505-13.

28. Cheng, H.H., et al., *Cerebral blood flow velocity and neurodevelopmental outcome in infants undergoing surgery for congenital heart disease.* Ann Thorac Surg, 2014. **98**(1): p. 125-32.

29. Limperopoulos, C., et al., *Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy.* Circulation, 2010. **121**(1): p. 26-33.

30. Limperopoulos, C., et al., *Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery.* J Pediatr, 2000. **137**(5): p. 638-45.

31. Licht, D.J., et al., *Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(6): p. 841-9.

32. Miller, S.P., et al., *Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease.* N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1928-38.

33. Block, A.J., et al., *Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(3): p. 550-7.

34. Jansen, F.A.R., et al., *Fetuses with Isolated Congenital Heart Defects Show Normal Cerebral and Extracerebral Fluid Volume Growth: A 3D Sonographic Study in the Second and Third Trimester*. Fetal Diagn Ther, 2019. **45**(4): p. 212-220.

35. Clouchoux, C., et al., *Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease.* Cereb Cortex, 2013. **23**(12): p. 2932-43.

36. Mulkey, S.B., et al., *White matter injury in newborns with congenital heart disease: a diffusion tensor imaging study.* Pediatr Neurol, 2014. **51**(3): p. 377-83.

37. Mebius, M.J., et al., *Cerebral oxygen saturation during the first 72h after birth in infants diagnosed prenatally with congenital heart disease.* Early Hum Dev, 2016. **103**: p. 199-203.

8. ETİK KURULU ONAY BELGESİ

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
94		6 Aralık 2019

KARAR NO 40- Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Selim Büyükkurt yönetiminde, Prof. Dr. Nazan Özbarlas, Prof. Dr. Gülşah Seydaoğlu'nun katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Fatma İşlek tarafından yürütülmesi öngörülen, "Doğumsal Kalp Anomalilerinin Fetusun Büyümesine Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	**Prof Dr Selim Kadıoğlu** Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	**Prof Dr Davut Alptekin** Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Ünvanı, Adı-Soyadı: Dr. Fatma İŞLEK UZAY

Doğum Tarihi ve Yeri: 1991, ADANA

E-Posta: 91f.islek@gmail.com

GSM: 0(536) 846 31 04

ÖĞRENİM DURUMU BİLGİLERİ

1997-2005 Emine Sapmaz İlköğretim Okulu (Seyhan/Adana)

2005-2009 Ç.E.A.Ş. Anadolu Lisesi (Seyhan/Adana)

2009-2015 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (LİSANS)

2015-2016 Batman Bölge Devlet Hastanesi (PRATİSYEN HEKİMLİK)

2016-2020 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (TIPTA UZMANLIK)