

T1211



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

KONOTRUNKAL KONJENİTAL KALP HASTALIKLARINDA HÜCRESEL İMMÜNİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

T1211/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yusuf ÇÜREK

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Gayaz AKÇURİN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1998

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Olcay YEĞİN, Sayın Prof.Dr.Halil ERTUĞ ve tez danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr.Gayaz AKÇURİN olmak üzere tüm hocalarıma,

İhtisas eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr.Yusuf ÇÜREK
Antalya, 1998

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u> :
Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 27
Olgular ve Yöntem	28 - 30
Bulgular	31 - 50
Tartışma	51 - 58
Sonuçlar	59
Özet	60 - 61
Kaynaklar	62 - 65

GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalıkları her 1000 canlı doğumda 8 oranında görülür ve en sık görülen major konjenital anomalilerdendir. Büyük çoğunluğu izole malformasyonlar şeklindedir (1). Konjenital kalp hastalıklı çocuklar da özellikle solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere, enfeksiyon ajanlarına karşı artmış bir duyarlılık vardır. Bunun nedeni hala bilinmemektedir. Öne sürülen görüşlerden birisi, pulmoner kan akımının artmasından kaynaklanan akciğer alanlarındaki konjesyonun enfeksiyöz organizmaların temizlenmesini geciktirdiği şeklindedir. Öne sürülen diğer bir görüş ise immün yetmezliktir (2). Belirli immün yetmezlik sendromları ile birlikte konjenital kalp hastalıkları birliktelik gösterir. Timus ve paratiroidin hipoplazisinden aplazisine kadar değişik derecelerde immün yetmezlikle seyreden Di George Sendromunda sıklıkla konjenital kalp hastalığı da görülür. Özellikle konotrunkal kardiak anomaliler Di George Sendromunda normal popülasyona göre çok daha sık saptanır. Ayrıca bu hastaların tipik bir yüz görünümü vardır (3).

Damak anomalileri, öğrenme güçlüğü ve tipik yüz görünümü ile karakterize olan Velokardiofasial Sendromunda da en çok görülen kardiak anomali Fallot tetralojisidir. Hipokalsemi ve değişik derecelerde immün yetmezlik Velokardiofasial Sendromda da görülebilir (4-6).

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalarda (FISH : Floresan In Situ Hibridizasyon) Di George Sendromlu olguların %95'inden fazlasında Velokardiofasial Sendromlu hastaların %68'inde 22. kromozomun uzun kolunun 11. bölgesinde mikrolelesyon saptanmıştır. Bu delesyona uğrayan bölgenin 3. ve 4. faringeal poşların gelişimini kodladığı ve dolayısıyla timus, paratiroid bezler ve konotrunkusun gelişiminden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (6-7). Buradan yola çıkarak konotrunkal kardiak defekti olan olgularda hücresele immünitenin etkilenme derecesini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI EPİDEMİYOLOJİSİ

İnsidans

Konjenital kalp hastalıkları her 1000 canlı doğumda 8 oranında görülür. İnsidans ölü doğumlarda %2, abortuslarda %10-25 arasında saptanır. Prematürelde Patent Duktus Arteriozus hesaba katılmasa bile insidans %2'ye kadar yükselir. Konjenital kalp hastalıklı olguların %40-50'sinin tanısı hayatın ilk haftasında, %50-60'ının tanısı hayatın ilk yılında konur (8). Konjenital kalp hastalığının infantlarda klinik olarak bulgu vermesi konjenital kalp lezyonunun tipine, infantın yaşı ve olgunluk derecesine bağlı olarak geniş bir spektrum gösterir. Pek çok kalp hastalığı fetal yaşamda tolere edilmektedir. Bunun nedeni fetal yaşamda dolaşım sisteminin paralel olmasından kaynaklanmaktadır. Ciddi kardiyak defektlerde bile, örneğin hipoplastik sol kalp sendromunda olduğu gibi intrauterin yaşamda önemli bir sorun oluşturmaz. Sol - sağ şanlı lezyonlarda klinik özellikleri ve prognozu hastanın yaşı, maturitesi, şantın anatomik lokalizasyonu, şanta neden olan defektin çapı, pulmoner ve sistemik dirençlerin birbirine oranı belirlemektedir (9). Düzeltici cerrahi girişimlerin erken dönemde başarılı şekilde uygulanmasıyla her geçen gün konjenital kalp hastalarının

yaşam şansı artmaktadır Tablo-1 de konjenital kalp hastalıklarının dağılımı görülmektedir.

Etyoloji:

Birçok konjenital kalp hastalığının etyolojisi hala bilinmemektedir. Fakat son yıllardaki moleküler genetikteki gelişmeler, konjenital kalp hastalıklarında görülen spesifik kromozomal anormalliklerin yakın gelecekte belirlenmesi olası gibi görünmektedir. Uzun zamandan beri genetik faktörlerin konjenital kalp hastalığının gelişiminde belli rolleri olduğu bilinmektedir. Örnek olarak, bazı VSD'lerin (suprakristal) Asyalı çocuklarda daha sık görüldüğü gözlenmiştir (10). Ayrıca konjenital kalp hastalığının rekürrens riskinin birinci dereceden bir akraba (ebeveyn veya kardeş) etkilenmişse, %0.8'den %2-6' ya yükseldiği yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla bildirilmektedir. Etkilenmiş ebeveyn anne ise bu riskin çok daha yükseklere çıktığı saptanmıştır (11).

Şu anki bilgilerimize göre konjenital kalp hastalığı olan olguların yaklaşık %3'ünde Marfan veya Noonan Sendromu gibi, tek gen defekti olduğu bilinmektedir (12). Diğer yandan konjenital kalp hastalıklı olguların %5-8'i kromozomal anomalilerle birlikte. Konjenital kalp hastalığı trizomi 18'in %90'ında, trizomi 21'in %40'ında, Turner Sendromunun %40'ında görülür (Tablo 2).

Tablo 1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Dağılımı (9)

Hastalık	%
Ventriküler septal defekt (VSD)	25-30
Atrial septal defekt (ASD)	6-8
Patent duktus arteriosus (PDA)	6-8
Aort koarktasyonu	5-7
Pulmoner stenoz	5-7
Fallot tetralojisi (FT)	5-7
Aort stenozu	4-7
Büyük arter transpozisyonu	3-5
Hipoplastik sol ventrikül	1-3
Trunkus arteriosus	1-2
Total anormal pulmoner ven dönüşü	1-2
Trikuspit atrezisi	1-2
Tek ventrikül	1-2
Çift çıkımlı sağ ventrikül	1-2
Diğerleri	5-10

Tablo 2. Konjenital Kalp Hastalığı İle Birlikte Görülen Konjenital Malformasyonlar (9).

Sendrom	Kalp Defekti
<u>- Kromozomal bozukluklar</u>	
21 Trizomi (Down Sendromu)	Endokardial yastık defekti
22 p Trizomi	Anormal pulmoner venöz dönüş
18 Trizomi	ASD, VSD, PDA, aort koarktasyonu
13 Trizomi	VSD, ASD, PDA, aort koarktasyonu, biküspit aorta
9 Trizomi	VSD, ASD, PDA
XXXXY	PDA, ASD
Penta X	PDA, VSD
Triploidi	VSD, ASD, PDA
XO	Biküspit aortik valv, aort koarktasyonu
Frajil x	Mitral valv prolapsı
3 q 2 duplikasyonu	VSD, ASD, PDA
4 p delesyonu	VSD, PDA, aort stenozu
9 p delesyonu	VSD, ASD, PDA
5 p delesyonu	VSD, PDA, ASD
10 q delesyonu	VSD, FT, konotrunkal lezyonlar
13 q delesyonu	VSD
18 q delesyonu	VSD
<u>- Sendrom kompleksleri</u>	
CHARGE assosiasyonu	VSD, ASD, PDA, TOF
Di George, CATCH 22	Konotrunkal anomaliler
Alagille Sendromu	Periferel pulmoner stenoz
VATER assosiasyonu	VSD, FT, ASD, PDA
FAVS	FT, VSD

Tablo 2(Devam) Konjenital Kalp Hastalığı İle Birlikte Görülen Konjenital Malformasyonlar (9).

Sendrom	Kalp Defekti
Asplenia Sendromu	Kompleks siyanotik kalp hastalıkları
Polisplenia Sendromu	Asiyantotik kalp hastalıkları
Apert Sendromu	VSD
Carpenter Sendromu	PDA
Conradi Sendromu	VSD, PDA
Crouzon Sendromu	PDA
Cutis laxa	Pulmoner stenoz
De Lange	VSD
Ellis Van Creveld Sendromu	Tek atrium, VSD
Holt Oram Sendromu	ASD, VSD, kalp bloğu
Kartagener Sendromu	Dekstroardi
Meckel-Gruber Sendromu	ASD, VSD
Noonan Sendromu	Pulmoner stenoz
Pallister-Hall Sendromu	Endokardial yastık defekti
Rubinstein-Taybi Sendromu	VSD
Smith-Lemli-Opitz	VSD, PDA
TAR Sendromu	ASD, FT
Treacher Collins	VSD, ASD, PDA
Williams Sendromu	Supravalvular aort stenozu

Konjenital kalp hastalıklarının %2-4' ünde çevresel ve teratojenik etkilerin rolü vardır. Bunlar arasında maternal diabetes mellitus, fenilketonüri, sistemik lupus eritamosus, konjenital Rubella Sendromu ve ilaçlar (lityum, etanol, thalidomid, antikonvulzanlar) sayılabilir.

Tablo 3. Teratojenik Ajanlar (9)

Konjenital rubella	PDA, pulmoner stenoz
Fetal Hidantoin Sendromu	VSD, ASD, PDA
Fetal Alkol Sendromu	ASD, VSD
Fetal Valproik Asit	Aort koarktasyonu, VSD
Maternal Fenilketonüri	VSD, ASD, PDA
Retinoik Asit Embryopati	Konotrunkal anomaliler

KONOTRUNKUS'UN EMBRYOLOJİSİ

İnsan embryosunun damar sistemi 3. haftanın ortasında belirir. Üçüncü haftanın ortasına dek beslenme gereksinimini yalnızca diffüzyonla sağlayan embryo, bu haftadan sonra yeni bir sisteme ihtiyaç duyar. Bu evrede, geç presomite embryonun splanik mezodermal tabakasında bulunan mezenşimal hücreler çoğalarak anjiojenik küme olarak adlandırılan izole hücre topluluklarını oluştururlar (13).

Başlangıçta embryonun lateralinde yer alan bu kümeler hızla sefalik yönde dağılırlar. Zamanla, içlerinde bir lümen beliren bu hücre toplulukları birleşerek, küçük kan damarlarından oluşmuş at nalı şeklinde bir pleksus meydana getirirler. Bu pleksusun ön-orta kısmı kardiyojenik alan olarak adlandırılır. Bu bölgenin üzerinde yer alan intraembryonik kölom boşluğu, daha sonra perikardial boşluğun içine doğru gelişir (13).

Kalp tüpünün oluşumu ve pozisyonu :

Başlangıçta yassı bir yapıya sahip olan embryo, sefalokaudal fleksiyon sırasında diğer yandan da transvers olarak katlanır. Sonuç olarak, iki yanda yer alan endotelial kalp tüpleri birbirine daha da yaklaşarak kaynaşırlar. Bu kaynaşma, tüpün sefalik ucundan başlayarak kaudal yöne doğru uzanır. Füzyonun tamamlanmasıyla tek bir endokardial tüp gelişmiş olur.

Bu olaylar sırasında endokardial tüpe komşu mezoderm yavaş yavaş kalınlaşarak epimyokardial örtüyü oluşturur. Bu tabaka başlangıçta endokardial tüpten jelanitöz bir madde olan kardiak jel ile ayrılmıştır. Daha sonra bu jel, endotelium kökenli hücreler tarafından işgal edilir. Sonuçta kalp tüpü 3 tabakadan oluşur;

- a)Kalbin içteki endotelini oluşturan endokard,
- b)Müsküler duvarı oluşturan myokard ve
- c)Tüpün dışını örten epikard veya visseral perikard (13).

Kalp halkasının oluşumu :

Kardiak halka oluşurken, tüp boyunca yer yer genişlemeler belirir. Başlangıçta çift olan ve perikard dışında yer alan atrial kısım ortak bir atrium oluşturur ve perikardial boşluk içine girer. Atrioventriküler bileşke dar bir şekilde kalarak, ortak atriumla erken embryonik ventrikülü birleştiren atrioventriküler kanalı oluşturur.

Bulbus kordis proksimal 1/3'ü dışında dardır. Bu kısım sağ ventrikülün trabeküler kısmını, konus kordis olarak bilinen orta kısım da her iki ventrikülün çıkımını oluşturacaktır. Trunkus arteriozus denilen bulbusun distal parçası, aorta ve pulmoner arterin kök ve proksimal bölümünü meydana getirecektir (13).

Kardiak septaların oluşumu :

Septum, tek bir doku kütesinin kalbin bir duvarından karşı duvarına doğru aktif bir şekilde büyümesiyle de oluşabilir. Böyle doku kütlelerinin oluşumu, hücre çoğalması ve ekstrasellüler matriks sentez ve depolanmasına dayanır. Endokardial yastıklar olarak bilinen bu doku kütleleri atrioventriküler ve trunkokonal bölgelerde gelişir. Bu bölgelerde, atrial ve ventriküler septumların membranöz kısımlarının, atrioventriküler kanalların, aortik ve pulmoner kanalların oluşmasına yardımcı olurlar. Anahtar konumları nedeniyle gelişimlerdeki bir anormallik, atrial ve ventriküler septal defekt, büyük damarları ilgilendiren defektler (örneğin büyük damar transpozisyonu) ve Fallot tetralojisi gibi kardiak malformasyonların ortaya çıkışında önemli rol oynar. Trunkokonal yastıkların hücreleri, nöral krest kökenli olduğundan, kardiak

anomaliler genellikle krestle ilgili kraniofasial defektlerle birlikte seyreder (13)

Trunkus arteriozus ve konus kordiste septum oluşumu

Embriyo 5 haftada trunkusun sefalik kısmından bir çift karşılıklı şişkinlik (ridge) belirir. Trunkus şişkinlikleri veya yastıkları denilen bu yapıları sağ üst duvarda (sağ üst trunkus şişliği) ve sol üst duvarda (sol üst trunkus şişliği) yerleşmişlerdir. Bu şişkinlikler, birleşmenin tamamlanmasından sonra, trunkusu aortik ve pulmoner kanallara bölen aortikopulmoner septumu oluştururlar.

Trunkus şişkinliklerinin belirmediği sırada, konus kordisin sol ön ve sağ arka duvarları boyunca da benzer şişlikler (yastıklar) gelişir. Trunkusun septumu tamamlandıktan sonra, konus şişkinlikleri bu septumla birleşmek için birbirlerine ve distale doğru büyürler.

Sağ konus şişkinliğinin proksimal ucu, sağ atrioventriküler orifisin üst sınırında sonlanır. Sol konus şişkinliği, müsküler interventriküler septumun ön bacağına sağ tarafı boyunca proksimale doğru uzanır.

İki konus şişkinliği birleştiğinde, septum, konusu anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki kısma böler.

Müsküler interventriküler septum üzerinde bulunan interventriküler foramenin genişliği, konus septumun tamamlanmasıyla küçülür. Daha sonra bu foramen, alt endokardial yastıktan gelen dokunun, müsküler interventriküler septumun üstü boyunca büyümesiyle kapanır. Bu doku kendi yakınındaki konus septum parçalarıyla birleşir. Interventriküler foramen, tümüyle kapandıktan sonra interventriküler septumun membranöz kısmı haline gelir (13).

Trunkus ve konus anomalileri

Bu bölgede en sık görülen anomali, trunkokonal septumun öne doğru yer değiştirmesi sonucu oluşan, konusun eşit olmayan bir şekilde bölünmesidir. Bu anomali, pulmoner infundibuler stenoz olarak bilinen sağ ventrikül çıkışının daralması ve interventriküler septumdaki geniş bir defektle karakterizedir. Aorta, septum defektinin üzerinden, her iki ventrikül boşluğundan çıkar ve sağ taraftaki yüksek basınç sağ ventrikül duvarının hipertrofisiyle sonuçlanır. Fallot tetralojisi olarak bilinen bu anomali siyanotik kalp hastalıklarının en önemli tipidir.

Trunkokonal şişliklerin birleşmemesi ve ventriküllere doğru inmemesi persistan trunkus arteriozusla sonuçlanır. Bu anomalide, pulmoner arter, bölünmemiş trunkusun bir miktar üstünde yer alır. Şişkinlikler interventriküler septumun oluşmasında da yer aldığından, persistan trunkus her zaman interventriküler septum defektleriyle birlikte dir.

Bazen trunkokonal septum spiral rotasını izleyemez ve doğruca aşağıya yönelir. Bunun sonucu, aorta sağ ventrikülden, pulmoner arterde soldan çıkar. Büyük damar transpozisyonu olarak bilinen bu anomaliye sıklıkla interventriküler septumun membranöz kısmındaki bir defekt eşlik eder (13)

Semilunar kapakçık anomalileri

Bu önemli anomali grubunda, pulmoner arter ve aortanın semilunar kapakçıkları değişik uzaklıklarda birleşmişlerdir; hatta imperfore bir diafram bile oluşturabilirler. Görülme sıklığı her iki bölge için de aynı olup 3-4/10.000'dir (13).

Aortik arkuslar

Brankial arkuslar gelişimin 4-5. haftalarında oluşurken her arkus kendi kranial sinirini ve arterini alır. Bu arterler aortik arkuslar olarak bilinir ve trunkus arteriozusun en distal kısmı aortik keseden gelişirler. Bu aortik kese sonuçta 6 çift arter meydana getirir (13).

Trunkus arteriozusun aortikopulmoner septum tarafından bölünmesi, kalbin akım çıkış kanalını ventral aorta ve pulmoner arter olarak ikiye ayırır. Bundan sonra aortik kese sırasıyla, brakiosefalik arter ve aortik arkusun proksimal segmentini meydana getiren sağ ve sol boynuzları oluşturur (13).

KONOTRUNKAL KARDİAK ANOMALİLER

Fallot tetralojisi

Fallot tetralojisi esas olarak sağ ventrikül çıkımının (outflow tract) obstrüksiyonu ile bir veya bazen birden fazla ventrikül septum defekti olan konjenital malformasyondur. Daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmekle beraber, 1888 yılında Etienne Fallot günümüzde de geçerliliğini koruyan dört kardinal ögesini tanımlamıştır :

1. Sağ ventrikül çıkımının obstrüksiyonu - pulmoner stenoz,
2. Ventrikül septum defekti,
3. Aortanın dekstrapozisyonu ve overriding'i,
4. Sağ ventrikül hipertrofisi.

Fallot tatalojisi konjenital kalp hastalıklarının % 5-7' sini oluşturur. 1973' te Campbell değişik kalp hastalıklarının prevalansını ortaya koyan bir seri yayınlamıştır (14). Bu seride Fallot tetralojisinin prevalansı % 5.8 bulunmuş. Mitchell ve arkadaşları (15) 56.000 doğumu incelediklerinde prevalansı % 3.5 bulmuşlar. Fakat kardioloji merkezlerine değerlendirmek için gönderilen hastalarda prevalans daha yüksek bulunmuş. Kramer ve arkadaşları (16) %10.4 bulmuşlardır. Bunun nedeni Fallot tetralojisinin ağır bir kardiyak malformasyon olması ve daha çok refere edilmesi olabilir.

Fallot tetralojisinin etyolojisi belli değildir. Fallot tetralojisi ve diğer konjenital kalp hastalıkları genellikle izole anomaliler olarak görülmesine rağmen, Fallot tetralojili çocuklarda ekstra kardiyak malformasyon görülme oranı oldukça yüksektir. Fallot tetralojisinde bu oran % 15.7 iken (17), diğer konjenital kalp hastalıklarında % 6.8'dir. Ek olarak Fallot tetralojisinde görülen ekstra kardiyak malformasyonlar diğer konjenital kalp hastalıklarında görülenlere göre daha ağırdır. Bunlar yarı damak, yarı dudak, hipospadias ve iskelet malformasyonlarıdır. Ayrıca Fallot tetralojisi bazı sendromlarla da oldukça sık görülür. Bunlar Velokardiofasial Sendrom, VACTERL ve CHARGE Sendromlarıdır (18,19).

Genelde Fallot tetralojisi sporadik olarak oluşur ve familyal değildir. Fakat Fallot tetralojili çocukların kardeşlerinde Fallot tetralojisi görülme sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır. Nora ve Nora'nın çalışmasında gösterilmiştir ki, ebeveynlerden birinde Fallot tetralojisi varsa çocuklarında % 4 oranında tekrarlama riski vardır (19). Bu kardeşlerde görülen % 3 rekürrens riskinden fazladır. Bu da genetik ve çevresel etkilerin beraber olduğu multifaktöryel bir kalıtım şeklini işaret etmektedir. Aile öyküsünün olmadığı vakalarda şu ana kadar bilinmeyen bazı çevresel faktörlerin rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. Kesin olarak saptanabilmiş bir teratojen olmasa da, potansiyel çevresel teratojenler olarak viral enfeksiyonlar, ilaçlar (trimetadione, seks hormonları, talidomid) düşünülebilir (20).

Fizyopatoloji : Fallot tetralojisi fizyopatolojik olarak iki yapısal anomali vardır. Bunlar ventrikül septum defekti ve sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonudur. Ventrikül septum defekti gradient teşekkülüne imkan vermeyecek büyüklükte olduğundan her iki ventrikülün basınçları eşitlenmiştir. Bu nedenle sol ventrikülle beraber sağ ventrikülde aortayı doldurur ve sistemik basınca katkıda bulunur. Sol ventrikül basıncı karotid baroreseptörler tarafından kontrol altında tutulduğu için sağ ventrikül basıncı sistemik basıncın sınırları içinde kalır. Bu nedenle izole tetralojide konjestif kalp yetmezliği oldukça nadirdir ve volüm artmadığından küçük yaşlarda kardiomegali minimaldir.

Komplikasyonları ; Fallot tetralojisinde görülen komplikasyonlar esas olarak sağ - sol şant ve pulmoner darlıkla ilgilidir. Tedavi edilmeyen hastalarda

pulmoner akımın sınırlı oluşu sonucu ve sistemik arter kanında oksijen saturasyonun azalması ile bazen ölümlle sonuçlanan anoksik atak ve senkoplara rastlanmakta, sağ ventrikülden aortaya geçen kanın akciğerlerin filtrasyonuna uğramadan doğrudan sistemik dolaşıma karışması ile ilgili olarak sistemik venöz kandaki bakteriler bu yolla arteriel sisteme geçer ve anaerobik bakterilerin neden olduğu beyin apseleri gelişir. Serebral abselere genellikle iki yaştan sonra daha sık rastlanır. Ventriküler septum defekti kapatılmayan hastaların %10'unda serebral abselere bağlı ölümler olmaktadır. Hayatın ilk yıllarında polisitemiye bağlı olarak gelişen sistemik venöz trombozlar, sağ ventriküle ulaşan bir embolinin aortaya geçme şansı daha fazla olduğu için paradoks emboliler ve plejilere yol açarlar. Pulmoner stenozun bir komplikasyonu jet akımın infundibulum ve pulmoner sistemde endokard travması yapmasıdır. Travmaya uğrayan bu noktalarda bakteriel endokardit gelişme riski çok yüksektir (9).

Trunkus arteriosus

"Trunkus arteriosus", kalpten çıkan tek büyük arterin koroner, pulmoner ve sistemik arterlere orijin olmasını ifade etmektedir. Nadir görülen bir anomali olup (21-22), otopsi bulgularına göre tüm konjenital kalp hastalıklarının %1-4'ünü teşkil etmektedir. Erkek çocuklarda daha fazla rastlanılan bu hastalığın ilk anatomo - patolojik tanımı 1875'de Taruffi tarafından yapılmıştır.

Bu anomali intrauterin hayatın ilk haftalarında embriyonik konus ile trunkus'un hatalı bölünmesi ve spiral septumun eksik gelişmesi sonucunda meydana gelmektedir. Spiral septum aynı zamanda ventrikül septumunun üst

kısının da kapanmasında rolü olduğundan, trunkus kapağa komşu geniş ventrikül septum defekti ile birlikte bulunur.

Trunkus arteriosus'da trunkal ve mitral kapaklar arasında fibroz bir devamlılık vardır. Vakaların büyük bir kısmında % 90-95 trunkal kapak 3-4 yaprakçıklıdır.

Diğer konjenital kalp hastalıklarına nazaran trunkus arteriosus'da iliak, kardiak ve vasküler anomalilere daha sık rastlanır. Bunlar arasında PDA (% 15-30), ASD (% 20), sağ arkus aorta (% 20) kesintili aortik arkus (% 10-15), tek taraflı pulmoner arter yokluğu (% 2-16), tek ventrikül (% 0.5-25), koroner arter çıkış anomalileri sayılabilir. Ekstra kardiak anomaliler % 20 vakada görülür. En sık birlikte görülen anomali Di George anomalisidir. Di George anomalili olguların % 26'sında trunkus arteriosus görülür. Ayrıca Di George anomalisi ile birlikte kesintili arkus aorta varsa, bunlarda % 33 oranında trunkus arteriosus görülür (23,24).

Hemodinami - fizyopatoloji : Trunkus arteriosusda sağ ve sol ventrikülün kanı kalpten çıkan tek büyük damara atılmaktadır. Sistemik ve pulmoner venöz kanın karışması nedeni ile arteriel oksijen saturasyonun düşüklüğü pulmoner kan akımının derecesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Trunkus arteriosusda pulmoner vasküler direnç ile arteriel oksijen saturasyonu arasında çok yakın ilişki mevcuttur. Pulmoner arter stenozu olmayan iki pulmoner arterli ve arteriel oksijen saturasyonu % 85'den düşük bulunan hastalarda genellikle pulmoner vasküler hastalığın geliştiği kabul edilmektedir.

Klinik : Trunkus arteriosusta klinik belirtiler pulmoner kan akımının derecesine ve trunkal kapak yetmezliğinin birlikte bulunup bulunmamasına göre değişiklikler gösterir. Yaşamın ilk haftalarında, intrauterin hayattaki mevcut pulmoner arterioller direncin devam etmesi nedeni ile orta derecede siyanoz görülür.

Prognoz : Olguların yaşam süresi oldukça kısadır ve hastaların büyük çoğunluğu konjestif kalp yetmezliği ile kaybedilirler

Kesintili arkus aorta

Kesintili arkus aorta konjenital kalp hastalıklarının % 1'inden azını oluşturur. Kesintili arkus aorta diğer konotrunkal anomalilerle beklenenden daha fazla birlikte görülür. Daha az sıklıkla aortikopulmoner pencere ve Down Sendromu ile birlikte görülen endokardial yastık defekti ile birlikte dir.

Kesintili arkus aortanın diğer bir ilginç yanı ise Di George anomalisi ile olan ilişkisidir. Di George anomalili olgularda % 30 oranında B tipi kesintili arkus aorta görülür. B tipi kesintili arkus aortası olan olguların % 68'inde Di George anomalisi saptanır (25).

Büyük arter transpozisyonu

Konjenital kalp hastalıkları içinde büyük arter transpozisyonun oranı % 5 kadardır (26). Büyük arter transpozisyonunun etyolojisi belli değildir. Büyük arter transpozisyonu genellikle herediter sendromlarla veya kromozomal anormalliklerle birlikte görülmez. Ekstrakardiak malformasyonlar genellikle

nadirdir (% 7) ve bunlar çoğunlukla minor malformasyonlardır. Büyük arter transpozisyonu sporadik oluşur ve famiyal değildir. Fakat transpozisyonlu vakaların kardeşlerinde transpozisyon görülme riski normal populyasyondan fazladır. Bu da genetik ve çevresel etkilerin rol oynadığı multifaktöryel kalıtım şeklini desteklemektedir. Belirli bir kalıtım şekli bulunamamasına rağmen, büyük arter transpozisyonu erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazla görülür ve bunun açıklaması şimdiye kadar yapılamamıştır. Cinsiyete göre farklılık görülmesine karşın ırksal bir farklılık saptanamamıştır. Belirli bir etyolojik faktör saptanamamasına rağmen diabetik annelerin çocuklarında beklenenden daha fazla görülmektedir. Nora ve Nora'nın çalışmasında diğer potansiyel çevresel etkilerin (amfetaminler, trimetadion ve seks hormonları gibi) büyük arter transpozisyonunun oluşumunda rol oynayabildiği düşünülmektedir (19).

Aort stenozu

Konjenital kalp hastalıklarının %3-8'ini oluşturur. Etyolojisi bilinmemektedir. Bazı ailelerde sık görülebilir. Son yapılan çalışmalarda eğer baba etkilenmişse çocukta görülme riski %3 iken, anne etkilenmişse risk %13-18 arasındadır. Mitokondrial kalıtım, yavaş virus enfeksiyonunun vertikal transmisyonu bu farklılık için suçlanmıştır (27).

Aort koarktasyonu

Konjenital kalp hastalıkları arasında % 5-8 oranında görülür. Erkekler olguların 2/3' ünü oluşturur. Bunun bir istisnası abdominal koarktasyondur. Bu kadınlarda daha sık görülür. Irksal farklılıklar pek görülmesine de Asyalı çocuklarda daha az sıklıkla görülür.

Over agenezisi olan kısa boylu Turner Sendromlularında aort koarktasyonu % 15-20 arasında görülür. Bu durum mozaik formlarda görülmez. Nadir olarak familial patern gösteren aort koarktasyonu da bildirilmiştir (28).

Trikuspid atrezisi

Siyanotik konjenital kalp hastalıkları arasında 3. en sık görülenidir. Konjenital kalp hastalıkları arasında % 0.3 ile % 3.7 arasında görülür

Pulmoner stenoz

Konjenital kalp hastalıklarının %7 ile %12'sini oluşturur. Campbell pulmoner stenozlu kişilerin kardeşlerinde %2.2 oranında pulmoner stenoz olduğunu göstermiştir (29). Ackerman ve arkadaşlarının hemofili A'lı hastalarda yaptıkları çalışmada pulmoner stenozun X'e bağlı dominant geçiş gösterebildiğini saptamışlardır. Mallette ve arkadaşları transient konjenital hipoparatiroidizm ile pulmoner stenoz arasında pozitif bir korelasyon olabileceğini öngörmüşlerdir (30).

Aortiko-pulmoner pencere

Aortiko-pulmoner pencere nadir rastlanan konjenital bir malformasyon olup, aorta ile pulmoner arterin, aorta kapaklarının hemen üzerinde birbiri ile bir defekt aracılığıyla birleşmesidir. Aortiko-pulmoner pencere fonksiyonel ve klinik belirtileri bakımından PDA'ya benzerlik göstermektedir. Aortiko pulmoner pencere bazı kardiak malformasyonlarla beraber bulunabilir. Bunlar arasında PDA, aorta koarktasyonu, VSD, subaortik stenoz, patent foramenovale, sağ arkus aorta sayılabilir. Bu ilave malformasyonlara vakaların %25'inde rastlandığı bildirilmektedir (9).

Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Konjenital kalp hastalıklarının sık rastlanılan bir çeşididir. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %15'ini oluşturur.

PDA sol altıncı aorta arkusunun embriyolojik kalıntısından gelişmekte olup, fetal hayatta pulmoner ile aorta arasındaki geçişi sağlayan en önemli

bağlantıdır. Fetal hayatta var olan duktus, normalde doğumdan kısa bir süre sonra kapanır. Kapanma olayında iki dönem ayırd edilir. Birinci dönem fonksiyonel kapanma dönemi olup, bu dönemde duktus duvarındaki kaslar kasılarak kan akımını durdurur. Anatomik kapanmada ise, kanalın iki duvarının yapışması sonucu geride ligamentum arteriozum adı verilen bağ kalmaktadır.

Tedavi edilmeyen PDA'larda en ciddi komplikasyonlardan biri subakut bakteriel endokardittir (9)

Di George Sendromu

1965' de Di George timik ve paratiroid hipoplazisi, kardiak defekt ve dismorfik yüz görünümü ile giden bir sendrom tanımladı. Erken embriyogenez döneminde (intrauterin 6-8 haftalar) 3. ve 4. faringeal poşların dismorfogenezini sonucu oluşur.

Bu sendromda görülen fasial anomaliler şunlardır :

- İç kontusun yana deplasmanı,
- Palpebral fissürler çoğunlukla kısa ve dardır,
- Burun kökü ve köprüsü geniştir,
- Filtrum kısadır,
- Kulaklar düşüktür ve posterior rotasyona uğramıştır.
- Mandibula hipoplazisi vardır.

Diğer anomaliler ; Trunkus arteriozus, büyük arterlerin transpozisyonu gibi konotrunkal kardiak anomalilerdir.

Conley ve arkadaşları Di George Sendromunun konotrunkal kardiyak defektlerle birlikteliğini göstermiştir. Özellikle Tip B kesintili arkus aorta %36, sağ çıkımlı aortik arkus %24, persistan trunkus arteriosus %32 oranında Di George Sendromunda görülür.

Klinik bulgular : Hastalar çoğunlukla timus ve paratiroidin değişik derecede hipoplazisinden aplazisine kadar değişen klinik gösterirler. Hastalar yenidoğan döneminde hipokalsemik konvülsyonlar gösterebilirler. Komple Di George Sendromu ciddi kombine immün yetmezliğe benzer.

- Özellikle oportunistik patojenler, mantar, Virüsler gibi enfeksiyon ajanlarına artmış bir duyarlılık,
- İrradiye edilmeden verilen kan transfüzyonları sonu Greft Versus host hastalığı (GVHD) gelişebilir

Serum immünglobulinleri normale yakındır. IgA azalmış olabilir. IgE artabilir. Absolu lenfosit sayısı düşüktür. CD_3^+ T hücre sayısı timik hipoplazinin derecesine göre değişmek üzere azalmıştır. B-hücre sayısı artmıştır. CD_4^+ / CD_8^+ oranı normaldir. Lenfositlerin mitojenlere karşı cevabı, gecikmiş aşırı duyarlılık deri reaksiyonları timik etkilenmenin derecesine göre azalmış ya da hiç yoktur (9).

DGS, VCFS, Conotruncal Anomaly Face Syndrome (CAFS) ile Konotrunkal Anomaliler Arasındaki İlişki 1981 yılında Finlandiyalı bir ailede 20q11 ve 22q11 bölgesini kapsayan bir otozomal translokasyonun yayınlanması ile başladı. Bu ailenin üyeleri olan 4 çocukta dengeli olmayan karyotipler saptandı ve 4'ünde de Di George Sendromu kliniği vardı. Bu raporda de la Chapelle ve arkadaşları Di George Sendromunun 22q11'deki bir genin eksikliğinden olabileceğini öngördüler (31). Ayrıca bu raporda 1972'de Rosenthal ve arkadaşlarının (32) yayınladığı 22 kromozom monozomisi olan Di George Sendromlu bir olgudan da bahsettiler. Daha sonra Mascarello ve arkadaşları (33) 22q11' in Di George Sendromu etyolojisi üzerindeki çalışmasını yayınladı. En son olarak Peter Scrambler 22q11 bölgesine spesifik DNA problemlerini hazırlamaya başladı ve FISH yöntemi ortaya çıktıktan sonra bu interstisyel delesyon daha da yüksek sensitivitede saptanmaya başlandı.

Velokardiofasial Sendrom (VCFS)

1978'de Sphrintzen ve arkadaşları (34-35) yarık damak, kardiyak anomaliler, öğrenme güçlüğü, gelişme geriliği ve dismorfik yüz görünümü ile karakterize Velokardiofasial Sendromu tanımladı. Yüzde görülen dismorfik bulgular şöyledir; Malar hipoplazi, belirgin burun, geniş burun kökü, retrognati ve minor kulak anomalileri. Kalıtım şekli otozomal dominant olarak saptanmıştır.

Fallot tetralojisi de VCFS' de en sık görülen kardiyak anomalidir. Di George Anomalisi ile VCFS' nin klinik benzeşmeleri Lammer ve Stevens

tarafından VCFS'li olguların bazılarında hipokalsemi, immün yetmezliklerin ortaya konmasıyla kanıtlanmıştır.

CAFS (Conotruncal Anomaly Face Syndrome)

1976' da Kinouchi ve Takao konotrunkal kardiak anomalileri ve dismorfik yüz görünümü ile karakterize CAFS Sendromunu tanımladı. Takao ve arkadaşları yüz görünümelerini aşağıdaki tablodaki gibi sıraladılar (36).

Tablo 4.

<u>Yüz görünümü</u>	<u>%</u>
Küçük ağız	88
Oküler hipertelorizm	86
İç kontusun lateral deplasmanı	84
Kısa palpebral fissürler	52
Alçak burun köprüsü	86
Strabismus	10
Ptozis	4
Yüksek damak	50
Malforme aurikulalar	70
Belirgin kulaklar	38
Düşük kulak	12

Ayrıca bu araştırmacılar Fallot tetralojisi olan Japon çocuklarının % 10'unun bu yüz görünümüleri olduğunu öne sürdüler. Avustralyalı kardiyolog Radford'da trunkus arteriosus ve aortik arkus defekti olan çocukların aynı yüz özelliklerine sahip olduğunu gözlemledi (37).

CATCH 22

İlk defa New Castle Tyne grubu tarafından 1993'te CATCH 22 (Cardiac, Abnormal Facies, Thymic Hypoplasia, Cleft Palate, Hypocalcemia) terimi ortaya atılmıştır. 22q11 mikroselesyonunun görüldüğü DGS' lu hastalarda konotrunkal kardiyak anomalilerin sık görülmeleri bu araştırmacıları konotrunkal kalp anomalilerin sık görüldüğü diğer klinik durumları araştırmaya yöneltti. Araştırmacılar gördüler ki konotrunkal anomalilerin sık görüldüğü Velokardiofasial ve CAFS'da da 22q11 mikroselesyonu sıklıkla saptandı. Di George Anomalisi olan olguların %83, Velokardiofasial'li olguların % 68'inde, CAFS'lı olguların %89'unda 22q11 mikroselesyonu saptandı. Goldmuntz tarafından 1993'te non-sendromik konotrunkal kardiyak anomalilerde 22q11 mikroselesyonu %29 oranında bulundu.

22q11 mikroselesyonunun insidansı tam olarak bilinmemektedir. 1994' te Wilson ve arkadaşları (38) minimum prevalansın 1/4.000 canlı doğum olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu grubun yaptığı tahmine göre 22q11 mikroselesyonu konjenital kalp hastalıklarının en az %5'inden sorumludur.

Tezenas ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada ise 22q11 mikroselesyon prevalans tahmini ise 1/9.700'dür. Bu çok tipik vakalar içindir.

Hafif veya atipik vakalar da eklenecek olursa, gerçek prevalans bu rakamdan olasılıkla daha yüksek çıkar.

Bu 4 klinik durumda (DGS, VCFS, CAFS ve izole konotrunkal kardiyak anomalileri) 22q11 mikrodelesyonunun saptanması bunlarda ortak bir genetik etyoloji olduğunu ortaya koymaktadır. Fenotipteki değişikliklerin delesyondaki farklılıklardan, genetik ve in utero çevrenin farklılığından kaynaklandığı söylenebilir. Belki de 22q11 bölgesinde bir "kardiyak kritik bölge" var ve bu bölge konotrunkusun gelişimi için gen veya genleri barındırmaktadır. Clark'a göre (8), kalp öyle bir organ ki, erken embriyo döneminde birçok değişik bölgelerden yoğrularak embriyolojik olarak oluşturulmaktadır.

Birçok kromozomal anomali çok değişik kardiyak defektlerle birlikte görülür. Fakat bu 22q11 mikrodelesyonunun konotrunkus gelişimi açısından çok spesifik bir etkisi mevcuttur. Belki de Wade ve arkadaşlarının (40) tanımladığı gibi kollajene benzer gen bu olaydan sorumludur. Diğer bir çalışmada Patterson ve arkadaşları Keeshand köpeklerinde kardeşleri birbiriyle çiftleştirerek konotrunkal kardiyak anomaliler oluşturmuş ve embriyonik gelişim sırasında myokardial büyümeyi kodlayan tek bir major genin olduğunu öne sürmüşlerdir (41).

Ayrıca, 22q11 mikrodelesyonu olan olgularda çok yüksek oranda psikiyatrik bozukluklar görülmüştür. Bu da delesyonun beyin fonksiyonlarını da etkilediğini göstermektedir.

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak - Temmuz 1997 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bölümüne başvuran 29 konotrunkal kardiak anomalili olgu alındı. Olguların yaşları 0.1 yıl ile 7.2 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 2.99). Olguların 10'u (% 34.4) kız ve 19'u (% 65.6) erkek idi. Hastaların 13'ü (% 44.8) siyanotik, 16'sı (% 55.2) asiyanotikti.

Hastaların tanısı ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile kondu.

Hastaların genel özellikleri Tablo 5'de görülmektedir. Olguların geçirdikleri infeksiyonların tanısı klinik, fizik bakı ve uygun laboratuvar yöntemleri ile kondu.

Tablo 5. Hastaların genel özellikleri.

Olgu No	Cins	Yaş (Yıl)	Tanı	izlem süresi(yıl)	Geçirdiği infeksiyon hastalıkları
1	E	0.1	İAA	0.1	1 kez ÜSYE
2	E	0.1	BAT	0.1	Yenidoğan sepsis
3	K	0.1	BAT	0.1	Yenidoğan sepsis
4	K	3	BAT	3	Neonatal CMV inf , 1 kez pnömoni, 3 kez İYE
5	E	1	BAT	1	2 kez USYE
6	E	10	BAT	10	8 kez ÜSYE, 4 kez bronkopnömoni
7	E	2.5	FT	2.5	4 kez USYE, 1 kez bronkopnömoni
8	K	0.6	FT	0.6	2 kez USYE, 2 kez bronkopnömoni, 1 kez menenjit
9	K	2	FT	2	3 kez USYE, 2 kez bronkopnömoni
10	E	0.1	FT	0.1	1 kez USYE
11	E	3	FT	3	4 kez USYE, 1 kez bronkopnömoni
12	K	2	FT	2	2 kez USYE
13	E	3	FT	3	3 kez USYE, 2 kez bronkopnömoni
14	E	7.2	VS	7.2	4 kez sinobronşial infeksiyon
15	K	7.2	VS	7.2	4 kez sinobronşial infeksiyon
16	E	1.3	VS	1.3	2 kez USYE, 1 kez bronkopnömoni
17	E	0.9	VS	0.9	3 kez USYE
18	E	0.6	VS	0.6	3 kez bronkopnömoni
19	K	0.8	VS	0.8	2 kez USYE
20	E	1	VS	1	3 kez USYE
21	E	8	VS	8	3 kez sinobronşial infeksiyon
22	E	2	VS	2	1 kez bronkopnömoni, 6 kez USYE
23	E	9	VS	9	3 kez sinobronşial infeksiyon
24	K	2	VS	2	2 kez USYE
25	E	4	VS	4	2 kez sinobronşial infeksiyon, 1 kez İYE
26	K	1.3	VS	1.3	3 kez USYE
27	K	1.1	VS	1.1	3 kez USYE
28	E	12	PDA	12	4 kez sinobronşial infeksiyon
29	K	0.7	PDA	0.7	2 kez USYE

İAA: Kesintili arkus aorta

FT: Fallot tetralojisi

PDA: Patent duktus arteriozus

BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu

VS: Valvuler stenoz

Olguların hücresel immünitelerini değerlendirmek için total lenfosit sayısı, lenfosit subgruplarının (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ ,) yüzde ve sayıları tespit edildi. Kalitatif değerlendirme içinde gecikmiş aşırı duyarlılık testleri (PPD, Kandida) yapıldı. Humoral immüniteyi değerlendirmek için serum IgA, IgM, IgG'si ölçüldü.

Aynı parametreler yaş, cins ve beslenme özellikleri benzer olan sağlıklı kontrollerde de çalışıldı.

Çocuklarda klinik olarak enfeksiyon bulgularının olmadığı dönemde tetkikler için kanlar alındı. *Total lenfosit sayısı* : Beyaz küre sayımı yapılarak periferik kan formülünden total lenfosit sayısı hesaplandı ve yaş grubuna göre normal değerlerle karşılaştırıldı.

- *Lenfosit subgrupları* : Mouse-Antihuman CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ monoklonalantikorları (Coulter) kullanılarak Coulter Epics Profile II Cytometry ile çalışıldı ve yaş grubuna göre normal değerlerle karşılaştırıldı.
- *Deri (Geç aşırı duyarlılık) Testleri* : PPD (Intervax Biologicals STU/0.1 ml), Candida (Hollister Stier Labs 50 PNU/0.1 ml) antijenleri ön kol iç yüzüne intradermal 0.1 ml uygulandı. 48 saat sonra 5 mm veya daha fazla endurasyon (+) reaksiyon olarak değerlendirildi.
- *İmmünglobulinler* : Nefelometrik yöntem ile bakılarak değerlendirildi.

İstatiksel analiz Student-t ve χ^2 testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 29 konjenital kalp hastasının beyaz küre sayısı ortalaması $9498 \pm 2394 / \text{mm}^3$, ortalama total lenfosit sayısı $4220 \pm 1476 / \text{mm}^3$ idi. Kontrol grubunda ise beyaz küre sayısı ortalaması $9434 \pm 1709 / \text{mm}^3$, ortalama total lenfosit sayısı $4541 \pm 1154 / \text{mm}^3$ idi. (Tablo 6) Sonuçlara bakıldığında çalışmaya alınan olgularda total lenfosit sayısı konjenital kalp hastalıklı 29 hastanın üçünde (3/29) yaş grubu için normal değerin (41) alt sınırı (5 persantil) altında saptandı. Kontrol grubunda ise hiçbir hastanın total lenfosit sayısı o yaş grubu için normal değerin altında saptanmadı. Ancak hasta ve kontrol grubunun total lenfosit sayı ve yüzdeleri ile ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$)

Tablo 6. Konotrunkal kardiyak anomalili hastalar ile kontrol hastalarının beyaz küre - total lenfosit sayıları.

Olgu No	BKH (/mm ³)	TLH (/mm ³)	BKK (/mm ³)	TLK (/mm ³)
1	6900	1242	9000	4100
2	8000	4690	12000	5400
3	8000	2400	12000	5400
4	14100	5358	12100	4200
5	6800	2312	9000	4100
6	7400	4884	6000	2400
7	8300	2822	8800	3800
8	16300	8476	12200	6500
9	8600	5160	7800	3600
10	9100	3640	10000	4100
11	7600	2736	8500	3700
12	7200	4032	9600	6100
13	13700	6028	7800	3600
14	7400	3552	8300	4100
15	8400	4200	9600	5900
16	9600	5568	11400	6200
17	13300	7448	14100	8200
18	16500	8250	12100	6200
19	14700	8820	9400	5200
20	9060	4167	11100	5400
21	7090	2552	6000	2400
22	8800	4224	9350	4200
23	6400	2560	6900	2600
24	7800	3276	6800	3600
25	8600	3440	8450	4200
26	7400	3108	8700	3600
27	12500	5500	11800	6200
28	8500	5100	6000	2400
29	7400	3552	8800	4300
Ortalama	9498.28	4220.59	9434.48	4541.38
Standart Deviasyon	2394.05	1476.62	1709.39	1154.82

BKH:Hasta Beyaz Küreleri

TLH:Hasta total lenfosit sayısı

BKK:Kontrol grubu Beyaz Küreleri

TLK:Kontrol grubu total lenf. sayısı

CD₃⁺ Hücre Sayısı

Çalışmaya alınan 29 konotrunkal kardiyak anomalili olgunun CD₃⁺ hücre sayısı ortalama 2991±1083/ mm³ (906-5412) idi. Kontrollerde ise 3029± 768 (1680-4366) idi (Tablo 7). Hasta grubunda CD₃⁺ hücre yüzdesi ortalama %67±4.58 (55-79), kontrol grubunda ise %68±3.07 (62-78) saptandı. Olgularda CD₃⁺ hücre sayısı hasta grubunda 29 hastanın üçünde (3/29) yaş grubu için normal değer alt sınırı (5.persantil) altında saptandı. Bu olguların ilki bir kez ÜSYE geçiren 1 aylık kesintili arkus aorta, ikincisi yenidoğan döneminde sepsis geçiren 1 aylık büyük arterlerin transpozisyonu, üçüncüsü 2 kez ÜSYE geçiren 1 yaşında büyük arterlerin transpozisyonu olan olgu idi. Kontrol grubunda ise hiçbir hastanın CD₃⁺ hücre sayısı yaş grubu için normal değerinin alt sınırı (5.persantil) altında saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun ortalama CD₃⁺ hücre sayı ve yüzdeleri ile o yaş grubu için normal değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

CD₄⁺ Hücre Sayısı

Çalışmaya alınan 29 konotrunkal kardiyak anomalili olgunun CD₄⁺ hücre sayı ortalaması 1246±46/ mm³ (435-3011), sağlıklı kontrollerde ise CD₄⁺ hücre sayı ortalaması 1201-335/ mm³ (604-2031) idi (Tablo 8). CD₄⁺ hücre yüzdesi hasta grubunda %41±7 (30-54), kontrol grubunda ise %39-2 (37-45) idi. Olguların sonuçlarına bakıldığında CD₄⁺ hücre sayısı 29 konotrunkal anomali olgusunun yedisinde (7/29) yaş grubu için normal değer alt sınırı (5.persantil) altında saptandı. Kontrol grubunda hiçbir hastanın CD₄⁺ hücre sayısı yaş grubu

İçin normal değerin alt sınırı (5.persantil) altında saptanmadı. Sonuç olarak hastaların ortalama CD_4^+ hücre sayı ve yüzdeleriyle sağlıklı kontrollerin ortalamaları ve o yaş grubu için normal değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 7. Konotrunkal kardiyak anomalili olgular ile sağlıklı kontrollerin CD₃⁺ hücre sayısı, yüzde ve ortalamaları.

Olgu No	CD3H		CD3K	
	%	Sayı/mm ³	%	Sayı/mm ³
1	68	906	68	2788
2	79	3705	78	3150
3	66	1584	78	3150
4	65	3482	69	2898
5	65	1502	64	2624
6	68	3321	70	1680
7	61	1721	64	4160
8	72	6102	64	4160
9	63	3250	65	2340
10	74	2693	62	2542
11	65	1778	68	2516
12	67	2701	74	4514
13	62	3737	68	2448
14	65	2308	70	2870
15	72	3024	74	4366
16	65	3619	64	3968
17	66	4692	66	5412
18	73	6022	67	4154
19	79	6967	67	3484
20	69	2875	71	3834
21	74	2016	70	1680
22	69	2914	67	2814
23	78	1996	70	1820
24	62	2031	66	2376
25	70	2048	64	2688
26	55	1709	64	2304
27	67	3685	69	4278
28	57	2097	70	1680
29	64	2273	67	2881
Ortalama	67.59	2991.66	68.21	3029.34
Standart Deviasyon	4.58	1083.8	3.07	768.77

CD3H:Hasta CD3 hücre sayısı CD3K:Kontrol CD3 hücre sayısı

Tablo 8. Konotrunkal kardiyak anomalili olgular ile sağlıklı kontrollerin CD₄⁺ hücre sayı, yüzde ve ortalamaları.

Olgu No	CD4H		CD4K	
	%	Sayı/mm ³	%	Sayı/mm ³
1	48	435	55	1533
2	43	1598	46	1449
3	54	855	46	1449
4	40	1392	39	1130
5	37	556	41	1075
6	45	1494	48	821
7	43	740	37	1539
8	41	2502	39	1622
9	40	1300	47	1100
10	56	1510	58	1480
11	41	728	38	956
12	41	1107	45	2031
13	30	1121	48	1050
14	41	946	39	1119
15	37	1118	38	1659
16	41	1483	42	1666
17	31	1454	34	1820
18	50	3011	40	1661
19	39	2717	40	1393
20	34	977	41	1571
21	49	987	45	770
22	49	1428	37	1041
23	49	978	40	728
24	42	970	40	950
25	43	1035	37	994
26	37	632	39	898
27	44	1621	40	1711
28	38	1104	36	604
29	40	909	41	1510
Ortalama	41.48	1246.10	39.52	1201.34
Standart Deviasyon	4.77	440.88	2.33	335.85

CD₈⁺ Hücre Sayısı

Çalışmaya alınan 29 konotrunkal kardiyak anomalili olgunun CD₈⁺ hücre sayısı ortalama 690±300/mm³ (144-2229), sağlıklı kontrollerde ise CD₈⁺ hücre sayısı ortalama 752±180/mm³ (369-1190). (Tablo 9) CD₈⁺ hücre yüzdesi hasta grubunda %21±3 (16-32), kontrol grubunda ise %24±2 (17-30) idi. CD₈⁺ hücre sayısı konotrunkal kardiyak anomalili 29 hastanın dördünde (4/29) o yaş grubu için normal normal değer alt sınırı (5 persantil) altında saptandı. Kontrol grubunda ise 29 hastanın hiçbirinde o yaş grubu için normal değer alt sınırı (5 persantil) altında bir değer saptanmadı. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında CD₈⁺ hücre sayısı ve yüzdelerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05)

CD₄⁺ / CD₈⁺ Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan konotrunkal kardiyak anomalili 29 olgunun CD₄⁺ / CD₈⁺ değerleri ortalama 1.9±0.4 (1.5-3), kontrol grubunda ise CD₄⁺ / CD₈⁺ değeri ortalama 1.5-0.2 (1.2-1.7) saptandı (Tablo 10). Sonuçlara bakıldığında hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda yaş grubu için normal değer alt sınırı (5 persantil) olan 1.0 altında hiçbir değer saptanmadı.

Kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında ortalama CD₄⁺ / CD₈⁺ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 9. Konotrunkal kardiyak anomalili olgular ile sağlıklı kontrollerin CD₈⁺ hücre sayı, yüzde ve ortalamaları.

Olgu No	CD8H		CD8K	
	%	Sayı/mm ³	%	Sayı/mm ³
1	16	144	25	697
2	30	1111	22	693
3	20	316	22	693
4	14	661	25	1130
5	23	345	21	551
6	20	664	30	600
7	17	292	29	1206
8	26	1586	21	873
9	23	747	25	985
10	19	511	17	1062
11	20	355	28	704
12	23	621	22	993
13	25	934	29	704
14	29	685	25	717
15	26	756	26	1135
16	20	703	21	833
17	25	1173	22	1190
18	20	1204	21	872
19	32	2229	23	801
20	27	776	30	1150
21	23	623	30	604
22	15	670	29	816
23	21	686	30	546
24	25	557	22	810
25	24	577	29	779
26	20	341	25	1069
27	20	737	25	1069
28	29	623	22	608
29	31	720	23	730
Ortalama	21.72	690.93	24.79	752.00
Standart Deviasyon	3.46	300.40	2.99	180.48

Tablo 10. Konotrunkal kardiyak anomalili olgular ile sağlıklı kontrollerin CD_4^+/CD_8^+ değerleri ve ortalamaları.

<u>Olgu No</u>	<u>CD4+H/CD4H+</u> (Oran)	<u>CD4K+/CD8K+</u> (Oran)
1	3	1.3
2	1.4	2
3	2.7	1.9
4	2.1	1.5
5	1.6	1.9
6	2.2	1.2
7	2.5	1.2
8	1.5	1.8
9	1.7	1.4
10	2.6	2.3
11	2	1.3
12	1.7	2
13	1.2	1.2
14	1.8	1.5
15	1.4	1.4
16	2	2
17	1.2	1.9
18	2.5	1.4
19	1.2	1.7
20	1.2	1.3
21	2.1	1.2
22	3.2	1.2
23	2.3	1.3
24	1.2	1.8
25	1.7	1.2
26	1.7	1.5
27	2.2	1.6
28	2.1	1.6
29	1.7	1.7
Ortalama	1.92	1.58
Standart Deviasyon	0.46	0.27

CD₁₉⁺ Hücre Sayısı

Çalışmaya alınan 29 konotrunkal kardiyak anomalili olgunun CD₁₉⁺ hücre sayı ortalaması 1010±360/mm³ (248-1062) sağlıklı kontrollerde ise 882±216/mm³ (384-1426) saptandı (Tablo 11).

CD₁₉⁺ hücre sayısı hasta grubunda 29 hastanın ikisinde (2/29) yaş grubu için normal değer alt sınırı (5 persantil) altında saptandı. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada yaş grubu için normal değer altında CD₁₉⁺ hücre sayısı saptanmadı. CD₁₉⁺ hücre sayısı hasta grubunda dört olguda (4/29) o yaş grubu için normal değer üst sınırı olan (95 persantil) üzerinde saptandı Kontrol grubunda ise hiçbir hastanın değeri (95 persantil) üzerinde saptanmadı Hasta ve kontrol grubu CD₁₉⁺ hücre sayı, yüzde ve ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05)

Gecikmiş Aşırı Duyarlılık (Deri Testleri) Cevabı

PPD ve Candida antiijenlerine karşı alınan deri testleri cevapları ve hastaların BCG aşı durumları tablo 12'de görülmektedir

PPD deri testine siyanotik 13 hastanın ikisi (2/13), asiyanotik 16 hastanın dokuzu (9/16) pozitif cevap vermiştir ($\chi^2=5.09$, p<0.05).

Candida deri testine siyanotik 13 hastanın ikisi (2/13), asiyanotik 16 hastanın onbeşi (15/16) pozitif cevap vermiştir ($\chi^2=18.6$, p<0.01).

Gecikmiş aşırı duyarlılık testlerinde siyanotik ve asiyanotik hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Siyanotik grupta, asiyanotik gruba göre deri testleri cevabı azalmıştı.

Tablo 11. Konotrunkal kardiyak anomalili olgular ile sağlıklı kontrollerin CD₁₉⁺ hücre sayı, yüzde ve ortalamaları.

Olgu No	C D 19 H		C D 19 K	
	%	Sayı	%	Sayı
1	20	248	27	1107
2	19	891	17	918
3	28	672	17	918
4	24	1285	21	882
5	24	554	20	820
6	23	1123	16	408
7	24	677	20	760
8	24	2034	20	760
9	28	1444	23	828
10	25	910	20	820
11	24	656	21	740
12	28	1128	20	1220
13	23	1386	21	756
14	23	816	24	984
15	23	966	20	1180
16	16	890	19	1178
17	22	1638	20	1082
18	25	2062	23	1426
19	17	1499	19	988
20	16	666	18	972
21	16	408	16	384
22	28	1182	24	675
23	19	486	16	416
24	21	687	23	828
25	22	756	24	645
26	21	652	21	756
27	23	1265	24	1026
28	21	1071	16	384
29	39	1243	28	1204
Ortalama	22.97	1010.17	20.62	882.93
Standart Deviasyon	3.14	360.54	2.48	216.69

Tablo 12. Çalışma grubunda gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri ve cevapları.

Olgu No	P P D	Kandida	BCG Skarı
1	Negatif	Negatif	Negatif
2	Negatif	Negatif	Negatif
3	Negatif	Negatif	Negatif
4	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
5	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
6	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
7	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
8	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
9	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
10	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
11	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
12	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
13	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
14	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
15	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
16	Negatif	Pozitif	Pozitif (+)
17	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
18	Negatif	Pozitif	Pozitif (+)
19	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
20	Negatif	Pozitif	Pozitif (+)
21	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
22	Negatif	Pozitif	Pozitif (+)
23	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
24	Negatif	Negatif	Pozitif (+)
25	Negatif	Pozitif	Pozitif (+)
26	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
27	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)
28	Negatif	Pozitif	Pozitif (++)
29	Pozitif	Pozitif	Pozitif (+)

Pozitif (+) → Tek BCG skarı

Pozitif (++) → İki BCG skarı

Siyanotik ve Asiyanotik Hastaların Değerlendirilmesi

Siyanotik ve asiyanotik konotrunkal kardiyak anomali olgular total lenfosit sayısı, CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ ve CD_{19}^+ hücre sayıları yönünden karşılaştırıldı (Tablo13 ve Tablo 14).

Total lenfosit sayısı :

13 siyanotik hastanın ortalama lenfosit sayısı $4136 \pm 1396 / \text{mm}^3$ (1242-8476), asiyanotik grupta ise ortalama total lenfosit sayısı $4288 \pm 1387 / \text{mm}^3$ (748-8820) bulundu. Siyanotik 13 hastanın iksinde (2/13) total lenfosit sayısı o yaş grubu için normal değerin alt sınırı (5.persantil) altında saptandı. Asiyanotik 16 hastanın hiçbirinde yaş grubu için normal değerin alt sınırı (5.persantil) altında lenfosit sayısı saptanmadı. Ancak siyanotik ve asiyanotik hastalar ortalama total lenfosit sayı ve yüzdeleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

CD_3^+ Hücre Sayısı :

Ortalama CD_3^+ hücre sayıları siyanotik grupta $2806 \pm 965 / \text{mm}^3$ (906-3787), asiyanotik grupta ise $3142 \pm 1091 / \text{mm}^3$ (1709-6022) bulundu. Siyanotik 13 hastanın ikisinde (2/13) CD_3^+ hücre sayı yaş grubu için normal değerin alt sınırı (5.persantil) altında saptandı. Asiyanotik 16 hastanın birinde (1/16) CD_3^+ hücre sayısı yaş grubu için normal değerin alt sınırı (5.persantil)

altında saptandı. Ancak siyanotik ve asiyanotik hastaların ortalama CD_3^+ hücre sayı ve yüzdeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

CD_4^+ Hücre Sayısı :

Siyanotik grupta ortalama CD_4^+ hücre sayıları $1167 \pm 375 / mm^3$ (435-2502), asiyanotik grupta ise $1310 \pm 453 / mm^3$ olarak bulundu. Siyanotik 13 hastanın beşinde (5/13) CD_4^+ hücre sayısı yaş grubu için normal değerin alt sınırının (5.persantil) altında saptandı. Asiyanotik grupta ise 16 hastanın ikisinde (2/16) CD_4^+ hücre sayısı yaş grubu için normal değerin alt sınırı olan (5.persantil) altında saptandı. Ancak siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında ortalama CD_4^+ hücre sayı ve yüzdeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

CD_8^+ Hücre Sayısı :

Siyanotik grupta ortalama CD_8^+ hücre sayısı $637 \pm 268 / mm^3$ (144-1586), asiyanotik grupta ise $734 \pm 290 / mm^3$ (419-2229) olarak bulundu. Siyanotik 13 hastanın üçünde (3/13) CD_8^+ hücre sayısı o yaş grubu için normal değerin alt sınırı (5.persantil) altında saptandı. Asiyanotik 16 hastanın birinde (1/16) o yaş grubu için normal değerin alt sınırı (5.persantil) altında saptandı. Ancak siyanotik ve asiyanotik hasta grupları arasında ortalama CD_8^+ hücre ve yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

CD₁₉⁺ Hücre Sayıları :

Siyanotik hasta grubunda ortalama CD₁₉⁺ hücre sayısı 1000±342/mm³ (248-2034), asiyanotik grupta ise ortalama CD₁₉⁺ hücre sayısı 1017±333/mm³ (486-2062) bulundu. Siyanotik 13 hastanın birinde (1/13) o yaş grubu için normal değer alt sınırı olan (5.persantil) altında saptandı. Asiyanotik grupta 16 hastanın hiçbirisinde o yaş grubu için normal değer altında bir değer saptanmadı. Siyanotik 13 hastanın ikisinde (2/13), asiyanotik 16 hastanın ikisinde (2/16) CD₁₉⁺ hücre sayısı o yaş grubu için normal değer üst sınırı olan (95.persantil) üzerinde saptandı. Ancak siyanotik siyanotik ve asiyanotik hasta grupları arasında ortalama CD₁₉⁺ hücre sayı ve yüzdeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

CD₄⁺ / CD₈⁺ Değerlendirilmesi :

Siyanotik ve asiyanotik hastalarda ortalama CD₄⁺ / CD₈⁺ değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

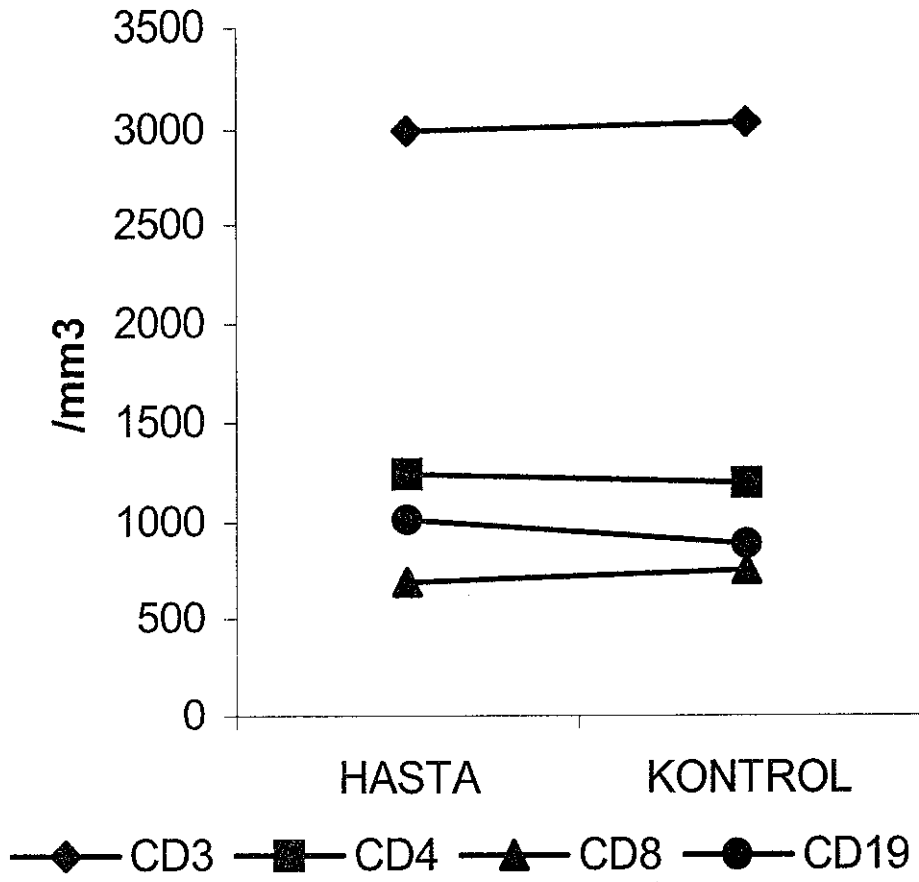
Tablo 13. Siyanotik Konotrunkal Kardiyak Anomalili Olgular.

No	Cins	Yaş (Yil)	Tanı	Bk (mm ³)	TL (mm ³)	CD3		CD4		CD8		CD19	
						%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
1	E	01	IAA	6900	1242	68	906	48	435	16	144	20	248
2	E	01	BAT	8000	4690	79	3705	43	1598	30	1111	19	891
3	K	01	BAT	8000	3900	66	2574	54	855	20	316	28	672
4	K	3	BAT	14100	5358	65	3482	40	1392	14	661	24	1285
5	E	1	BAT	6800	2312	65	1502	37	556	23	345	24	554
6	E	10	BAT	7400	4884	68	3321	45	1494	20	664	23	1123
7	E	25	FT	8300	2822	61	1721	43	740	17	292	24	677
8	K	06	FT	16300	8476	72	6102	41	2502	26	1586	24	2034
9	K	2	FT	8600	5160	63	3250	40	1300	23	747	28	1444
10	E	01	FT	9100	3640	74	2693	56	1510	19	511	25	910
11	E	3	FT	7600	2736	65	1778	41	728	20	355	24	656
12	K	2	FT	7200	4032	67	2701	41	1107	23	621	28	1128
13	E	3	FT	13700	6028	62	3737	30	1121	25	934	23	1386
Ortalama				9384.62	4136.92	67.31	2806.31	42.54	1167.23	21.23	637.46	24.15	1000.62
Standart Devias.				2278.02	1396.35	3.49	965.59	3.97	375.52	3.23	268.32	1.77	342.33

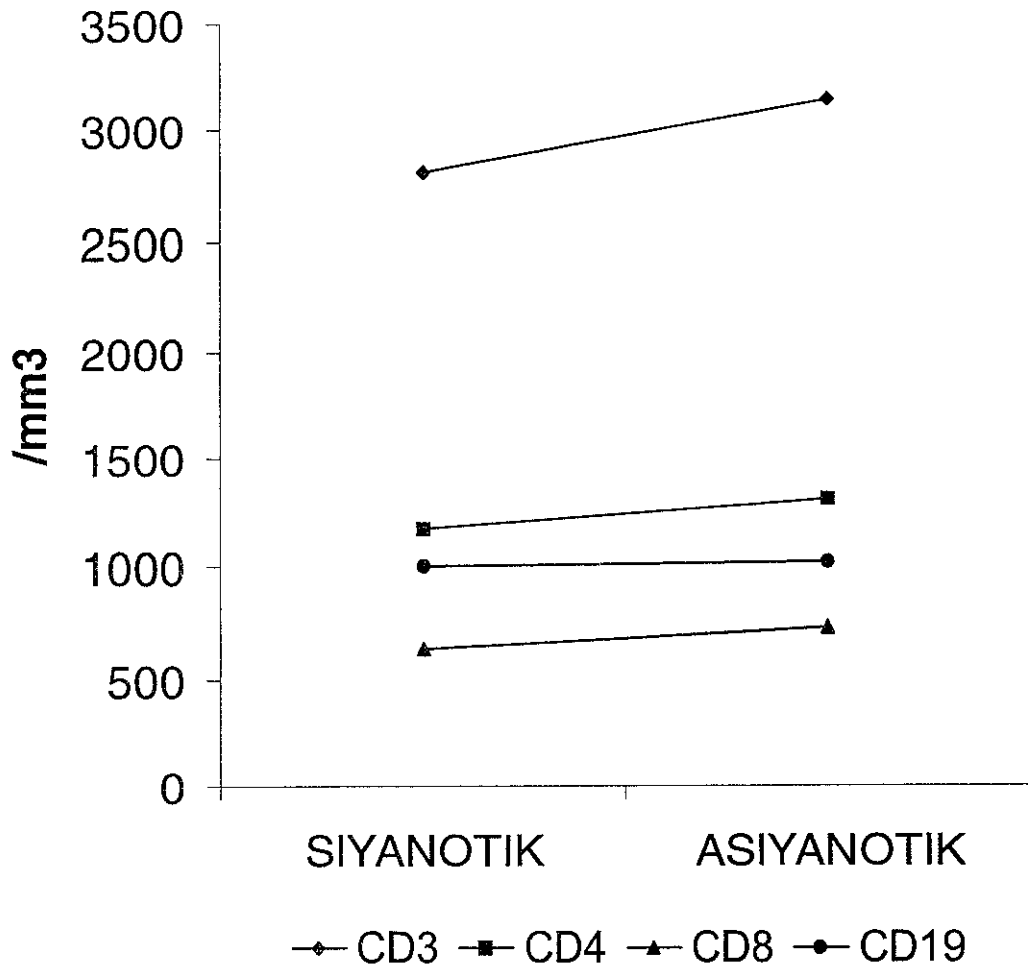
Tablo 14. Asiyantotik Konotrunkal Kardiyak Anomalili Olgular.

No	Cins	Yaş (Yil)	Tanı	Bk (mm ³)	TL (mm ³)	CD3		CD4		CD8		CD19	
						%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
14	E	72	VS	7400	3552	65	2308	41	946	22	507	23	816
15	K	72	VS	8400	4200	72	3024	37	1118	26	756	23	966
16	E	13	VS	9600	5568	65	3619	41	1483	20	703	16	890
17	E	09	VS	13300	7448	66	4692	31	1454	25	1173	22	1638
18	E	06	VS	16500	8250	73	6022	50	3011	20	1204	25	2062
19	K	08	VS	14700	8820	79	6967	39	2717	32	2229	17	1499
20	E	1	VS	9060	4167	69	2875	34	977	27	776	16	666
21	E	8	VS	7090	2552	74	2016	49	987	23	623	16	408
22	E	2	VS	8800	4224	69	2914	49	1428	15	670	28	1182
23	E	9	VS	6400	2560	78	1996	49	978	21	686	19	486
24	K	2	VS	7800	3276	62	2031	42	970	25	671	21	687
25	E	4	VS	8600	3440	70	2048	43	1035	24	577	22	756
26	K	13	VS	7400	3108	55	1709	37	632	14	239	21	652
27	K	11	VS	12500	5500	67	3685	44	1621	20	737	23	1265
28	E	12	PDA	8500	5100	57	2097	38	1104	18	623	21	1071
29	K	07	PDA	7400	3552	64	2273	40	909	22	720	39	1243
Ortalama				9590.63	4288.56	67.81	3142.25	40.63	1310.19	22.13	734.38	22.00	1017.94
Standart Devias.				2193.75	1387.67	4.88	1091.03	4.82	453.28	3.19	290.44	3.41	333.46

Şekil 1- Hasta ve kontrol gruplarının ortalama CD3, CD4, CD8 ve CD19 düzeyleri



Şekil 2- Siyanotik ve asiyanotik hastaların CD3, CD4, CD8 ve D19 ortalamaları



İmmünglobulinler :

IgA değeri :

Siyanotik grupta 13 hastanın ikisinde (2/13) o yaş grubu için normal değerin (9) alt sınırı olan (5 persantil) altında saptandı. Asiyanotik grupta ise hiçbir hastanın IgA değeri o yaş grubu için normal değerin altında saptanmadı

Siyanotik grupta 13 hastanın dördünde (4/13) IgA değeri o yaş grubu için normal değerin (9) üst sınırı (95 persantil) üzerinde saptandı. Asiyanotik grupta 16 hastanın ikisinde (2/16) o yaş grubu için normal değerin (9) üst sınırı olan (95 persantil) üstünde saptandı.

IgG değeri :

Siyanotik grupta ve asiyanotik grupta hiçbir hastada o yaş grubu için normal değerin alt sınırı olan (5 persantil) altında değer saptanmadı. Siyanotik 13 hastanın ikisinde (2/13) yaş grubu için normal değerin üst sınırı olan (95 persantil) üstünde saptandı

Asiyanotik 16 hastanın üçünde (3/16) o yaş grubu için normal değerin (9) üst sınırı olan (95 persantil) üzerinde değer saptandı.

IgM :

Siyanotik grupta 13 hastanın birinde (1/13) o yaş grubu için normal değerin alt sınırı olan (5 persantil) altında saptandı. Asiyanotik grupta 16 hastanın hiçbirinde o yaş grubu için normal değerin alt sınırı altında bir değer saptanmadı. Siyanotik grupta 13 hastanın birinde (1/13) o yaş grubu için normal değerin üst sınırından daha yüksek bir değer bulundu. Asiyanotik grupta ise 16 hastanın birinde (1/16) normal değerin üst sınırından daha yüksek bir değer bulundu

Tablo-16 Olguların immünglobilin değerleri

Olgu No	IgG mg/dl	Aralık	IgA mg/dl	Aralık	IgM	Aralık mg/dl
1	424	251-906	6.6	1.3-53	96	33-126
2	510	251-906	22	1.3-53	56	33-126
3	1100	251-906	26	1.3-53	50	33-126
4	1250	345-1236	179	14-159	193	43207
5	735	345-1236	25	11-106	66	41173
6	1000	608-1572	260	33-236	69	52242
7	1220	345-1236	90	14-159	91	43207
8	1070	172-1069	13	33-236	146	41173
9	527	345-1236	103	1.3-53	39	43207
10	1039	251-906	85	14-59	343	33-126
11	1160	345-1236	15	33-236	59	43-207
12	527	345-1236	170	14-159	46	43207
13	1080	345-1236	232	33-236	131	43-207
14	1410	608-1572	126	11-106	103	52-242
15	994	345-1236	34	14-159	66	41-173
16	1440	345-1236	26	11-106	65	41-173
17	812	345-1236	86	11-106	296	41-173
18	1440	345-1236	43	11-106	81	41-173
19	1390	608-1572	118	11-106	187	41-173
20	921	345-1236	189	33-236	81	41-173
22	1470	345-1236	27	14-159	81	52-242
23	798	345-1236	328	33-236	74	43-207
24	890	345-1236	44	33-236	88	56-352
25	800	172-1069	34	14-159	116	43-207
26	1130	172-1069	30	11-106	168	43-207
27	1320	639-1349	33	11-106	150	41-173
28	898	345-1236	55	70-312	140	41-173
29	780	172-1069	43	33-236	80	56352

TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıklı çocuklarda enfeksiyonlar değişik etkenler nedeniyle normal popülasyona göre daha fazla görülür ve konjenital kalp hastalığının seyrinde önemli rol oynarlar. Enfeksiyon ajanlarına karşı artmış duyarlılığın nedeni hala bilinmemektedir. Ancak bu konuda ileri sürülen görüşler şöyle özetlenebilir:

Soldan sağa şantlı hastaların akciğer enfeksiyonlarına eğilimleri fazladır. Bu enfeksiyonlar kalp yetmezliğinin artmasına neden olurlar. Burada öne sürülen görüş; pulmoner kan akımının artmasından kaynaklanan akciğer konjesyonunun enfeksiyon ajanlarının temizlenmesini engellemesi, dolayısıyla enfeksiyon gelişimine odak oluşturmaktadır (42).

Konjenital kalp hastalıkları ile birlikte olabilen aspleni ve polisitemi sendromlarında dalağın yokluğu yada işlevsel yetersizliği sık tekrarlayan ağır enfeksiyonlara neden olabilir (43).

Enfeksiyon etkenlerine karşı artmış duyarlılığın bir nedeni de immün yetmezliktir. Konotrunkal kardiak anomaliler embriyolojik kökenleri nedeniyle immünolojik bozukluklarla birlikte olabilirler (42). Di George Sendromu, CATH-22 ve Velokardiofacial Sendromda sıklıkla konotrunkal kardiak anomali, dismorfik görünüm ve değişik derecelerde hücrel immün sistemde bozukluklar gösterilmiştir. Çalıştığımız konotrunkal kardiak anomalili olan 29 hastanın hiçbirinde literatürde bahsedilen özel yüz görünümü saptanmadı.

Konjenital kalp hastalıklı çocukların birincil hastalıkla ilgili tanı ve tedavi çabalarının ön planda olmasına bağlı olarak aşılama programlarında aksamalar

olması veya aşılama programına gereken özenin gösterilmemesi nedeniyle enfeksiyonlara eğilim artmaktadır (44). Hastalarımızın aşılama şemalarına uyumu tamdı.

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklardaki yetersiz kalori alımı, malabsorpsiyon, artmış enerji gereksinimi sonucu gelişen ağır malnutrisiyona bağlı olarakta immün yetmezlik ve enfeksiyon ajanlarına karşı artmış bir duyarlılık olabilir (44). Bizim hasta grubumuzda 5 hastanın boy ve kilosu 3. persentilin altında idi. Bu hastaların enfeksiyon geçirme sıklığı diğer hastalardan farklı değildi.

Sağdan sola şanlı konjenital kalp hastalarında özellikle Fallot tetralojisinde santral sinir sisteminde 2 yaşın altında serebrovasküler olay, 2 yaşın üstünde beyin absesi sık görülmektedir. Konjenital kalp hastalarında beyin abseleri % 2 oranında görülmektedir. Etken olarak en sık α hemolitik streptokoklar bilinmektedir. Polisitemi, siyanoz ve hipoksinin neden olduğu viskosite artışının beyin kapiller kan akımını azaltıp, mikroinfaklara yol açtığı öne sürülmektedir (45-46). Ateş, baş ağrısı, fokal nörolojik bulgu gibi semptomlar % 50' den az görülmektedir. Bu nedenle özellikle siyanotik konjenital kalp hastalıklarının izleminde kişilik değişikliği, baş ağrısı, ateş gibi bulgu varlığında santral sinir sisteminde patoloji aranmalıdır. Çalışmamıza alınan 7 Fallot Tetralojili hastadan birinde menenjit saptanarak tedavi edilmiştir.

Konjenital kalp hastalarından siyanotik alanlarda sinüzite eğilim fazladır. Sinüzitli konjenital kalp hastalarının % 15' inde beyin absesinde gösterilmesi ve rekürrenslerin fazla olması dikkat edilmesi gereken konulardandır. Polisitemiye bağlı olarak kapiller venöz kanallarda proliferasyon ve distansiyon gelişmekte ve

bu değişiklikler üst solunum yollarında hipertrofiye neden olmaktadır.(45,46) Hastalarımızdan altısında izlendikleri süre boyunca toplam 20 sinobronşial enfeksiyon saptanmıştır.

Parikh ve arkadaşları (47) konjenital kalp hastalıklarında tekrarlayan enfeksiyonların etiolojisinde sorumlu bir faktör olabilen immün sistemin elemanlarından polimorfonükleer lökosit fonksiyonlarını çalışmışlardır. Polimorfonükleer lökosit bakterisidal ve fagositik fonksiyonlarının kontrollerle karşılaştırıldığında çalışılan siyanotik ve asiyanotik tüm konjenital kalp hastalarında belirgin şekilde bozulduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, siyanotik konjenital kalp hastalarında arteryel oksijen içeriği ve bakterisidal aktivite arasında sınırdan anlamlılık saptanmış, hipoksinin bakteriyemi ve serebral abse gelişiminde önemli bir etiolojik faktör olduğu vurgulanmıştır.

Fixler ve arkadaşları (48) konjenital kalp hastalarında en sık gözlenen enfeksiyon ajanının Respiratuar Sinsityal Virus olduğunu, konjenital kalp hastalığı mortalitesine önemli derecede etki ettiğini, 1970 yıllarında RSV (Respiratuar Sinsityal Virus) enfekte olan konjenital kalp hastalıklı çocuklarda RSV'ye bağlı mortalite %37' lerede iken, günümüzde % 3' lere indiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda yoğun bakıma yatırılma insidansı % 60' lardan % 30' lara azalmıştır. Mortalitedeki bu azalmayı RSV'ye karşı ribavirinin geniş şekilde kullanılmasına bağlamışlardır. Konjenital kalp hastalıklı çocuklarda önemli bir sorun oluşturan nazokomiyal enfeksiyonların yaklaşık % 33' ünden RSV sorumludur. Çalışmaya alınan hastalarımızda viral ÜSYE, bronkopnömoni, sinobronşial enfeksiyon tanısı konmasına karşın virolojik çalışma yapılamadığından etiolojide RSV' nin ne kadar rolü olduğu bilinmemektedir.

Sonuçlarımıza topluca bakıldığında hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında ortalama beyaz küre, lenfosit, CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ hücre sayıları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak olgular tek tek değerlendirildiğinde 29 hastanın ikisinde (1. ve 3. olgu) total lenfosit sayısı o yaş grubu için normal değer alt sınırı (5. persentil) altında saptandı. Her iki olguda siyanotik hasta grubunda idi. CD_3^+ hücre sayısı siyanotik gruptaki on üç hastanın ikisinde (1. ve 3. olgu), asiyanotik grupta bir hastada (29. olgu) o yaş grubu için normal değer alt sınırının (5. persentil) altında saptandı.

CD_4^+ hücre sayıları siyanotik grupta beş olguda (1,3,5,7. ve 11. olgu), asiyanotik grupta iki olguda (26. ve 29. olgu) o yaş grubu için normal değer alt sınırının (5. persentil) altında saptandı.

CD_8^+ hücre sayıları siyanotik grupta üç olguda (1, 3. ve 7. olgu), asiyanotik grupta bir olguda (26. olgu) o yaş grubu için normal değer alt sınırının (5. persentil) altında saptandı.

CD_{19}^+ hücre sayıları siyanotik grupta iki olguda (1. ve 11. olgu) o yaş grubu için normal değer alt sınırının (5. persentil) altında saptandı. Asiyanotik gruptaki iki olgu (17. ve 18. olgu), siyanotik gruptaki iki olguda (8. ve 13. olgu) o yaş grubu için normal değerlerin üst sınırı olan (95. persentil) üzerinde saptandı.

Yukarıda belirtilen immunolojik parametrelerde bazı olgularda bulunan sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bazı immunolojik parametrelerde o yaşa ait persentillerle farklılık olan bu olguların enfeksiyon geçirme sıklığı immunolojik parametreleri o yaşa ait normal persentil değerleri

içinde olan diğer olgulardan farklı değildi. Bu sonuçlar daha önce yapılan literatür çalışmaları ile uyumlu değildi.

Literatürde konjenital kalp hastalarında azalmış hücrel immün yanıt dikkat çekilmiştir. Khalil ve arkadaşları (49) tüm konjenital kalp hastalarında CD_4^+ (T-helper cells) hücrelerinin azaldığı, CD_8^+ (T-supressor) hücrelerinin arttığı; siyanotik grupta B hücrelerinin arttığını, asiyanotik grupta ise B hücrelerinin etkilenmediği gösterilmiştir.

Radford ve arkadaşları (42) konotrunkal kardiyak malformasyonlu çocuklarda total T hücre (CD_3^+) ve yardımcı T hücre sayılarını kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır.

Ernest ve arkadaşları (50) 6 aydan küçük kateterizasyon ile tanıları kesinleştirilen 40 hastada kardiyak lezyonları, yüksek riskli ve düşük riskli olarak 2 gruba ayırmışlardır. Yüksek riskli grupta 3 Di George sendromu ile uyumlu, 2 sendromun tüm özelliklerini gösteren hasta ve düşük riskli grupta diğer konotrunkal anomalili hastalar çalışılmış. Yüksek riskli grupta T hücre fonksiyonlarında düşük riskli grup ve kontrollere göre bozukluğun olduğunu vurgulamışlardır.

Olgularımızın IgA değeri siyanotik hasta grubumuzda 13 hastanın ikisinde (2/13) yaş grubu için normal değer (9) altında, 13 hastanın dördünde (4/13) o yaş grubu için normal değer (9) üzerinde bulundu. Asiyanotik grupta 16 hastanın ikisinde (2/16) o yaş grubu için normal değer (9) üzerinde, 16 hastanın hiçbirinde o yaş grubu için normal değer (9) altında saptanmadı.

IgG değeri siyanotik ve asiyanotik grupta hiçbir hastada yaş grubu için normal değer (9) altında bulunmadı. Siyanotik 13 hastanın ikisinde (2/13),

asiyonotik 16 hastanın üçünde (3/16) o yaş grubu için normal değerin (9) üzerinde saptandı

IgM değeri siyonotik 13 hastanın birinde (1/13) o yaş grubu için normal değerin (9) altında,asiyonotik hastaların hiç birinde yaş grubu için normal değerin altında bir değer saptanmadı Siyanotik 13 hastanın birinde (1/13), asiyonotik 16 hastanın birinde (1/16) o yaş grubu için normal değerin (9) üzerinde bulundu.

IgA, IgG, IgM değerlerindeki yaş grubu için verilen normal değerlerden sapmaların klinik anlamlığı yoktu. Oysa, Khalil ve arkadaşları (49) çalışmalarına aldıkları tüm konjenital kalp hastalarında IgG ve IgA seviyelerinin düşük olduğunu, IgM seviyelerinin siyanotik grupta arttığını, asiyanotik grupta ise etkilenmediğini göstermişlerdir.

Çalışmamıza alınan olgularda hücrel immüniteyi kalitatif açıdan test etmek amacıyla yaptığımız deri testlerinden PPD'ye 29 olgudan onbiri (11/29) pozitif olarak yanıt vermiştir. Test yapılan hastaların 25' inde BCG skarı (+), birinde (++) idi. Candida deri testine ise 29 hastanın onyedisi (17/29) pozitif olarak yanıt vermiştir. Gecikmiş deri testlerine cevapta siyanotik ve asiyanotik grup arasında farklılık vardı. Siyanotik 13 hastanın sadece ikisinde (2/13, %15.3) PPD karşı pozitif yanıt alınırken, asiyanotik grupta ise 16 hastanın yedisinde (9/16, %56.2) pozitif cevap alınmıştır. Candida deri testine cevapta siyanotik grupta 13 hastanın ikisinde (2/13, %15.3), asiyanotik grupta 16 hastanın onbeşinde (15/16, %93.7) pozitif cevap alınmıştır. Sonuçlarımızın ifade ettiği gibi siyanotik konotrunkal anomaliler asiyanotiklere göre hücrel immüniteyi kalitatif değerlendirmek için yapılan deri testlerine karşı pozitif cevap

azalmıştır. Bir yaşın altında gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerinin duyarlılığı dūřüktür . Literatürde 98 sağlıklı infantın değerlendirildiği bir çalışmada (10mm'lik indurasyon pozitif) 6 haftanın altındaki çocuklarda tetanoz ve candida için pozitiflik % 0, 3 yaşındaki çocuklarda candida için % 50'nin üzerinde, tetanoz için % 55 bulunmuştur (51). 6 hafta-12 yař arasındaki çocuklarda candida antijeni için pozitiflik % 38 bulunmuştur. Bu çalışmada endürasyonu 10 mm ve üzerinde olanlar pozitif kabul edilmiştir. Bizim alışmamızda ise 5 mm ve üzeri endürasyon pozitif olarak değerlendirilmiştir. 10 mm ve üzerinde candida antijeni için reaksiyon veren hasta sayımız dokuz (9/29,%31) olarak bulunmuştur.

PPD için Ildırım ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BCG aşısı sayısıyla PPD yanıtı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve beş mm üzerinde endurasyon BCG skarı bulunmayanlarda %19, 1. BCG skarı bulunanlarda % 43, 2. BCG skarı bulunanlarda % 74, 3. BCG skarı bulunanlarda % 95 oranında bulunmuştur (52).

Yaptığımız bu çalışma ile siyanotik konotrunkal kardiyak anomalili kalp hastalarında gecikmiş hipersensitivite deri reaksiyonlarının baskılanmış olduğunu söyleyebiliriz. Daha geniş kapsamlı işlevsel testler yapılarak konotrunkal kardiyak anomalili olgularda T hücre işlevleri hakkında daha duyarlı sonuçlar alınabilir.

Bu alışma konotrunkal kardiyak anomalili konjenital kalp hastalıklı çocuklar hücreyel immünite yönünden tek tek değerlendirildiğinde bazı parametrelerde normal değerlere göre farklılıklar saptanmasına karşın, sonuçlar topluca değerlendirildiğinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır. Bizim olgularımızın hiçbirinde major dismorfik görünümün olmaması da immunité açısından önemli bir patoloji saptanmamasının nedeni olabilir. Daha fazla sayıda olguyu içeren kapsamlı çalışmalarda konotrunkal anomalili hastalarda hücresele ve hümoreal immunitéye ilişkin önemli bulgular elde edileceği kanısındayız.

SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan 29 olgunun yaşları 1 ay ile 7.2 yaş arasında değişiyordu (ortalama 2.9 yaş). Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı 18'i erkek, 11'i kız şeklinde idi. Hastaların tanısında ekokardiyografi, kardiyak kateterizasyon veya her ikisi birlikte uygulandı. Hastaların 13'ü siyanotik, 16'sı asiyanotikti.
- Olguların hiçbirinde konotrunkal yüz görünümü saptanmadı.
- Olguların solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere, sağlıklı kontrollere göre daha sık enfeksiyon geçirdikleri saptandı.
- Konotrunkal kardiyak anomalili 29 olgunun hücrel immünitesinin kantitatif değerlendirilmesinde total lenfosit sayısı, lenfosit subgrupları yönünden olgular tek tek değerlendirildiğinde, bazı parametrelerde normal değerlere göre farklılık saptanmasına rağmen, sonuçları topluca değerlendirildiğinde hasta grubu, sağlıklı kontroller ve o yaş grubu için normal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.
- Olguların kalitatif hücrel immünitesinin değerlendirilmesinde hücrel immün yanıtın siyanotik grupta asiyanotiklere ve kontrollere göre daha baskılanmış olduğu görüldü.
- Serum immunglobulin A, G, M değerleri çalışılan olgularda tek tek değerlendirildiğinde farklı olabilmesine karşın, siyanotik ve asiyanotik hasta grubunda o yaş grubuna göre normal değerlerden istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

ÖZET

Konotrunkal anomaliler kalbin çıkış yolu (outflow tract) defektleridir. Embriyolojik orjinleri nedeniyle immün sistemde bozukluk gösterebilirler. Bu hipotezden yola çıkarak konotrunkal anomalili 29 hasta ve aynı yaş grubunda olan sağlıklı kontroller ve o yaş grubu için normal değerlerle hücresel immünite (kalitatif - kantitatif) yönünden test edildi.

Hastalarda yapılan tüm testler klinik olarak enfeksiyon bulgularının olmadığı dönemde yapıldı. Çalışmaya alınan 29 hastanın ortalama total lenfosit sayısı $4220 \pm 1476 / \text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $4541 \pm 1154 / \text{mm}^3$ idi. CD_3^+ hücre sayısı hasta grubunda ortalama $2991 \pm 1083 / \text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $3029 \pm 768 / \text{mm}^3$, CD_4^+ hücre sayısı hasta grubunda ortalama $1246 \pm 440 / \text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $1201 \pm 335 / \text{mm}^3$ bulundu. CD_8^+ hücre sayısı hasta grubunda ortalama $690 \pm 300 / \text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde $752 \pm 180 / \text{mm}^3$, CD_{19}^+ hücre sayısı hasta grubunda ortalama $1010 \pm 360 / \text{mm}^3$, sağlıklı kontrollerde $882 \pm 216 / \text{mm}^3$ idi. $\text{CD}_4^+ / \text{CD}_8^+$ değerleri ortalama 1.92 ± 0.46 , kontrol grubunda 1.58 ± 0.27 idi.

PPD deri testine 24 olgunun 11'i (11/29) pozitif olarak yanıt vermiştir. Kandida deri testine 29 hastanın 17'sinden (17/29) pozitif cevap alınmıştır.

Siyanotik grupta PPD deri testine 13 hastanın 2'si (2/13) cevap verirken, asiyanotik grupta ise 16 hastanın 9'undan (9/16) pozitif yanıt alınmıştır, Kandida deri testine siyanotik grupta 13 hastanın 2'si (2/13), asiyanotik grupta ise 16 hastanın 15'i (15/16) pozitif yanıt vermiştir. Özellikle siyanotik konotrunkal

kardiyak anomalili grupta hücrel immüitenin belirgin deprese olduğunu düşündürmektedir.

Çalıştığımız hasta grubunun humoral immüitesinde belirgin bir bozukluk saptanmadı.

Bu çalışmada konotrunkal kardiyak anomalili konjenital kalp hastaları total lenfosit sayısı, CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ hücre sayıları bakımından sağlıklı kontroller ve o yaş grubu için normal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Hücrel immüite yönünden olgular tek tek değerlendirildiğinde bazı parametrelerde normal değerlere göre farklılıklar saptanmasına rağmen, bu farklılıkların klinik anlamı olmadığı ve topluca sonuçlar değerlendirildiğinde sağlıklı kontrollerle anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu konunun daha geniş serilerde ve daha kapsamlı çalışılmasıyla daha somut veriler elde edilebileceği kanısındayız.

Biz bu çalışmada dismorfik özellikleri olmayan non-sendromik konotrunkal kardiyak anomalilerde hücrel immüitenin etkilenmediği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Hoffmann JIE. Congenital heart disease: Incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37: 25-26
2. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects Elizabeth Goldmuntz, Deborah Driscoll, Marcia L Budarf, Elaine H Zackai, Donna M McDonald-McGinn, Jaclyn A Biegel Beverly S Emanuel. *J Med Genet* 1993;30:807-812
3. D.I.Wilson, J.Burn, P.Scambler, J.Goodship. Di George Syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genetic* 1993;30:852-856
4. Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Cardiac malformations in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Cardiol.* 1980; 46: 643-7.
5. Shprintzen RJ, Wang F, Goldberg RB, Marion R. The expanded velo-cardio-facial syndrome : additional features of the most common clefting syndrome. *Am J Hum Genet.* 1985; 37: A77-78.
6. Driscoll DA, Budarf ML, Sellinger B, et al. Prevalance of 22q11 microdeletions in Di George syndrome : 22q11 interstitial deletions. *Am J Hum Genet.* 1990; 47: A215-216.
7. Driscoll DA, Salvin S, Sellinger B, et al. Prevalance of 22q11 microdeletions in Di George and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993; 30: 813-7.
8. Dennis NR, Waren J. Risks to offspring of patients with some congenital heart defects. *J Med Genet.* 1981; 18: 8-9
9. Behrman, Kliegman, Arvin Nelson *Textbook of Pediatrics.* 15th edition. 1996 W.B. Saunders company part xx Daniel Bernstein, Section 3 pp:1286-1333,2046
10. Lin AE, Garver KL. Genetic counseling for congenital heart defects. *J Pediatr.* 1988; 113: 1105
11. Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart disease: New recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 459-460
12. Noonan JA. Syndromes associated with cardiac defects. *Cardiovasc Clin.* 1980; 11: 97-98

13. T.W Sadler. Ph.D Langman's Medical Embryology Sixth Edition section 12 p:171-215 Williams and wilkins 1990
14. Campbell M. Incidence of cardiac malformations at birth and later, and neonatal mortality. Br Heart J. 1973; 35: 189-190
15. Mitchell SC, Krones SB. Congenital heart disease in 56109 births. Incidans and Natural history. Circulation 1971; 43: 323-324
16. Kramer H, et al. Malformation patterns in children with congenital heart disease. Am J Dis Child. 1987; 141: 789-790
17. Fyler DC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1980; 65: 375-376
18. Lin AE, et al. The pattern of cardiovascular malformation in the CHARGE association. Am J Dis Child. 1987; 141: 1010-1011
19. Nora JJ and Nora AH. The evolution of specific genetic and environmental counselling in congenital heart diseases. Circulation 1986; 57: 205-206
20. Nora JJ, McGill CW, and McNamara DG. Empiric recurrence risks in common and uncommon congenital heart lesions. Teratology 1970; 3: 325-326
21. Collett RW, Edwards JE. Persistent truncus arteriosus. Surg Clin North Am. 1949; 29: 1245-1246
22. Crupi G, Macartney FJ, Anderson RH. persistent truncus arteriosus. Am J Cardiol. 1977; 40: 569-570
23. Raatikka M, et al. Familial third and fourth pharyngeal pouch syndrome with truncus arteriosus. Di George Syndrome. 1981; 67: 173-174
24. Rohn RD, et al. Familial third-fourth pharyngeal pouch syndrome with apparent autosomal dominant transmission. J Pediatr. 1984; 105: 47-8
25. Van Mierop LH and Kutche LM. Interruption of the aortic arch and coarctation of the aorta. Am J Cardiol. 1984; 54: 829-830
26. Pediatric Clinics of North America-Vol.37.No.1 Congenital heart disease pp:171-179 February 1990.
27. Nora JJ and Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases. New recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. Am j Cardiol. 1987; 59: 459-460
28. Beckman RH and Robinow M. Coarctation of the aorta inherited as an autosomal dominant trait. Am J Cardiol. 1985; 56: 818-819
29. Campbell M. Factors in the aetiology of pulmonary stenosis. Br Heart J. 1962; 24: 625-626

30. Mallette LE. Transient congenital hypoparatiroidism possible association with abnormalities of the pulmonary valve. *J Pediatr*. 1982; 101: 928-929
31. De la Chapelle A, Herva R, Koivistone M, Avlo P, A deletion in chromosome 22 can cause Di George Syndrome. *Hum Genet*. 1981; 57: 253-6
32. Rosenthal IM, Bocian M, Kimpotic E, Multiple anomalies including thymic aplasia associated with monosomy 22 *Pediatr Res* 1972; 6: 358A.
33. Mascarello JT, Bastian JF, Jones MC. Interstitial deletion of chromosome 22 in a patient with the Di George malformation sequance. *Am J Med Genet*. 1989; 32; 112-4
34. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies and learning disabilities: Velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate J*. 1978; 15: 56-62.
35. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D. The velocardiofacial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67: 167-71.
36. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11 A Takao-D. Wilson, L. Cross, K. Momma, R. Wadey, P. Scambler, J. Goodship *J Med Genet* 1993; 30: 822-824
37. Radford DJ. Truncus arteriosus and facial dysmorphism. *Aust Paediatr J*. 1985; 21: 131-3.
38. Wilson DI, Cross IE, Wren C, et al. Minimum prevalence of chromosome 22q11 deletions. *Am J Hum Genet*. 1994; 55: A169.
39. Tezenas DM, Mendizabai H. Prevalance of 22q11 microdeletions. *J Med Genet*. 1996; 33: 719-720.
40. Patterson DF. A single major-gene defect underlying cardiac conotruncal malformations interferes with myocardial growth during embryonic development. *Am J Hum Genet*. 1993; 52: 388-97.
41. Stiehm *Immunologic Disorders in Infants and Children*. W.B. Saunders Company 4 th Edition pp: 217-218 1996
42. Radford DJ, Lachman R, Thong YH. The immunocompetence of children with congenital heart disease *int. Archs Allergy app. immun* 81: 331-336 (1986)
43. Wong JK, Hsich KH. Immunologic study of the Asplenia Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(11): 819-22.
44. Freed MD. Recreational and sports recommendations for the child with heart disease *Ped clin N Am* 1984; 31: 1307-20

45. Fyler DC, Nadas A, History, physical examination and laboratory test, In: Fyler DC (ed), Nadas' Pediatric Cardiology, Philadelphia: 1992 pp: 101-3
46. Gilger M, Jensen C, Kessler B et al Nutrition, growth and gastrointestinal system: basic knowledge for pediatric cardiologist. In: Garson A, Bricker JT, Mcnamara DG (eds), The Science and Practice of Pediatric Cardiology 1990 pp: 2354-70
47. Parikh S, Bharucha B, Kamdar S, Kshirsagar N. Polymorphonuclear leukocyte functions in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. Indian Pediatr 1993; 30(7): 383-6
48. Respiratory Syncytial virus infection in children with congenital heart disease a review. Pediatr Cardiol 1996 May; 17(3): 163-168
49. Khalil A, Trehan R, Tiwari A, Malik R, Arora R. Immunological profile in congenital heart disease. Indian-Pediatr. 1994 Mar; 31(3): 295-300
50. Kiel EA, Drummond WH, Barret DJ. Prevalence of T-lymphocyte abnormalities in infant with congenital heart disease. Am J Dis Child 1984 Feb; 138(2): 143-146
51. Pediatric Clinics of North America Clinical Immunology Volume 41. Number 4. AUGUST 1994 p: 623-631
52. İbrahim İldırım, Mustafa Hacımustafaoğlu, Bülent Ediz Tüberkülin endurasyonu ile Bacillus Calmette-Guerin aşısının sayısı arasındaki bağıntı. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14: 1060-3

Dr. İbrahim İldırım
Pediatr Infect Dis J