T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIGI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA APO E GEN POLİMORFİZMİNİN NÖRO-BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞBA BEDİR DEMİRDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KIVILCIM GÜCÜYENER

ANKARA
EYLÜL 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIGI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA APO E GEN POLİMORFİZMİNİN NÖRO-BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞBA BEDİR DEMİRDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KIVILCIM GÜCÜYENER

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-05 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
EYLÜL 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER i
KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Etyoloji 4
2.1.3. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırılması 5
2.1.4. Konjenital Kalp Hastalıkları Ve Nörogelişimsel Gecikme 7
2.2. Apoprotein E 8
3. GEREÇ VE YÖNTEM 13
3.1. Çalışma Grupları 13
3.2. Genetik Analiz 14
3.2.1. Örnek Toplanması 14
3.2.2. DNA (Deoksiribonükleik Asit) İzolasyonu 15
3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleri ile Kesim 15
3.2.4. Çoğaltılmış DNA'ların Elektroforezde Değerlendirilmesi 16
3.2.5. PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimi Ile Kesimi 17
3.2.6. Deneyin Yapılışı 18
3.2.7. Apo E Genine Ait Ɛ2, Ɛ3, Ɛ4 Allel Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi 18
3.3. Psikometrik Değerlendirme 19
3.3.1. Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği –II (BBGÖ) 19
3.3.1.1. Bilişsel Gelişim Ölçek (bayzin) 20

3.3.1.2. Hareket Gelişim Ölçek (bay mot) 20
3.3.2. Stanford - Binet Zekâ Testi 21
3.3.3. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği- Geliştirilmiş Formu 21
3.3.3.1. WISC- R Sözel Bölüm 23
3.3.3.2. WISC- R Performans Bölüm 24
3.4. İstatistiksel Analiz 27
4. BULGULAR 28
4.1. Sosyodemografik Bilgiler 28
4.2. Genel İstatistikler 29
4.2.1. Gebelik Ve Doğuma Ait İstatistikler 31
4.2.1.1. Gebelik Süresi 32
4.2.1.2. Doğum Komplikasyonu 34
4.2.2. Sosyodemografik Verilerin Psikometrik Değerlendirme Sonuçlarına Etkileri 35
4.2.2.1. Cinsiyetin Etkisi 35
4.2.2.2. Ebeveyn Eğitim Durumlari ve Meslekleri 36
4.2.2.3. Aile Gelir Düzeyi 38
4.2.3. Gen Gruplarında Genel İstatistikler 41
4.2.4. Konjenital Kalp Hastalıkları Genel İstatistikleri 48
4.2.4.1. Sekundum Atriyal Septal Defekt (Sek ASD) 52
4.2.4.2. Ventriküler Septal Defekt (VSD) 53
4.2.4.3. Patent Duktus Arteriosus (PDA) 55
4.2.4.4. Atriyoventriküler Septal Defekt (AVKD) 55
4.2.4.5. Büyük Damar Transpozisyonu (BDT) 55
4.2.4.6. Fallot Tetralojisi 55
4.2.4.7. Pulmoner Atrezi (PA) 55
4.2.4.8. Aort Koarktasyonu 56
4.2.4.9. Trunkus Atreriosus (TA) 56
4.2.4.10. Opere Konjenital Kalp Hastalıkları 56
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇLAR 66

7. KAYNAKLAR 70
8. ÖZET 78
9. SUMMARY 80
10. ÖZGEÇMİŞ 82

KISALTMALAR

KKH : Konjenital Kalp Hastalığı

SEK ASD : Sekundum Atriyal Septal Defekt

VSD : Ventriküler Septal Defekt

PDA : Patent Duktus Arteriosus

AVKD : Atriyoventriküler Septal Defekt

Ao K : AORT Koarktasyonu

PD : Pulmoner Kapak Darlığı

AD : AORT Kapak Darlığı

BDT : Büyük Damar Transpozisyonu

d-BDT : Düzeltilmiş Büyük Damar Transpozisyonu

TA : Triküspit Atrezisi

HSKS : Hipoplastik Sol Kalp

TPVDA : Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi

ÇÇSğV : Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül

APO E : Apoprotein E

VLDL : Çok Düşük Ağırlıklı Lipoprotein

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Lipoproteinlerin Yapısı 8

Şekil 2. ApoE çeşitleri ve kodlanışı 10

Şekil 3. Apo E bantları 17

Şekil 4. Conover testi 37

Şekil 5. Conover testi 39

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sıklığı 4
Tablo 2. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflaması..... 6
Tablo 3. Hastalara Ait Apo E Genotipleri 19
Tablo 4. Gruba Ait Demografik Özellikler..... 28
Tablo 5. Hastaların Okula Gitme Durumu..... 28
Tablo 6. Anne – Baba Eğitim Ve Meslek Durumu..... 29
Tablo 7. Hasta Grubu Psikometrik Değerlendirme Sonuçları 30
Tablo 8. Hastalarda Görülen Özgül Bozukluklar 30
Tablo 9. Gebelik Ve Doğuma Ait Genel İstatistikler 31
Tablo 10. Gebelik süresine göre psikometrik ölçümlerin tanımlayıcıları 32
Tablo 11. Gebelik Süresinin Genel Değerlendirmeye Etkisi..... 33
Tablo 12. Doğum Komplikasyonu Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 34
Tablo 13. Cinsiyet Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları..... 35
Tablo 14. Anne Eğitim Düzeyi Ve Psikometrik Ölçümlerin Genel Tanımlayıcıları 36
Tablo 15. Anne Eğitim Düzeyinin Psikometrik Değerlendirme Sonuçlarına Etkisi..... 37
Tablo 16. Aile Gelir Düzeyi Ve Genel Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 38
Tablo 17. Aile Gelir Düzeyinin Genel Değerlendirmeye Etkisi..... 38
Tablo 18. Aile Gelir Düzeyinin Psikometrik Değerlendirme Sonuçlarına Etkisi..... 40
Tablo 19. Apo E Gen Polimorfizmi..... 41
Tablo 20. Genotipe Göre Psikometrik Değerlendirme Genel Sonuçları 42
Tablo 21. Genotipe Göre Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 43
Tablo 22. Genotipe Göre Psikometrik Değerlendirme Sonuçları..... 44

Tablo 23. Genotipe Göre Özgül Sorunlar 44
Tablo 24. Gen Gruplarında Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 45
Tablo 25. Gen Gruplarına Göre Bayley Sonuçları 46
Tablo 26. Gen Gruplarına Göre Stanford Sonuçları 46
Tablo 27. Gen Gruplarına Göre WISC-R Sonuçları 46
Tablo 28. Genotip Ve Sözel- Motor Puanların Tanımlayıcıları 47
Tablo 29. Genotipe Göre Sözel ve Motor Beceri Değişkenlik Gösteriyor Mu? 48
Tablo 30. Konjenital Kalp Hastalığı Oksijenizasyon Durumu 48
Tablo 31. Oksijenizasyon Durumuna Göre Psikometrik Değerlendirme Genel Sonuçları 49
Tablo 32. Kalp Hastalığı Gruplarında Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 49
Tablo 33. Oksijenizasyon Durumuna Göre Psikometrik Değerlendirme Sonuçları 50
Tablo 34. Hastaların Oksijenizasyon Durumuna Göre Psikiyatrik Bozukluklar 50
Tablo 35. Oksijenizasyon Durumuna Göre Gen Dağılımı 51
Tablo 36. Hasta Grubunda Konjenital Kalp Hastalıkları Dağılımı 51
Tablo 37. Sekundum ASD Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 52
Tablo 38. Sekundum ASD İçin Psikometrik Testlerin Sonuçları 53
Tablo 39. VSD Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları 54
Tablo 40. VSD İçin Psikometrik Testlerin Sonuçları 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalıkları, canlı doğumların yaklaşık 8-10/1000' inde görülmektedir (1). Bu insidans ölü doğumlarda (%3-4), spontan düşüklerde (%10-25) ve prematüre bebeklerde (PDA dışında %2) daha fazladır (2). KKH olan bebeklerin %40-50'si ilk bir haftada, %50-60'ı ilk 1 ayda tanı almaktadır. Tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ve yeniliklerle beraber artık KKH'larının çoğu erişkin döneme ulaşmaktadır ancak buna rağmen özellikle konjenital malformasyonu olan çocuklarda konjenital kalp hastalıkları halen ölümün en başta gelen nedenlerindendir (1).

Plazma lipoproteinleri nonpolar lipid çekirdeğinde trigliserit ve kolesterol esterleri, dış tabakasında da fosfolipid ve apoproteinleri içeren sferik yapılardır. Lipoproteinlerin tek protein içeriği apoproteinleridir ve lipid partikülün taşınmasında görevlidirler (3). Apoproteinler hücre yüzey reseptörleri tarafından tanınmayı sağlarlar. Ayrıca lipoprotein metabolizmasında enzim aktivatörü olarak rol oynar (4). Yaklaşık bir düzine apoprotein çeşidi bulunmaktadır. Bunların en önemlilerinden biri olan Apo E; şilomikronlarda bulunur ve karaciğer ve periferik dokular tarafından tanınan bir moleküldür (4). Özellikle Merkezi Sinir Sistemi' nde kolesterol ve fosfolipidlerin dağılımı ve taşınmasında görevlidir. Bu taşınma nöron membranlarının yeniden yapılanmasında önemlidir (4, 5). Bu nedenle yaşa bağlı, travmatik, iskemik nedenli nöronal hasarın iyileşmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Polimorfizmin moleküler temeline bakıldığında üç majör izoformu olduğu görülmektedir. Bunlar üç farklı allel (ε1, ε2, ε3) tarafından

kodlanan üç farklı Apo E (E1, E2, E3) izomeridir (5). Bunlardan ApoE 3 insanlarda en sık görülen alt tip olup özellikle Akdeniz toplumlarında görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada ApoE 2 genini taşıyanlarda ApoE 3 geni taşıyanlara göre nöronal iyileşmenin daha kötü olduğunu gösterilmektedir (4, 6). ApoE 4 alleli taşıyanların ise nöronal hasar sonrası psikomotor ve mental işlevlerinin daha iyi olduğu desteklenmektedir. Apo E'nin koroner arter hastalığı, Diabetes Mellitus, Alzheimer Hastalığı gibi birçok hastalıkla ilişkli olduğu düşünülmektedir (3, 7, 8).

Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda nörogelişimsel süreçleri üzerinde, ApoE geninin etkisini göstermeyi amaçlamaktayız. Böylece konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda ApoE gen ekspresyonuna göre nörogelişimsel durumu öngörmeyi hedeflemekteyiz. Bu sayede elde edilecek sonuçlar doğrultusunda tespit edilen hasta grubunun desteklenmesini sağlamayı ve varsa nörobilişsel işlevler açısından mevcut olan farkın azaltılmasını planlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.1. Epidemiyoloji

Konjenital kalp hastalıklarının (KKH) prevalansı %0,5-0,8 canlı doğum olarak bilinmektedir (1). İnsidansı ölü doğumlarda %3-4, abortuslarda %10-25, prematürelerde %2 oranındadır (bu rakamlara prematürelerde patent duktus arteriyosus, mitral kapak prolapsusu, biküspit aort kapağı dahil edilmemiştir) (2).

KKH olan bebeklerin %40-50'si ilk bir haftada, %50-60'ı ilk 1 ayda tanı almaktadır. Tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ve yeniliklerle beraber artık KKH'larının çoğu erişkin döneme ulaşmaktadır ancak buna rağmen özellikle konjenital malformasyonu olan çocuklarda konjenital kalp hastalıkları halen ölümün en başta gelen nedenlerindendir (1).

KKH'larının sıklığı ırka bağlı değişiklik göstermemektedir. Cinsiyet ile bazı hastalık tipleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Büyük damar transpozisyonu (BDT), aort darlığı (AD) ve triküspit atrezisinin (TA) erkeklerde; Down sendromlu çocuklarda görülen atriyo-ventriküler kanal defektleri (AVKD) ile atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD)' lerin ise kızlarda fazla olduğu görülmüştür (1).

Tablo 1'de Konjenital kalp hastalıkları sınıflandırılmıştır (2).

Tablo 1. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sıklığı (2)

LEZYON TİPİ	***%***
VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT	35-30
ATRİYAL SEPTAL DEFEKT (SEKUNDUM)	6-8
PATENT DUKTUS ARTERİOZUS (PDA)	6-8
AORT KOARKTASYONU (AoKO)	5-7
FALLOT TETRALOJİSİ	5-7
PULMONER KAPAK DARLIĞI (PD)	5-7
AORT KAPAK DARLIĞI (AD)	4-7
DÜZELTİLMİŞ BÜYÜK DAMAR TRANSPOZİSYONU (d-BDT)	3-5
HİPOPLASTİK SOL KALP (HSKS)	1-3
HİPOPLASİTK SAĞ KALP	1-3
TRUNKUS ARTERİOZUS	1-2
TOTAL PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ (TPVDA)	1-2
TRİKÜSPİT ATREZİSİ (TA)	1-2
TEK VENTRİKÜL	1-2
ÇİFT ÇIKIŞLI SAĞ VENTRİKÜL (ÇÇSğV)	1-2
DİĞERLERİ	5-10

2.1.2. Etyoloji

Konjenital kalp hastalıklarının çoğunun etyolojisi bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Ancak genetik alanındaki hızlı ilerlemeler bu konuyu gelecekte daha iyi aydınlatacaktır (2).

Genetik yatkınlığın birlikteliğiyle çevresel faktörlerin etkileşiminin konjenital kalp hastalıklarını geliştirdiği düşünülmektedir. Birinci dereceden akrabalarında KKH olanlarda riskin artması, Asya ırkında VSD'nin, beyaz ırkta

büyük dammar transpozisyonunun daha çok olması genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Bunun yanı sıra KKH olanların %3' ünde tanımlanmış tek gen defektleri (Marfan ve Noonan sendromları, Di George sendromu gibi) bulunmaktadır (2). Trizomi 18'li hastaların %90, trizomi 21'li hastaların %50, Turner sendromu olan hastaların %40' ında konjenital kalp hastalığı görülmektedir (9). Annede diyabet, fenilketonüri, sistemik lupus eritematosis gibi hastalıkların olması, gebelikte kızamıkçık enfeksiyonu öyküsü, gebelikte ilaç kullanımı (lityum, etanol, varfarin, talidomid, antimetabolitler, antikonvülzanlar) ise KKH'nın %2-4'ünden sorumludur (2).

Toplumda %0.4-0.8 olan KKH riski, izole sendromik olmayan tiplerde, hasta bir çocuğa sahip ailenin ikinci çocuğunda %2-6' ya kadar çıkmaktadır. Bu risk ilk çocuktaki lezyonun tipine göre değişmektedir. Total pulmoner venöz dönüş anomalisi ve sol kalp obstruktif lezyonlarında çok daha yüksek tekrarlama riski söz konusudur. Eğer birinci derece akrabaların ikisinde KKH varsa, risk %20-30' a çıkmaktadır (1). Bu nedenle konjenital kalp hastalığı bulunan bir çocuğa sahip olan ebeveynler, sonraki çocuklarda olası bir kardiyak malformasyon nedeniyle genetik danışmanlık hizmeti almalıdır (2).

2.1.3. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırılması

Konjenital kalp hastalıkları öncelikle hastanın oksijenizasyonuna göre asiyanotik-siyanotik olarak iki ana gruba ayrılır. Daha sonra kalp boşluklarının, kalp kapakların ve büyük damarların anatomik yerleşimlerine ve bu yerleşimden

dolayı gözlenen hemodinamik değişikliklere ve ayrıca da akciğer damarlanmasının etkilenimine göre alt sınıflara ayrılırlar (2,10).

Bunlar göz önünde bulundurulurak tablo II' de konjenital kalp hastalıkları sınıflaması verilmiştir (11).

Tablo 2. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflaması (11)

ASİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI
1. ARTMIŞ VOLÜM YÜKÜNE NEDEN OLANLAR A. SOLDAN SAĞA ŞANTLI LEZYONLAR • VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT • ATRİYAL SEPTAL DEFEKT • ATRİYO-VENTRİKÜLER KANAL DEFEKTİ • PATENT DUKTUS ARTERİOSUS • AORTİKOPULMONER PENCERE B. REGÜRJİTAN LEZYONLAR • KONJENİTAL MİTRAL YETMEZLİK • KONJENİTAL TRİKÜSPİT YETMEZLİĞİ
2. ARTMIŞ BASINÇ YÜKÜNE NEDEN OLANLAR (a) PULMONER DARLIK (b) AORT DARLIĞI (c) AORT KOARKTASYONU (d) MİTRAL DARLIK
SİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI
1. PULMONER KAN AKIMI AZALMIŞ (a) FALLOT TETRALOJİSİ (b) TRİKÜSPİT ATREZİSİ (c) PULMONER ATREZİ (d) ÇİFT ÇIKIMLI SAĞ VENTRİKÜL (e) EBSTEİN ANOMALİSİ
b. PULMONER KAN AKIMI ARTMIŞ (a) BÜYÜK DAMAR TRANSPOZİSYONU (b) HİPOPLASTİK SOL KALP (c) TRUNKUS ARTERİOSUS (d) TEK VENTRİKÜL (e) TOTAL PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ

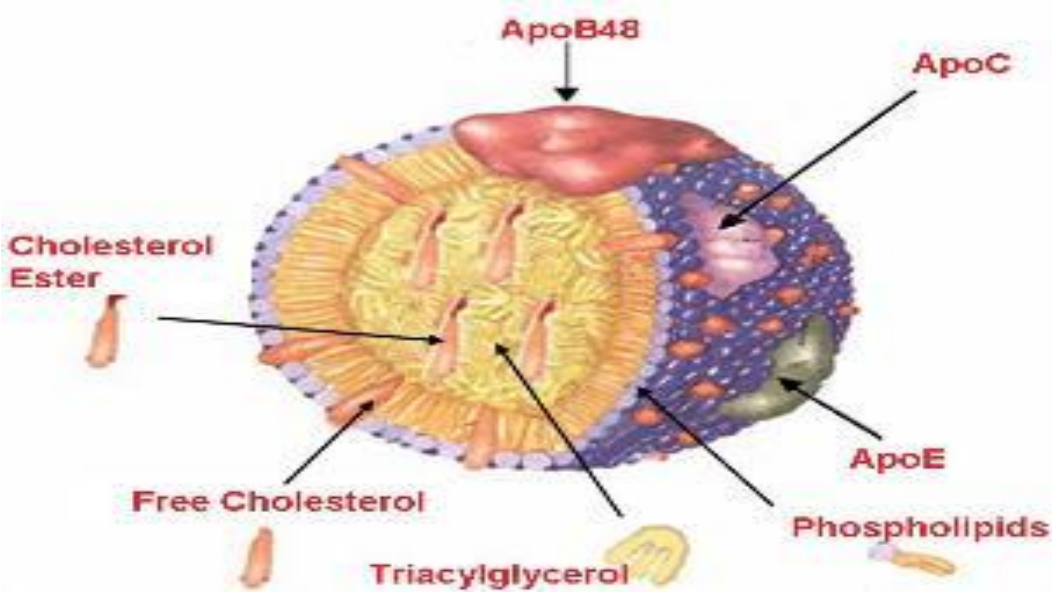
2.1.4. Konjenital Kalp Hastalıkları Ve Nörogelişimsel Gecikme

Son dönemlerde sağlanan gelişmeler sonucu KKH'lara bağlı ölümlerin azalmasına ikincil olarak konjenital kalp hastalıklarına bağlı nörogelişimsel gecikme ve beyin hasarına odaklanılmaya başlanmıştır (12,13). Yapılan son çalışmalar konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda beyin hasarı ve nörogelişimsel gecikme olduğunu desteklemektedir. Bu hasar ve gecikmenin bir kısmı kardiyak cerrahi sürecine bağlanmakla beraber büyük kısmının birincil kardiyak patolojiyle ilişkili olduğu da birçok yayın tarafından desteklenmektedir (12,13). Ancak hasarın ortaya çıkışının fetal ya da postnatal dönemde olup olmadığı net değildir. Yakın zamanda yapılmış geniş kapsamlı bir derlemede konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanların ve süt çocuklarının bir kısmında davranışsal ve elektrofizyolojik bozukluklar geliştiği gösterilmiştir (14). Yapılan birçok çalışma konjenital kalp hastalığı olan çocukların yaşıtı olan çocuklara kıyasla akademik performansları ve entellektüel fonksiyonlarının daha geri olduğu görüşünde hemfikirdir. (15). BDT, HSKS, Fallot tetralojisi olan çocukların asiyanotik kalp hastalığı olan ve kalp hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında düşük IQ skorları ve öğrenme güçlüklerinin olduğu birçok yayında belirtilmektedir (15). Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda dil gelişiminde ve kaba motor gelişimde gecikme olduğu gösterilmiştir (16). Kardiyak hastalığın kompleksitesi arttıkça nörogelişimsel gecikme oranı artmaktadır (5). Bu çocukların kardiyak açıdan takip edildiği kadar nörolojik açıdan da uygun görüntüleme yöntemleri ve gelişimsel testlerin desteğiyle takip edilmesi ve gereği halinde nörogelişimsel açıdan desteklenmesi gereklidir (13).

2.2. Apoprotein E

Plazma lipoproteinleri nonpolar lipit çekirdeğinde trigliserit ve kolestrol esterlerive dış tabakasında da fosfolipit ve apoproteinleri içeren dairesel yapılardır. Lipid çekirdek ve kabuktan oluşurlar. Lipoproteinlerin kabuk kısmı; apoprotein (protein yapı), fosfolipid ve serbest kolesterol içerir (3).

Şekil 1'de lipoproteinlerin yapısını görmekteyiz.



Şekil 1. Lipoproteinlerin Yapısı

Apoproteinler, lipoproteinlerin tek protein yapılı parçasıdır. Lipid partikülün taşınmasında görevlidir ve hücre yüzey reseptörleri için tanınma bölgesi sağlar. Lipoprotein metabolizmasında enzim aktivatörü olarak rol oynar. Apoproteinler, lipoprotein içerisindeki lipit içeriğini stabilize edip lipoproteini kanda çözünebilir halde tutmaya yardımcı olur. 5 ana başlıkta (A,B,C,D,E) bir

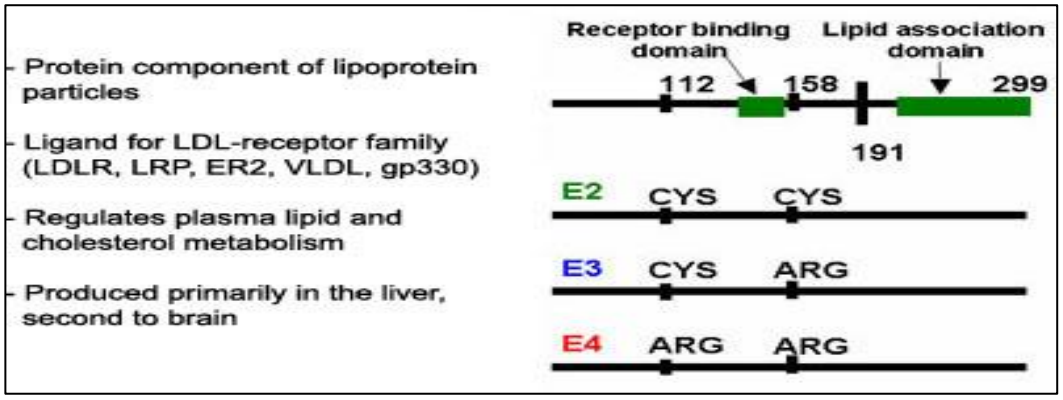
düzineye yakın apoprotein tipi vardır. (A-I, A-II, A-IV ve C-I, C-II, C-III gibi) (3, 17).

Apoproteinlerden biri olan Apo E, VLDL ve şilomikronlar için kritik öneme sahip bir moleküldür. Sentez yeri karaciğerdir. Apo E, karaciger ve periferik dokuda reseptörlerce tanınarak şilomikron ve VLDL tarafından karaciğere taşınan artık lipid parçalarını karaciğere aktarır. Böylece plazmanın artık lipidlerden uzaklaştırılmasını sağlar (4). Değişik lipoproteinlerin metabolizmasında rol oynamasının yanı sıra Apo E lipoprotein partiküllerinin yapıtaşı olarak da iş görür.

Merkezi Sinir Sistemi'nde Apo E astrositlerce sentezlenir (4). Apo E Merkezi Sinir Sistemi'nde kolesterol ve fosfolipidlerin dağılımı ve taşınmasında görevlidir. Bu taşınma nöron membranlarının yeniden yapılanması açısından büyük öneme sahiptir (4, 18).

Apo E'nin polimorfik yapısı ilk olarak Uterman ve ark. tarafından1970'li yıllarda gösterilmiş, sonrasında Zannis ve Breslow tarafından iki boyutlu elektroforezle açığa kavuşturulmuştur (4). Apo E 19. Kromozomda yer alan ve 299 aminoasitten oluşan bir proteindir. (5). Polimorfizmin moleküler temeline göz attığımızda Apo E'nin E2,E3 ve E4 olmak üzere üç ana izoformu olduğunu görürüz. Bu izoformlar tek bir gen loküsündeki üç allelin ürünüdür. Üç allel tarafından kodlanan (epsilon 2,3 ve 4) bu farklı apoprotein izomerleri, iki bölgedeki aminoasit zincirindeki farklarla ayrılırlar (Apo E2,E3,E4) (3, 5, 18). Şekil 2'de bu üç ürünün kodlanışını ve yapılarını görmekteyiz.

Bu üç allelin ürünleri Apo E'nin lipoprotein parçaçıklarına bağlanma eğiliminde farklılık yaratır. Bu durumun sonucu olarak özellikle Merkezi Sinir Sistemi'nde ürünlerin hücresel ve moleküler düzeyde yapı ve görevinde değişiklikler izlenir. Bu değişiklik nörolojik birçok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynar (4). Homozigot fenotipler E2/E2, E3/E3 ve E4/E4'tür. Heterozigot fenotipler ise bu üç allelin herhangi ikisinin kombinasyonudur (18).



Şekil 2. ApoE çeşitleri ve kodlanışı

Değişik popülasyonlarda farklılık göstermekle birlikte; vahşi tip dediğimiz en yaygın bulunan tipi E3 formudur (3, 5, 8). Bu nedenle bu forma ana form, diğerlerine varyant formlar da denir (18). Apo E3 özellikle Akdeniz toplumlarında görülür. Normal populasyonda Apo E %77 oranında görülür.

Mevcut literatüre göz atacak olursak, bugüne dek Apo E'nin ilişkili olduğu bir çok hastalık gösterilmiştir. Bunlara birkaç örnek vermek gerekirse; koroner arter hastalığı, alzheimer hastalığı, tip1 ve tip 2 diyabet, parkinson hastalığı, şizofreni, multipl skleroz, major depresyon, hiperlipidemi, romatoid artrit, osteopeni-osteoporoz, kolelitiazis sayılabilir (3, 7, 8).

Apo E özellikle Merkezi Sinir Sistemi'nde kolesterol ve fosfolipid taşınmasını sağlar. Bu taşınma nöron membranlarının yeniden yapılanmasında önemlidir. Bu nedenle Apo E yaşa bağlı, travmatik, iskemik nedenli nöronal hasarın iyileşmesinde en önemli faktörlerden biridir. Yapılan bazı çalışmalar nöronal hasar durumunda ApoE sentezinin uyarıldığı nörofizyolojik olarak göstermiştir (6). ApoE genotipi nörogelişimde de önemli bir modulatör olarak görev yapar (6, 19, 20). Bununla beraber nöronal plastisite ApoE geni polimorfizminden etkilenen bir süreç olarak görülmektedir (21). Nörolojik hastalıklarda rol oynaması bu mekanizmaya bağlanmaktadır. Örneğin Alzheimer hastalığında ve demansta Apo E4 geni taşıyıcısı olmak, E3 taşıyıcılığına göre riski artırmaktayken, E2 taşıyıcılığı riski azaltmaktadır (4). Ayrıca Apo E'nin amiloid β proteinine bağlanarak nörodejenrasyon ve sinaptik disfonksiyonla sonlanan toksik olaylar zincirini başlattığı düşünülmektedir (22).

Erişkinde ApoE4 alleli travmatik beyin hasarı sonrası kötü prognoz ve artmış Alzheimer riskine işaret etmekteyken, immatür ve gelişmekte olan beyinde ApoE biraz farklıdır. Travmatik beyin hasarından sonra ApoE 4 alleli taşıyan çocuklarda, bu alleli taşımayanlara göre nöronal iyileşmenin daha iyi olduğu gösterilmiştir (23). Kurşun maruziyeti ile ilgili bir çalışmada ApoE4 taşıyan çocukların mental gelişim indeksleri ve Bayley skorları ApoE2 taşıyanlara göre dört kat yüksek bulunmuştur (24). Kronik ishal ve malnutrisyon çocuklarda kognitif fonksiyonları etkileyen hastalıklardır. Kronik ishalli çocuklarda yapılan bir çalışmada ApoE4 taşıyan olgularda görsel hafızanın ve akıcı anlatımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (25). Hatta literatürde ApoE 2 taşıyıcılığını serebral palsi

gelişimi için risk faktörü olarak sayan çalışmalara dahi rastlanmaktadır (26). 2005'te McAdoo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ratlarda intratekal ApoE türevi bir peptidin uygulanmasıyla iskemik beyin dokusu nekrozunda azalma olduğu gösterilmiştir (27).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş ve 18.01.2012 tarih ve 003 sayı numarasıyla onay alınmıştır. Çalışma projesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından 01/2012-05 proje koduyla desteklenmiştir. Etik Kurul onayı alındıktan sonra tüm hastalar çalışma hakkında aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji polikliniği'nde takipli 193 konjenital kalp hastalığı tanılı çocuğu kapsamaktadır.

Konjenital kalp hastalıkları olarak aşağıdaki hastalıklar değerlendirmeye alındı:

- Sekundum ASD
- Primum ASD
- VSD
- Atriyo- ventriküler Kanal Defekti
- PDA
- Fallot Tetralojisi
- Aort Koarktasyonu
- Triküspit Atrezisi

- Pulmoner Atrezi
- Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül
- Ebstein Anomalisi
- Büyük Damar Transpozisyonu
- Hipoplastik Sol Kalp
- Trunkus Arteriosus
- Tek Ventrikül
- Total/ Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
- Tek atrium

Saf kapak darlığı ya da yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan 193 hastadan; eşlik eden sendrom varlığı bilinen 5 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların 87 tanesi kız (%46,3), 101 tanesi erkektir (%53,7). Hastalar 2009-2013 yılları arasında toplanmış olup, poliklinik değerlendirmesinden sonra hastalara psikometrik değerlendirme yapıldı ve ardından hastalardan alınan kan örneğinden Apo E geni çalışıldı.

3.2. Genetik Analiz

3.2.1. Örnek Toplanması

Hastalara ait 10 ml periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp, izolasyon aşamasına kadar -20 °C'de saklandı.

3.2.2. DNA (Deoksiribonükleik Asit) İzolasyonu

DNA izolasyonu hasta ve kontrollerin kan örneklerinden spin kolon (MN Macherey-Nagel, Germany) yöntemi ile gerçekleştirildi. İzole edilen DNA örnekleri spektrofotometrede (NanoDrop, ND 1000, USA) ölçüldü.

3.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Enzimleri ile Kesim

Bu tez çalışması kapsamında PZR ve kesilen parçanın uzunluk polimorfizm (RFLP; Restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanıldı. Bu amaçla, hasta grubunun DNA'larından APO E genine ait ε2, ε3, ε4 allel polimorfizmleri incelendi.

Primer Dizileri ve PZR Reaksiyon Şartları

İleri primer 5' – CTGGGCGCGGACATGGAGGACGT - 3'

Geri primer 3' – GATGGCGCTGAGGCCGCGCTCG - 5' primer çifti kullanıldı.

Bu reaksiyon için; PZR tüpünde son hacim 25 µl olup içeriği şu şekildedir: Her primerden 0.5 µl, $MgCl_2$ (25 mM) 2 µl, dNTP (10 mM) 0,5 µl, PZR tamponu 2,5 µl, Taq DNA polimeraz (5 U / 50 µl) 0.3µl, DNA 5 µl (250 ng), 13,7µl distile su.

PZR işlemini gerçekleştirmek için, otomatik ısı döngü cihazı aşağıda belirtilen sıcaklık ve sürelere göre ayarlandı.

Başlangıç Denatürasyonu; 94 °C' de 10 dk (1 Döngü)

Denatürasyon aşaması; 94 °C' de 30 sn

Hibridizasyon aşaması; 66 °C' de 30 sn (35 Döngü)

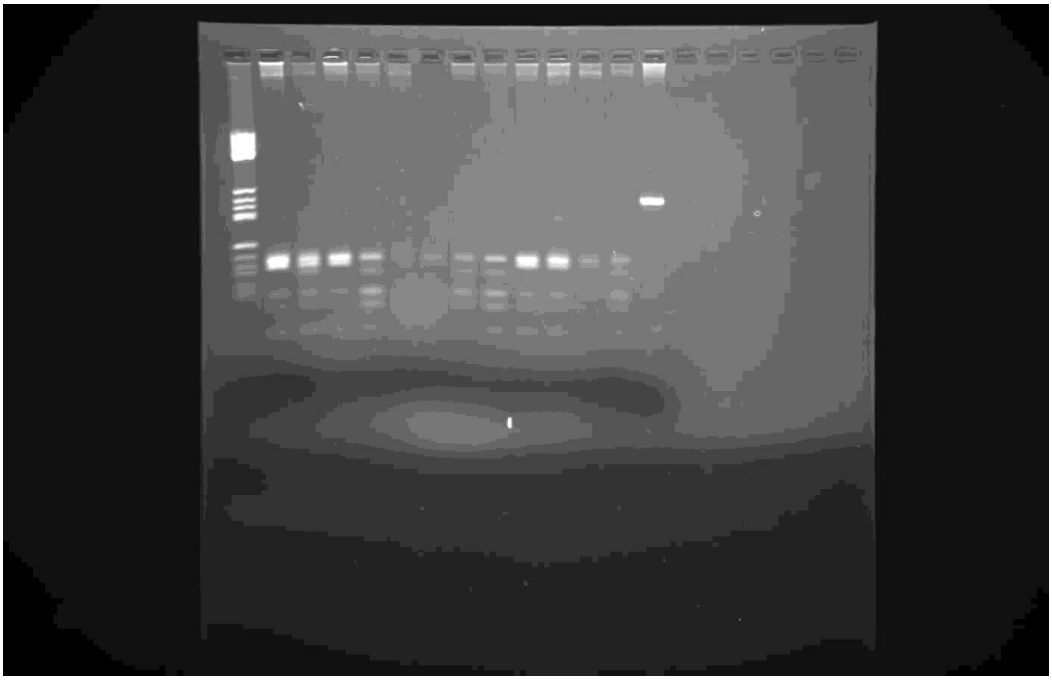
Sentez (Uzama) aşaması; 72 °C' de 30 sn

Son sentez aşaması; 72 °C' de 5 dk (1 Döngü)

PZR için hazırlanan karışım 0.2 ml'lik tüplere dağıtıldı ve üzerine saflaştırılan genomik DNA eklendi. Tüm işlemler, tepkimenin doğru gerçekleşmesi için buz üstünde yapıldı. Bu şekilde elde edilen tepkime karışımı otomatik ısı döngü cihazına yerleştirilerek tepkime gerçekleştirildi. Tüm PZR'lerde negatif kontrol olarak DNA içermeyen steril su kullanıldı.

3.2.4. Çoğaltılmış DNA'ların Elektroforezde Değerlendirilmesi

PZR sonucu oluşan DNA'ları yürütmek için %2'lik agaroz jel hazırlandı. 10 µl PZR ürünü 2 µl yükleme tamponuyla karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Jel 90 voltta 90 dakika elektroforeze tabi tutuldu. Ultraviyole lamba altında PZR'de kullanılan primer çiftlerine göre oluşan DNA bantları incelendi. Apo E geni için 222 b.ç.'lik 1 adet bant gözlendi (şekil 3).



Şekil 3. Apo E bantları

Ilk kuyu: PBR
Son kuyu: uncut

3.2.5. PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimi Ile Kesimi

Apo E polimorfizmlerini tanımlamak için, özgül primerler kullanılarak çoğaltılan 222 b.ç.'lik hedef gen bölgesi HhaI restriksiyon enzimi ile kesildi. HhaI restriksiyon enziminin tanıma bölgesi şu şekildedir:

5' … G C G C … 3'

3' … C G C G … 5'

3.2.6. Deneyin Yapılışı

0.2 ml'lik ependorf tüpünün içine 15 µl PZR ürünü, 1.6 µl tampon, 10 ünite Hha I restriksiyon enzimi eklendi. Karışım 37°C'lik etüvde bir gece (16 saat) inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplerden alınan 8 µl kesim ürünü ile 3 µl Brom fenol mavisi karıştırılarak %3'lük agaroz jele yüklendi. %3'lik agaroz jelde PBR322 moleküler ağırlık belirteci ve enzim kesimi yapılmamış PZR ürünü eşliğinde 120 dakika 120 V sabit akımda yürütülüp ultraviyole lamba altında incelenip fotoğrafı çekildi.

3.2.7. Apo E Genine Ait Ɛ2, Ɛ3, Ɛ4 Allel Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Belirtilen şartlara göre gerçekleştirilen PZR sonrasında 222 b.ç. uzunluğunda bir amplifikasyon ürünü elde edildi. PZR ürünü Hha I restriksiyon enzimi ile kesildi. 112. ve 158. kodonlarda Sistein (Cys) aminoasiti bulunduğunda ε2; 112. kodonda sistein (Cys) ve 158. kodonda Arjinin (Arg) aminoasitleri bulunduğunda ε3 alleli ve hem 112. hem de 118.kodonlarda Arjinin (Arg) amino asitleri bulunduğunda ε4 alleli olarak adlandırıldı. Agaroz jelde elde edilen bantlara göre aşağıdaki genotipler belirlendi:

ε2ε2 = 91+83 baz çifti

ε2ε3 = 91+83+48 baz çifti

ε3ε3 = 91+48 baz çifti

ε2ε4 = 91+83+72 baz çifti

ε3ε4 = 91+72+48 baz çifti

ε4ε4 = 72+48 baz çifti

Tablo 3. Hastalara Ait Apo E Genotipleri

Gen	Hasta
ε2ε2	3
ε2ε3	11
ε2ε4	2
ε3ε3	148
ε3ε4	24
ε4ε4	0

3.3. Psikometrik Değerlendirme

Hastalara uzman çocuk psikoloğu tarafından yaş gruplarına uygun psikometrik testler uygulandı ve değerlendirme yapıldı. Bu testlerin hastalara göre seçilme şekli ve testlerle ilgili kısa bilgiler aşağıda sunulmaktadır.

3.3.1. Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği –II (BBGÖ)

Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği (BBGÖ), Kaliforniya Üniversitesi Çocuk Koruma Enstitüsü' nde, Bayley ve arkadaşları (1969) tarafından yürütülmüş olan "Berkeley Growth Study" adlı çalışmanın sonucudur. BBGÖ, erken yaştaki çocuklar için oluşturulmuş olan testler arasında en iyi yapılandırılmış olanıdır. Bebek zeka testlerinin öncüsü olan Gesell' in görüşleri temel alınarak oluşturulmuş olan test, 2-30 aylığa kadar olan çocukların gelişimsel konumlarını değerlendirmek amacıyla birbirini tamamlayan üç ölçekten oluşmaktadır (28). Bu alt ölçekler:

3.3.1.1. Bilişsel Gelişim Ölçek (bayzin)

Algı, bellek, öğrenme, problem çözme, seslendirme, sözel konuşmanın başlangıcı, sınıflandırma, genelleme, temel soyut düşünce ve sosyal beceri gibi işlevleri belirlemek için kullanılmaktadır (28). 163 maddeden oluşan alttestte, bebeğin zil sesine tepki verebilmesi, hareket halinde olan bir objeyi gözü ile izleyebilmesi, sözlü olarak verilen bir yönergeyi yerine getirebilmesi test edilmektedir (29). Ayrıca, yüzü kapalı olan bir çocuğun yüzünü açması, sekiz aydan sonra nesnelerin devamlılığının ölçülmesi gibi bazı bilişsel maddeler de Zihinsel Ölçek içerisinde yer almaktadır (30).

3.3.1.2. Hareket Gelişim Ölçek (bay mot)

Oturma, kalkma, yürüme, ayakta durma, merdiven çıkma, el ve parmakların idare edilmesi, yuvarlanma, sürünme gibi motor faaliyetleri ölçmektedir. Aynı zamanda çeşitli aletlerin kullanımı, yazma, tutma gibi ele ait işlevlerin gelişimini de ölçmektedir (). Bunun yanında gelişimsel olarak düzenlenen oyunlarla çocuğun çevresiyle olan ilişkileri gözlenebilmektedir. Bu sayede de gelişimsel olarak zihinsel süreçler de takip edilebilmektedir (31). Zeka gelişmekte olan bir nitelik olduğun için ilk yıllarda ölçülen şey daha çok motor gelişimle ilgili olmaktadır (29). BBGÖ' n de temel duyusal ve motor becerilerin ölçülmesi, 3 aylıkken sarkan bir halkaya uzanma, 9 aylıkken küçük küpleri tutarak fincanın içine koyma veya 17 aylıkken üç tane büyük küpü üst üstte koyarak bir kule yapılması şeklindedir (30).

Testte 69 ve altında puan alanlarda önemli gelişimsel gecikme, 70-84 orta gelişimsel gecikme, 85-114 normal, 115 ve üzeri iyi gelişimsel performans olarak değerlendirilir.

3.3.2. Stanford - Binet Zekâ Testi

Stanford- Binet Bireysel Zekâ Ölçeği 23 yıllık bir uygulamadan sonra, 1960 yılında yeniden revizyondan geçirilmiştir. 1986 yılında tamamlanan yeni revizyonda ölçek yapısal ve psikometrik işlemlerle bir hayli değiştirilmiştir. Bu testlerle iki yaşından yetişkinliğe kadar zekâyı ölçmek mümkündür. Yalnız bu test daha çok çocuk zekâsını ölçmek için kullanılmaktadır. Bu testler kullanılarak, 2-3 yaş arasındaki çocuklara şekiller ve küplerle kule, köprü yapma, 4 yaşındakilere, eşya ve resim tanıma, 7 yaşındakilerebenzerlikleri bulma, 8 yaşındakilere sözcük dağarcılığı ve öyküleri hatırlama, 9 yaşındakilere sözel saçmalıklar ve tersinden sayı tekrarı, yetişkinlere sözcük dağarcığı, atasözleri ve yön bulma şeklinde deneyler yaptırılır. Böylece zekâya ilişkin sonuçlara varılır.

3.3.3. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği- Geliştirilmiş Formu

Araştırmada yer alan çocukların zeka düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılan Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği 1949 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş, 1974 yılında gözden geçirilmiş form (WISC-R; Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) oluşturulmuştur.

WISC-R; Sözel ve Performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Sözel Zeka Bölümü: Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Kelime Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizileri alttestlerinden; Performans Zeka Bölümü ise: Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alttestlerinden oluşmaktadır. Ancak, WISC-R'ın uygulama formunda Sayı Dizisi ve Labirent alttestleri dışarıda bırakılarak değerlendirmenin 10 alttest üzerinden yapılması; bu iki alttestin diğer alttestlerin uygulanmasının uygun olmadığı durumlarda verilmesi önerilmektedir. Ayrıca, 12 alttestin Toplam Zeka Bölümü'nü oluşturmak amacıyla bir araya getirildiği koşulda yaş grubuna göre zeka bölümünün yükseleceği belirtilmiştir (32).

Araştırmada, WISC-R'ın tüm alttestleri uygulanmıştır. Zeka bölümlerinin hesaplanmasında ise ülkemiz kliniklerinde yaygın bir uygulama olduğu için Sözcük Dağarcığı ve Labirent alttestleri dışlanarak 10 alttest kullanılmıştır. WISC-R'da Sözel alttestlerden (Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Yargılama ve Sayı Dizisi) elde edilen standart puanların toplamı ile bireyin Sözel Zeka Bölümü (SZB), Performans alttestlerden (Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme ve Şifre) elde edilen standart puanların toplamı ile Performans Zeka Bölümü (PZB); Sözel ve Performans puanların toplanmasıyla da Toplam Zeka Bölümü (TZB) elde edilmiştir (33). WISC-R'ın, Sözel ve Performans zeka bölümlerini belirlemede kullanılan alttestlere ilişkin bilgiler aşağıda verilmektedir.

WISC-R'ın, Sözel ve Performans zeka bölümlerini belirlemede kullanılan alttestlere ilişkin bilgiler aşağıda verilmektedir.

3.3.3.1. WISC- R Sözel Bölüm

Genel Bilgi. Kolaydan zora doğru sıralanmış kişinin yaşadığı kültürde öğrenebileceği 30 sorudan oluşan bir alttesttir. Katılımcının yaşına uygun sorular, kolaydan zora doğru sırasıyla okunur ve çocuktan her soruya cevap vermesi beklenir. Arka arkaya beş başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin, öğrenme yoluyla kazanılan genel kültür dağarcığı ile dili kullanma ve konuşma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Benzerlikler. Somuttan soyut kavramlara doğru giden ve iki kavramın ne yönden benzediğini soran açık uçlu 17 sorudan oluşmaktadır. Sorular okunur ve çocuğun her bir soruda iki kavramın ne yönden birbirine benzediğini belirtmesi istenir. Arka arkaya üç başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin kavramsal ve mantıksal ilişki kurma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (34).

Aritmetik. Kolaydan zora doğru ilerleyen, basit aritmetik işlem gerektiren, akıldan çözülmesi istenen 18 sorudan oluşur. İlk 15 problem çocuğa okunur. Son 3 soru ise yazılı olarak gösterilir ve çocuktan bunları yüksek sesle okuması istenir. Çocuktan her bir problemi kağıt kalem kullanmadan, sınırlı bir sürede cevaplaması beklenir. Arka arkaya dört başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin temel aritmetik bilgisini, soyut sayısal kavramlar üzerinde akıl yürütme becerisini, sözel bellek kullanımını, dikkati yoğunlaştırma ve çeldiricilerden kurtulabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Sayı Dizisi. Uzunluğu gittikçe artan sayı dizilerinden oluşan iki aşamalı bir alttesttir. Sayıların kısa süreli bellekte tutulmasını gerektirir. Deneğe, ikili sayı dizilerinden başlayıp dokuzlu sayı dizisine kadar gittikçe artan maddeler saniyede

bir temposunda olacak şekilde okunur. Deneğin maddeyi birinci bölümde düzden, ikinci bölümde tersten tekrarlaması istenir. Arka arkaya iki başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin kısa süreli belleğin kapasitesini, dikkat ve bellekte anında tersine çevirebilme yetisini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Kelime Dağarcığı. Bu alttest 36 kelimeden oluşan bir kelime listesinden oluşmaktadır. Kelimeler somuttan soyuta doğru sıralanmıştır. Her bir kelime deneğe sırasıyla okunur. Çocuktan her kelimenin ne anlama geldiğini açıklaması istenir. Arka arkaya beş başarısızlık olduğunda test kesilir. Alttestin sözcük bilgisini, dil gelişimini ve sözel akıcılık yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Yargılama. Kişinin bazı sosyal durumlarda ne yapması gerektiğini sorgulayan 17 sorudan oluşan bir alttesttir. Her bir soru çocuğa okunur ve soruyu düşünüp yanıtlaması istenir. Arka arkaya beş başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestte pratik bilgi, sosyal yargılama, soyut düşünme, bilgilerini organize etme ve sosyal yaşama uyum becerilerinin ölçüldüğü kabul edilmektedir (34).

3.3.3.2. WISC- R Performans Bölüm

Resim Tamamlama. Önemli bir kısmı eksik olan 26 resimden oluşan bir alttesttir. Çocuktan, resimlerdeki eksik kısımları bulması istenir. Arka arkaya dört başarısızlık olduğunda test kesilir. Alttestin çevresel uyarıcıları algılama kapasitesini, çevreye ve ayrıntılara duyulan ilginin düzeyini, görsel uyanıklığın ve belleğin gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Resim Düzenleme. Bu alttest, toplam 12 maddeden oluşmaktadır. Her madde için karışık düzende resimler gösterilir ve çocuktan resimleri bir öykü anlatacak şekilde düzenlemesi istenir. Arka arkaya üç başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin neden-sonuç ilişkilerini kavrayabilme ve sentez yapma yeteneği, sosyal süreçleri tahmin etme, planlama gücü ve espri yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Küplerle Desen. İkişer yüzleri beyaz, kırmızı ve kırmızı-beyaz ile boyanmış küplerden ve desen resimlerinden oluşan bir alttesttir. On bir maddeden oluşmuştur. Denekten küplerle, önüne konan desenin aynısını o madde için gereken sürede yapması istenir. Alttestin performans hızını, görsel-algı motor koordinasyon yeteneğini, sözel olmayan yargılama becerisini, üç boyutlu düşünebilme ve algısal örgütleme kapasitesini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Parça Birleştirme. Bu alttest, parçalara ayrılmış şekillerin bulunduğu dört maddeden oluşmaktadır. Çocuktan her madde için gereken sürede parçaları birleştirmesi istenmektedir. Parça Birleştirme alttestinin dört maddesi de uygulanmaktadır. Alttestin; parçadan bütüne gitme yeteneğini, algısal örgütleme kapasitesini, algı hızını, deneme-yanılma yöntemini kullanma becerisini, üç boyutlu düşünebilme, iç-görü ve sezgi gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Şifre. Anahtar bir örnek üzerinde 6-7 yaşındaki çocuklara şekiller, 8 yaş ve yukarısındaki katılımcılara sayılar gösterilir. Daha sonra alttest çocuğa bu sayı veya şekiller altında işaretlerin olduğu bölüm boş bırakılarak sunulur ve çocuktan boş yerlere uygun işaretleri anahtar örnekten bularak yerleştirmesi istenir. Testin uygulama süresi 2 dakikadır. Alttestin sebat derecesi, yeni durumlara uyum

yapabilme gücü, görsel-motor koordinasyon, ince motor koordinasyon ve hız ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Labirentler. Kağıt üzerine çizilmiş giderek karmaşıklaşan labirentlerden oluşan dokuz maddeden oluşan bir alttesttir. Denekten her bir şekil içindeki labirentte çıkış yolunu kalem kullanarak bulması istenmektedir. Zaman sınırlaması vardır. Alttestin görsel-motor koordinasyon, ince motor beceri hızı, planlama ve zamanı etkin kullanabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (31).

Araştırmada, Banattayne (1968, 1974) ve Rugel ve Rosenthal (1974) tarafından WISC-R alttestlerinin değişik bileşimlerinden oluşturulmuş dört kategori hesaplanmıştır (31). Bu kategoriler: nesneleri belli bir sıra olmaksızın, çok boyutlu olarak bir mekan üzerinde manipüle edebilme yeteneğini ölçen Görsel-Mekansal Yetenek (Resim Tamamlama+Küplerle Desen+Parça Birleştirme); dil işlevleri, kavram ve soyut düşüncenin kullanımını ölçen Sözel Kavramsallaştırma Yeteneği (Yargılama+Benzerlikler+Sözcük Dağarcığı), kısa süreli bellekte depolanan görsel ve işitsel uyaranların sırasını hatırlayabilmeyi test eden Sıraya Koyma Yeteneği (Sayı Dizileri+Resim Düzenleme+Şifre) ve bilgi edinme, kazanılmış bilgiyi sosyal yaşamda karşılaşılan sorunları çözebilmede kullanabilme becerisini değerlendiren Kazanılmış Bilgi'yi (Genel Bilgi+Aritmetik+Sözcük Dağarcığı) içermektedir Bu kategorilerden, otuz puanın altında almış olmak özgül öğrenme güçlüğü için önemli bir ipucu olarak kabul edilmektedir.

WISC-R'ın Türk çocukları üzerinde standardizasyonu Savaşır ve Şahin (1995) tarafından 6-16 yaş grubunda 1639 kişilik bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiştir. İki yarım test güvenirliği, SZB için 0.97, PZB için 0.93 ve TZB de 0.97 olmuştur. Alttestler arası korelasyon, 0.51 ile 0.86 arasında değişmiştir (32).

Testlerde 69 ve altında alanlar hafif zeka geriliği, 70-79 arasında alanlar sınırda zeka geriliği, 80-89 arasında alanlar donuk normal, 90-99 arasında alanlar normal ve 100'ün üstünde puan alanlar parlak normal olarak değerlendirilmektedir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 20 istatistik programı ile değerlendirildi. Uygun veriler tanımlayıcı istatistiklerle (sayı, yüzde); ölçümle belirtilen veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük) olarak sunuldu. Gruplar arası farkın saptanmasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney U, Wilcoxon ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri alındı. Ikili karşılaştırmalarda conover testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Bilgiler

Çalışmaya alınan konjenital kalp hastalığı olan çocukların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı tablo 4' te görülmektedir. Hastaların 87'si (%46,3) kız, 101'i erkek (%53,7) olup ortalama yaş 3,9 ± 3,2'ydi (1-15 yaş). Gruba ait demografik özellikler tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4. Gruba Ait Demografik Özellikler

	Konjenital Kalp Hastalığı
YAŞ	
Ortalama	3,9 ± 3,2
Alt- üst sınır	1-15 yıl
CİNS	
Kız	87 (%46,3)
Erkek	101 (%53,7)

Tablo 5. Hastaların Okula Gitme Durumu

	Sayı	**Yüzde**
Gitmiyor	156	83,0
Gidiyor	32	17,0
Toplam	188	100,0

Okula giden çocukların %12,5'u okul öncesi eğitime, %84,3'ü ilköğretime, %3,1'i liseye devam etmekte olup; bu çocukların %93'ünün okul başarısı iyi, %7'sinin okul başarısı orta düzeydeydi.

Hastaların ailelelerine ilişkin sosyokültürel bilgiler tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 6. Anne – Baba Eğitim Ve Meslek Durumu

		Anne	**Baba**
Eğitim	İlkokul	57 (%30,3)	31 (%16,5)
	Ortaokul	42 (%22,3)	26 (%13,8)
	Lise	54 (%28,7)	76 (%40,4)
	Üniversite	35 (%18,6)	55 (%29,3)
Meslek	Çalışmıyor	140 (%74,5)	2 (%1,1)
	Memur	10 (%5,3)	62 (%33)
	Öğretmen	13 (%6,9)	4 (%2,2)
	Özel sektör	23 (%12,2)	103 (%54,8)
	Yönetici	1 (%0,5)	1 (%0,5)
	Işçi	1 (%0,5)	15 (%8)
	Emekli	0 (%0)	1 (%0,5)

Ailelerin ortalama gelir durumu 1986,10 ± 1017,835 olup 450-5000 YTL aralığındaydı. Ailelerin ortalama çocuk sayısı 1,94 ± 0,8 olup aile başına 1-6 aralığındaydı.

4.2. Genel İstatistikler

Hasta grubunun genel psikometrik test sonuçlarını tablo 7'de görmekteyiz.

Bu tablo hastaların yaşları gözardı edildikten sonra, yapılan testlerin sonuçlarının standardize edilmesiyle oluşturuldu. Buna göre hasta grubunun %52,7 si normal aralıkta bulundu.

Tablo 7. Hasta Grubu Psikometrik Değerlendirme Sonuçları

Genel sonuçlar	Sayı	Yüzde
Hafif zeka geriliği	7	3,7
Sınırda zeka geriliği	12	6,4
Donuk normal	5	2,7
Normal	99	52,7
Parlak normal	65	34,6
Toplam	188	100,0

Hastalarda görülen özgül bozukluklar tablo 8'de görüldüğü şekilde belirlendi ve bu doğrultuda gerekli destek için yönlendirildi. Genel olarak belirtmek gerekirse 16 hastada konuşma problemleri, 5 hastada dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite, 12 hastada öğrenme güçlüğü ve/veya gelişme geriliği, 4 hastada tuvalet eğitiminde gecikme ve 4 hastada motor gerilik tespit edildi.

Tablo 8. Hastalarda Görülen Özgül Bozukluklar

	Sayı	Yüzde
Özgül sorun saptanmayan	147	78,1
Konuşmanın gecikmesi	6	3,1
DEHB-hiperaktivite	5	2,6
Enüresis, tuvalet eğitimi tamamlanmamış	4	2,1
İnce hareketlerde yavaşlık	2	1,1
Kaba hareket gerilik	2	1,1
Öğrenme güçlüğü ve gelişme geriliği	12	6,3
Kekemelik	1	0,5
Artikulasyon bozukluğu, özgül sesleri çıkaramama	6	3,1
Yarı anlaşılır konuşma	3	1,5
Toplam	188	100,0

4.2.1. Gebelik Ve Doğuma Ait İstatistikler

Hastaların prenatal ve natal özellikleri tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Gebelik Ve Doğuma Ait Genel İstatistikler

		sayı	**yüzde**
Gebelik süresi	>42 hf	0	0
	37-42 hf	163	86,7
	34-37 hf	8	4,3
	<34 hf	17	9,0
Prenatal risk faktörleri	Sigara	8	4,3
	Hastalık	10	5,3
	Ilaç	6	3,2
	Yok	164	87,2
Doğum şekli	NSVY	100	53,2
	C/S	88	46,8
Doğum kilosu	<2500 gr	32	17,0
	2500-4000 gr	152	80,9
	>4000 gr	4	2,1
Doğumda komplikasyon	Hipoksi	2	1,1
	Preterm eylem	26	13,8
	Yok	160	85,1

Gebelikte görülen hastalıklardan 4 kişide hipotiroidi guatr, bir kişide epilepsi, 2 kişide gestasyonel diyabet, 1 kişide hipertioridi guatr, 1 kişide gaucher hastalığı ve 1 kişide anksiyete bozukluğu mevcuttu.

Gebelikte kullanılan ilaçlar; 4 kişide levotron, 1 kişide selektif serotonin geri alım blokörü ve 1 kişide karbamazepin'di.

Doğumda hipoksi öyküsü olan hastalardan birinde evre 1 hipoksik iskemik ensefalopati izlendi. Hipoksinin nedeni iki hasta için de mekonyum aspirasyonuydu.

Küvöz bakımı alan hasta sayısı; 37'ydi (%19). Hastaların küvözde kalma süresi 4,9 ± 15 gündü. Minimum küvöz bakımı alan hastanın 0 gün, maksimum küvöz bakımı alan hastanın 105 gün küvözde kalma öyküsü vardı. Küvözde kalma nedenleri 26 hastada prematürite, 2 hastada mekonyum aspirasyonu, 8 hastada indirek hiperbilirubinemi'ydi.

4.2.1.1.Gebelik Süresi

Tablo 10. Gebelik süresine göre psikometrik ölçümlerin tanımlayıcıları

Gebelik süresi		**bayzin**	**baymot**	**stanford**	**szb**	**pzb**	**tzb**
Term	N	43	43	87	33	33	32
	Ort	92,91	92,72	98,53	93,91	96,67	94,34
	SS	13,345	14,535	10,283	12,110	11,425	12,732
	Ortanca	93,00	90,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118
34-37	N	6	6	2			
	Ort	92,17	94,67	78,50			
	SS	24,087	25,936	2,121			
	Ortanca	92,50	94,00	78,50			
	Min.	50	50	77			
	Maks.	120	127	80			
<34	N	6	6	9	2	2	2
	Ort.	99,33	102,50	103,56	85,00	91,50	87,50
	SS	7,840	9,482	10,795	18,385	14,849	19,092
	Ortanca	97,50	102,50	104,00	85,00	91,50	87,50
	Min.	92	91	90	72	81	74
	Maks.	114	119	119	98	102	101
Toplam	N	55	55	98	35	35	34
	Ort.	93,53	94,00	98,58	93,40	96,37	93,94
	SS	14,219	15,630	10,678	12,344	11,438	12,884
	Ortanca	94,00	92,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118

Tablo 11. Gebelik Süresinin Genel Değerlendirmeye Etkisi

		Genel sonuç					Toplam
		hafif zeka geriligi	**sinirda zeka geriligi**	**donuk normal**	**normal**	**parlak normal**	
Term	sayı	6	10	4	87	56	163
	yüzde	3,7%	6,1%	2,5%	53,4%	34,4%	100,0%
34-37	sayı	1	1	1	4	1	8
	yüzde	12,5%	12,5%	12,5%	50,0%	12,5%	100,0%
<34	sayı	0	1	0	8	8	17
	yüzde	,0%	5,9%	,0%	47,1%	47,1%	100,0%
Toplam	sayı	7	12	5	99	65	188
	yüzde	3,7%	6,4%	2,7%	52,7%	34,6%	100,0%

* sayılar gebelik süresi grubunun içinde yüzdelenmiştir.

Seçilen hasta grubunda postterm hasta bulunmamaktaydı. Term ve preterm çocukların psikometrik değerlendirme sonuçları arasında anlamlı fark yoktu (tablo 10-11).

4.2.1.2. Doğum Komplikasyonu

Tablo 12. Doğum Komplikasyonu Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

doğum komplikasyonu		**bayzin**	**baymot**	**stanford**	**szb**	**pzb**	**tzb**
Yok	N	41	41	86	33	33	32
	Ort.	92,98	92,88	98,59	93,91	96,67	94,34
	SS	13,505	14,723	10,326	12,110	11,425	12,732
	Ortanca	93,00	90,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118
Hipoksi	N	1	1	1			
	Mean	101,00	99,00	93,00			
	SS	.	.	.			
	Median	101,00	99,00	93,00			
	Min.	101	99	93			
	Maks.	101	99	93			
Preterm eylem	N	13	13	11	2	2	2
	Mean	94,69	97,15	99,00	85,00	91,50	87,50
	SS	17,168	18,964	14,014	18,385	14,849	19,092
	Median	95,00	96,00	100,00	85,00	91,50	87,50
	Min.	50	50	77	72	81	74
	Maks.	120	127	119	98	102	101
Toplam	N	55	55	98	35	35	34
	Mean	93,53	94,00	98,58	93,40	96,37	93,94
	SS	14,219	15,630	10,678	12,344	11,438	12,884
	Median	94,00	92,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118

Doğumda gelişen komplikasyonlaın psikometrik değerlendirme sonuçları üzerine anlamlı etkisi yoktu (tablo 12). Benzer şekilde gebelikte ilaç kullanımının, sigara içilmesinin ve mevcut hastalık öyküsünün psikometrik değerlendirme sonuçları üzerinde anlamlı etkisi olmadı.

4.2.2. Sosyodemografik Verilerin Psikometrik Değerlendirme Sonuçlarına Etkileri

4.2.2.1. Cinsiyetin Etkisi

Tablo 13. Cinsiyet Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

	cins	**N**	**Ort**	**SS**
bayzin	kız	27	92,67	14,967
	erkek	28	94,36	13,682
baymot	kız	27	93,59	15,626
	erkek	28	94,39	15,910
stanford	kız	49	98,90	11,233
	erkek	49	98,27	10,200
szb	kız	11	97,36	10,171
	erkek	24	91,58	13,011
pzb	kız	11	99,82	10,553
	erkek	24	94,79	11,692
tzb	kız	10	97,40	11,108
	erkek	24	92,50	13,510

KKH olan çocuklarda cinsiyetin psikometrik değerlendirme sonuçlarına anlamlı etkisi saptanmadı (tablo 13).

4.2.2.2. Ebeveyn Eğitim Durumlari ve Meslekleri

Tablo 14. Anne Eğitim Düzeyi Ve Psikometrik Ölçümlerin Genel Tanımlayıcıları

anne eğitim durumu		bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
İlkokul	N	16	16	26	15	15	15
	Ort.	86,81	86,63	92,85	90,47	93,87	91,27
	SS	18,211	18,514	12,315	12,580	11,831	13,117
	Ortanca	92,00	90,00	95,00	92,00	94,00	92,00
	Min.	50	50	63	67	72	69
	Maks.	115	119	114	107	113	110
Ortaokul	N	11	11	23	8	8	8
	Ort.	95,00	94,36	99,96	89,75	93,63	91,00
	SS	14,608	17,979	10,169	8,876	10,623	10,664
	Ortanca	93,00	90,00	97,00	91,00	95,00	92,50
	Min.	73	69	77	69	69	66
	Maks.	120	127	119	97	104	99
Lise	N	17	17	28	9	9	9
	Ort.	98,71	100,00	100,75	99,11	100,33	99,56
	SS	11,145	12,150	7,853	14,426	12,145	14,672
	Ortanca	95,00	96,00	101,00	98,00	99,00	98,00
	Min.	87	85	84	69	78	71
	Maks.	120	127	113	117	117	118
Üniversite	N	11	11	21	3	3	2
	Ort.	93,82	95,09	101,29	100,67	104,33	100,50
	SS	7,872	9,792	10,354	5,508	4,041	2,121
	Ortanca	92,00	94,00	103,00	98,00	105,00	100,50
	Min.	82	80	77	97	100	99
	Maks.	114	119	119	107	108	102
Toplam	N	55	55	98	35	35	34
	Ort.	93,53	94,00	98,58	93,40	96,37	93,94
	SS	14,219	15,630	10,678	12,344	11,438	12,884
	Ortanca	94,00	92,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118

Tablo 15. Anne Eğitim Düzeyinin Psikometrik Değerlendirme Sonuçlarına Etkisi

	bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
Chi-Square	2,750	5,633	8,536	6,305	4,765	4,362
df	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	,432	,131	,036	,098	,190	,225

a Kruskal Wallis Test

Anne eğitim düzeyi; stanford testi sonuçları üzerinde anlamlı olarak etkili bulundu (tablo 14-15). Bunun üzerine stanford testindeki farklılık için ikili karşılaştırmalar (Conover testi) uygulandı. (şekil 4).

Önemlilik	Grup
p>0.05	1-2
***	1-3
***	1-4
p>0.05	2-3
p>0.05	2-4
p>0.05	3-4

Şekil 4. Conover testi

Yorum: Stanford testinde; ilkokul mezunu annelerin çocukları lise mezunu ve üniversite mezunu annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha düşük puanlar aldı ($p<0.05$).

Yapılan karşılaştırmada baba eğitim düzeyinin ve anne - baba mesleklerinin psikometrik değerlendirme sonuçlarına anlamlı etkisi olmadığı gösterildi.

4.2.2.3. Aile Gelir Düzeyi

Tablo 16. Aile Gelir Düzeyi Ve Genel Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

Genel sonuç	N	Ort	SS	Ortanca	Min.	Maks.
hafif zeka geriligi	7	1357,14	613,344	1100,00	700	2000
sinirda zeka geriligi	12	1758,33	1030,850	1350,00	900	4000
donuk normal	5	2660,00	1256,185	2000,00	1300	4000
normal	99	1852,53	949,392	1600,00	450	4500
parlak normal	64	2251,56	1070,268	2000,00	650	5000
Toplam	187	1986,10	1017,835	2000,00	450	5000

Tablo 17. Aile Gelir Düzeyinin Genel Değerlendirmeye Etkisi

	Gelir durumu
Chi-Square	11,865
df	4
Asymp. Sig.	,018

a Kruskal Wallis Test

Aile gelir düzeyinin genel değerlendirme sonuçlarına anlamlı etkisi olduğu belirlendi (tablo 16-17). Etkinin hangi yönde olduğunun tespiti için conover iki karşılaştırmalar testi yapıldı (şekil 5).

Önemlilik	Grup
YANLIŞ	1-2
***	1-3
YANLIŞ	1-4
***	1-5
YANLIŞ	2-3
YANLIŞ	2-4
YANLIŞ	2-5
YANLIŞ	3-4
YANLIŞ	3-5
***	4-5

Şekil 5. Conover testi

Yorum: hafif zeka geriliği olan çocukların ailelerinin gelir düzeyi donuk normal çocuklardan daha düşük bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde hafif zeka geriliği olan çocukların ailelerinin gelir düzeyi parlak normal çocuklardan daha düşük ($p<0,05$) ve normal çocukların ailelerinin gelir düzeyi parlak normal çocuklardan daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Psikometrik değerlendirmeleri ayrı ayrı ele almak gerekirse; gelir durumu ile psikometrik ölçümler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı ve aralarındaki ilişki incelendi (tablo 18).

Tablo 18. Aile Gelir Düzeyinin Psikometrik Değerlendirme Sonuçlarına Etkisi

			gelir durumu
Spearman's rho	gelir durumu	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	.
		N	187
	bayzin	Correlation Coefficient	,198
		Sig. (2-tailed)	,151
		N	54
	baymot	Correlation Coefficient	,289
		Sig. (2-tailed)	,034
		N	54
	stanford	Correlation Coefficient	,262
		Sig. (2-tailed)	,009
		N	98
	szb	Correlation Coefficient	,234
		Sig. (2-tailed)	,176
		N	35
	pzb	Correlation Coefficient	,170
		Sig. (2-tailed)	,330
		N	35
	tzb	Correlation Coefficient	,152
		Sig. (2-tailed)	,389
		N	34

Yorum: Aile gelir düzeyi ile baymot testi sonuçları arasında hafif düzeyde pozitif yönde bir korelasyon bulundu (r=0.262, p=0.009) ve benzer şekilde aile gelir düzeyi ile stanford testi sonuçları arasında hafif düzeyde pozitif yönde bir korelasyon bulundu (r=0.289, p=0.034).

4.2.3. Gen Gruplarında Genel İstatistikler

Hastaların Apo E genotipleri tablo 19' da görülmektedir.

Apo E3/E3 taranan toplumda saptanan en yaygın genotip olarak saptandı. Bu gen gruplarında psikometrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması planlandı ancak hasta gruplarındaki belirgin sayısal farklılık nedeniyle sadece bazı gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Tablo 19. Apo E Gen Polimorfizmi

Gen	**Sayı**	**Yüzde**
E3/E3	148	78,7
E3/E4	24	12,8
E2/E3	11	5,9
E2/E4	2	1,1
E2/E2	3	1,6
Toplam	188	100,0

Karşılaştırma yapılması mümkün gen grupları;

Bayley için: Bay zin için: E3/E3 ve E3/E4

Bay mot için: E3/E3 ve E3/E4

Stanford için: E3/E3 ve E3/E4 ve E2/E3

WISC R için: pzb, tzb ve szb için E3/E3 ve E2/E3 olarak belirlendi.

Hastaların %80,3'ü homozigot, %19,7'si heterozigottu. Genotipe göre sınıflandığında hastaların genel psikometrik değerlendirme sonuçları tablo 20'de gösterilmektedir.

Tablo 20. Genotipe Göre Psikometrik Değerlendirme Genel Sonuçları

		Genel Sonuçlar			**Toplam**		
		hafif zeka geriliği	**sınırda zeka geriliği**	**donuk normal**	**normal**	**parlak normal**	
homozigot	sayı	7	12	4	72	56	151
	yüzde	4,6%	7,9%	2,6%	47,7%	37,1%	100,0%
heterozigot	sayı	0	0	1	27	9	37
	yüzde	,0%	,0%	2,7%	73,0%	24,3%	100,0%
toplam	sayı	7	12	5	99	65	188
	yüzde	3,7%	6,4%	2,7%	52,7%	34,6%	100,0%

* sayılar gen grupları içinde yüzdelenmiştir.

Tablo 21. Genotipe Göre Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

Genotip		**bayzin**	**baymot**	**stanford**	**szb**	**pzb**	**tzb**
homozigot	N	44	44	77	30	30	29
	Ort	92,68	92,84	98,96	92,33	95,20	92,59
	SS	15,288	16,680	11,463	12,796	11,595	13,187
	Ortanca	92,50	91,00	101,00	94,00	95,00	94,00
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118
heterozigot	N	11	11	21	5	5	5
	Ort.	96,91	98,64	97,19	99,80	103,40	101,80
	SS	8,432	9,657	7,146	6,943	8,081	7,855
	Ortanca	97,00	99,00	97,00	98,00	101,00	100,00
	Min.	83	85	80	90	93	91
	Maks.	112	117	114	107	113	110
Toplam	N	55	55	98	35	35	34
	Ort.	93,53	94,00	98,58	93,40	96,37	93,94
	SS	14,219	15,630	10,678	12,344	11,438	12,884
	Ortanca	94,00	92,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118

Tablo 22. Genotipe Göre Psikometrik Değerlendirme Sonuçları

	bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
Mann-Whitney U	183,500	176,000	671,500	43,500	43,000	39,000
Wilcoxon W	1173,500	1166,000	902,500	508,500	508,000	474,000
Z	-1,237	-1,394	-1,188	-1,491	-1,512	-1,633
Asymp. Sig. (2-tailed)	,216	,163	,235	,136	,131	,103
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]				,141 (a)	,141 (a)	,110 (a)

a Mann-Whitney U test

Homozigot hastalarla heterozigot hastalar arasında nörobilişsel işlevler açısından anlamlı fark saptanmadı (tablo 21-22).

Genotipe göre özgül sorunların dağılımı tablo 23'te görülmektedir.

Tablo 23. Genotipe Göre Özgül Sorunlar

		Gen				Toplam
		E3/E3	E3/E4	E2/E3	E2/E2	
konuşma bozukluğu	sayı	13	2	0	1	16
	%	81,3%	12,5%	,0%	6,3%	100,0%
hiperaktivite	sayı	4	0	1	0	5
	%	80,0%	,0%	20,0%	,0%	100,0%
tuvalet eğitiminde gecikme	sayı	2	2	0	0	4
	%	50,0%	50,0%	,0%	,0%	100,0%
öğrenme güçlüğü	sayı	12	0	0	0	12
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
motor bozukluk	sayı	3	1	0	0	4
	%	75,0%	25,0%	,0%	,0%	100,0%
toplam	sayı	34	5	1	1	41
	%	82,9%	12,2%	2,4%	2,4%	100,0%

*sayılar psikiyatrik bozukluk grubunun içinde yüzdelenmiştir.

Tablo 24. Gen Gruplarında Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

		N	Ort.	SS	Min.	Maks.
bayzin	E3/E3	43	92,60	15,460	50	120
	E3/E4	9	95,11	7,913	83	112
	E2/E3	2	105,00	7,071	100	110
	E2/E4	0	.	.	.	.
	E2/E2	1	96,00	.	96	96
	Toplam	55	93,53	14,219	50	120
baymot	E3/E3	43	92,81	16,877	50	127
	E3/E4	9	96,67	9,354	85	117
	E2/E3	2	107,50	6,364	103	112
	E2/E4	0	.	.	.	.
	E2/E2	1	94,00	.	94	94
	Toplam	55	94,00	15,630	50	127
stanford	E3/E3	76	99,36	11,001	63	119
	E3/E4	13	96,31	8,107	80	114
	E2/E3	6	96,33	3,327	90	99
	E2/E4	2	105,50	4,950	102	109
	E2/E2	1	69,00	.	69	69
	Toplam	98	98,58	10,678	63	119
szb	E3/E3	29	92,59	12,946	67	117
	E3/E4	2	102,00	5,657	98	106
	E2/E3	3	98,33	8,505	90	107
	E2/E4	0	.	.	.	.
	E2/E2	1	85,00	.	85	85
	Toplam	35	93,40	12,344	67	117
pzb	E3/E3	29	95,45	11,719	69	117
	E3/E4	2	107,00	8,485	101	113
	E2/E3	3	101,00	8,544	93	110
	E2/E4	0	.	.	.	.
	E2/E2	1	88,00	.	88	88
	Toplam	35	96,37	11,438	69	117
tzb	E3/E3	28	92,86	13,346	66	118
	E3/E4	2	105,00	7,071	100	110
	E2/E3	3	99,67	9,018	91	109
	E2/E4	0	.	.	.	.
	E2/E2	1	85,00	.	85	85
	Toplam	34	93,94	12,884	66	118

Hastaların genotiplerine göre psikometrik değerlendirme sonuçları tablo 24'te görüldüğü gibidir. Yapılan karşılaştırmada Bayley, Stanford ve WISC R sonuçları açısından gen grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 25, 26, 27).

Tablo 25. Gen Gruplarına Göre Bayley Sonuçları

	bayzin	**baymot**
Mann-Whitney U	162,000	157,000
Wilcoxon W	1108,000	1103,000
Z	-,766	-,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,444	,375
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]	,460 (a)	,390 (a)

a Mann-Whitney U test

Tablo 26. Gen Gruplarına Göre Stanford Sonuçları

	stanford
Chi-Square	2,691
Df	2
Asymp. Sig.	,260

Kruskal Wallis test

Tablo 27. Gen Gruplarına Göre WISC-R Sonuçları

	szb	**pzb**	**tzb**
Mann-Whitney U	32,000	33,000	29,500
Wilcoxon W	467,000	468,000	435,500
Z	-,747	-,681	-,838
Asymp. Sig. (2-tailed)	,455	,496	,402
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]	,497 (a)	,538 (a)	,422 (a)

a Mann-Whitney U test

Tablo 28. Genotip Ve Sözel- Motor Puanların Tanımlayıcıları

Gen			szb	pzb	bayzin	baymot
E3/E3	N	Valid	29	29	43	43
		Missing	119	119	105	105
	Ort.		92,59	95,45	92,60	92,81
	Ortanca		95,00	95,00	92,00	91,00
	SS		12,946	11,719	15,460	16,877
	Min.		67	69	50	50
	Maks.		117	117	120	127
E3/E4	N	Valid	2	2	9	9
		Missing	22	22	15	15
	Ort.		102,00	107,00	95,11	96,67
	Ortanca		102,00	107,00	95,00	96,60
	SS		5,657	8,485	7,913	9,354
	Min.		98	101	83	85
	Maks.		106	113	112	117
E2/E3	N	Valid	3	3	2	2
		Missing	8	8	9	9
	Ort.		98,33	101,00	105,00	107,50
	Ortanca		98,00	100,00	105,00	107,50
	SS		8,505	8,544	7,071	6,364
	Min.		90	93	100	103
	Maks.		107	110	110	112
E2/E4	N	Valid	0	0	0	0
		Missing	2	2	2	2
E2/E2	N	Valid	1	1	1	1
		Missing	2	2	2	2
	Ort.		85,00	88,00	96,00	94,00
	Ortanca		85,00	88,00	96,00	94,00
	Min.		85	88	96	94
	Maks.		85	88	96	94

Tablo 29. Genotipe Göre Sözel ve Motor Beceri Değişkenlik Gösteriyor Mu?

gen		pzb - szb	Baymot- bayzin
E3/E3	Z	-2,893 (a)	-,624 (a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,004	,532
E3/E4	Z	-1,342 (a)	-1,807 (a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,180	,071
E2/E3	Z	-1,633 (a)	-1,342 (a)
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,102	,180

Wilcoxon test

Genotipe bakıldığında WISC-R testi yapılan grupta E3/E3 alleli taşıyan çocukların performans (motor) beceri puanı, sözel beceri puanına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Daha küçük çocuklarda bunun karşılığı sayılabilen baymot puanı ile bayzin puanı arasında ise genotipe göre anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 28-29).

4.2.4. Konjenital Kalp Hastalıkları Genel İstatistikleri

Hastaların konjenital kalp hastalıkları öncelikle oksijenizasyon durumuna göre iki gruba ayrıldı. Buna göre hastaların %91'i asiyanotik, %9' u siyanotik konjenital kalp hastalığına sahipti (tablo 30). Bu sınıflamaya göre hastaların psikometrik değerlendirme genel sonuçları tablo 31' de görülmektedir.

Tablo 30. Konjenital Kalp Hastalığı Oksijenizasyon Durumu

	Sayı	Yüzde
Siyanotik	17	9,0
Asiyanotik	171	91,0
Toplam	188	100,0

Tablo 31. Oksijenizasyon Durumuna Göre Psikometrik Değerlendirme Genel Sonuçları

		Genel sonuç					Toplam
		hafif zeka geriligi	**sinirda zeka geriligi**	**donuk normal**	**normal**	**parlak normal**	**hafif zeka geriligi**
siyanotik	sayı	0	3	1	10	3	17
	%	,0%	17,6%	5,9%	58,8%	17,6%	100,0%
asiyanotik	sayı	7	9	4	89	62	171
	%	4,1%	5,3%	2,3%	52,0%	36,3%	100,0%
toplam	sayı	7	12	5	99	65	188
	%	3,7%	6,4%	2,7%	52,7%	34,6%	100,0%

Tablo 32. Kalp Hastalığı Gruplarında Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

		Kalp hastalığı		
		siyanotik	**asiyanotik**	**Toplam**
bayzin	N	6	49	55
	Ort.	90,17	93,94	93,53
	SS	6,494	14,882	14,219
baymot	N	6	49	55
	Ort.	85,50	95,04	94,00
	SS	7,530	16,087	15,630
stanford	N	5	93	98
	Ort.	101,20	98,44	98,58
	SS	3,564	10,921	10,678
szb	N	6	29	35
	Ort.	89,83	94,14	93,40
	SS	9,600	12,856	12,344
pzb	N	6	29	35
	Ort.	91,17	97,45	96,37
	SS	10,323	11,525	11,438
tzb	N	6	28	34
	Ort.	89,33	94,93	93,94
	SS	11,112	13,202	12,884

Tablo 33. Oksijenizasyon Durumuna Göre Psikometrik Değerlendirme Sonuçları

	bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
Mann-Whitney U	114,500	71,000	188,500	62,500	57,500	59,500
Wilcoxon W	135,500	92,000	4559,500	83,500	78,500	80,500
Z	-,882	-2,060	-,711	-1,077	-1,294	-1,109
Asymp. Sig. (2-tailed)	,378	,039	,477	,282	,196	,267
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]	,390 (a)	,039 (a)		,292 (a)	,202 (a)	,276 (a)

a Mann-Whitney U test

Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocukların baymot sonuçları asiyanotik kalp hastalığı olan grubun sonuçlarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (tablo 32-33).

Hastaların oksijenizasyon durumuna göre özgül psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı tablo 34' de gösterilmektedir.

Tablo 34. Hastaların Oksijenizasyon Durumuna Göre Psikiyatrik Bozukluklar

Psikiyatrik bozukluk		Kalp hastalığı		
		siyanotik	asiyanotik	toplam
Konuşma bozukluğu	sayı	0	16	16
	yüzde	,0	100	100
Hiperaktivite	sayı	0	5	5
	yüzde	0	,0	,0
Tuvalet eğitimi	sayı	0	4	4
	yüzde	,0	100	100
Öğrenme güçlüğü	sayı	2	10	12
	yüzde	16,7	83,3	100
Motor bozukluk	sayı	1	3	4
	yüzde	25,0	75,0	100
Toplam	sayı	3	38	41
	yüzde	7,3	92,7	100

***** sayılar özgül bozukluk grubu içinde yüzdelenmiştir**.**

Hastaların oksijenizasyon durumuna göre gen dağılımı tablo 35'de gösterildiği gibiydi.

Tablo 35. Oksijenizasyon Durumuna Göre Gen Dağılımı

		Gen					Toplam
		E3/E3	**E3/E4**	**E2/E3**	**E2/E4**	**E2/E2**	**E3/E3**
siyanotik	sayı	13	3	0	0	1	17
	%	76,5%	17,6%	,0%	,0%	5,9%	100,0%
asiyanotik	sayı	135	21	11	2	2	171
	%	78,9%	12,3%	6,4%	1,2%	1,2%	100,0%
toplam	sayı	148	24	11	2	3	188
	%	78,7%	12,8%	5,9%	1,1%	1,6%	100,0%

***** sayılar kalp hastalığı grubu içinde yüzdelenmiştir.

Tablo 36. Hasta Grubunda Konjenital Kalp Hastalıkları Dağılımı

Konjenital kalp hastalığı	Sayı	Yüzde
Sekundum ASD	125	66,5
VSD	35	18,6
PDA	31	16,5
AVKD	3	1,6
BDT	4	2,1
Fallot Tetralojisi	4	2,1
Aort koarktasyonu	7	3,7
Trunkus arteriosus	1	0,5
Pulmoner atrezi	3	1,6
Opere ASD	4	2,1
Opere VSD	4	2,1
Opere PDA	1	0,5
Opere AVKD	1	0,5
Opere BDT	1	0,5
Opere Fallot Tetralojisi	4	2,1
Opere PPVD	1	0,5
Opere Aort Koarktasyonu	4	2,1
Opere Tek Atrium	1	0,5

* Bir hastada birden fazla tanı olabildiği için 'n' katlanmıştır.

Hastaların konjenital kalp hastalıklarının detaylı sınıflandırması tablo 36'da görülmektedir. Hastaların 20 tanesi mevcut kalp hastalığı nedeniyle opere edilmişti (%10,6).

4.2.4.1. Sekundum Atriyal Septal Defekt (Sek ASD)

Sekundum ASD olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının sekundum ASD olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (tablo 37, 38).

Tablo 37. Sekundum ASD Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

SEKASD		**bayzin**	**baymot**	**stanford**	**szb**	**pzb**	**tzb**
VAR	N	36	36	66	23	23	23
	Ort.	94,75	95,64	99,05	94,48	97,61	95,78
	SS	12,164	13,282	10,543	12,887	11,563	13,235
	Ortanca	94,00	94,00	99,00	97,00	99,00	98,00
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118
YOK	N	19	19	32	12	12	11
	Ort.	91,21	90,89	97,63	91,33	94,00	90,09
	SS	17,612	19,347	11,059	11,476	11,298	11,760
	Ortanca	95,00	90,00	98,00	92,00	94,50	91,00
	Min.	50	50	69	69	72	69
	Maks.	120	127	119	107	113	110
Toplam	N	55	55	98	35	35	34
	Ort.	93,53	94,00	98,58	93,40	96,37	93,94
	SS	14,219	15,630	10,678	12,344	11,438	12,884
	Ortanca	94,00	92,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118

Tablo 38. Sekundum ASD İçin Psikometrik Testlerin Sonuçları

	bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
Mann-Whitney U	309,000	274,500	1005,000	112,000	108,000	84,000
Wilcoxon W	499,000	464,500	1533,000	190,000	186,000	150,000
Z	-,587	-1,199	-,387	-,907	-1,045	-1,568
Asymp. Sig. (2-tailed)	,557	,230	,699	,364	,296	,117
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]				,381 (a)	,310 (a)	,123 (a)

a Mann-Whitney U test

4.2.4.2. Ventriküler Septal Defekt (VSD)

VSD olan hastaların yapılan psikometrik değerlendirme sonuçları VSD olmayan hastalara göre daha kötü bulundu. Gruplar arasında saptanan farklardan WISC R- Toplam Zeka Bölümü puanı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu, bunu dışında saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 39, 40).

Tablo 39. VSD Ve Psikometrik Ölçümlerin Tanımlayıcıları

VSD		bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
VAR	N	8	8	22	5	5	5
	Ort.	92,25	93,50	97,91	87,00	89,60	86,60
	SS	19,017	20,227	10,941	7,874	9,864	9,839
	Ortanca	95,00	95,00	100,00	90,00	94,00	91,00
	Min.	50	50	69	73	72	69
	Maks.	112	117	112	92	95	91
YOK	N	47	47	76	30	30	29
	Ort.	93,74	94,09	98,78	94,47	97,50	95,21
	SS	13,490	14,982	10,667	12,722	11,434	13,059
	Ortanca	94,00	92,00	99,00	97,00	99,00	98,00
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118
Toplam	N	55	55	98	35	35	34
	Ort.	93,53	94,00	98,58	93,40	96,37	93,94
	SS	14,219	15,630	10,678	12,344	11,438	12,884
	Ortanca	94,00	92,00	99,00	96,00	95,00	94,50
	Min.	50	50	63	67	69	66
	Maks.	120	127	119	117	117	118

Tablo 40. VSD İçin Psikometrik Testlerin Sonuçları

	bayzin	baymot	stanford	szb	pzb	tzb
Mann-Whitney U	176,000	173,500	832,500	34,000	40,000	31,000
Wilcoxon W	1304,000	1301,500	1085,500	49,000	55,000	46,000
Z	-,288	-,348	-,030	-1,940	-1,653	-2,023
Asymp. Sig. (2-tailed)	,773	,728	,976	,052	,098	,043
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]	,788 (a)	,734 (a)		,054 (a)	,105 (a)	,044 (a)

a Mann-Whitney U test

4.2.4.3. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

PDA olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının PDA olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.4. Atriyoventriküler Septal Defekt (AVKD)

AVKD olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının AVKD olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.5. Büyük Damar Transpozisyonu (BDT)

BDT olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının BDT olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.6. Fallot Tetralojisi

Fallot tetralojisi olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının Fallot tetralojisi olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu; gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.7. Pulmoner Atrezi (PA)

Pulmoner arezi olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının pulmoner atrezi olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu; gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.8. Aort Koarktasyonu

Aort koarktasyonu olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının aort koarktasyonu olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu; gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.9. Trunkus Atreriosus (TA)

Trunkus arteriosus olan hastaların yaşa göre yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarının tunkus arteriosus olmayan hastalarla karşılastırılması sonucu; gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.2.4.10. Opere Konjenital Kalp Hastalıkları

Hasta grubuna dahil olan opere ASD, opere VSD, opere PDA, opere aort koarktasyonu, opere PPVDA, opere fallot tetralojisi, opere BDT, opere tek atrium, opere AVKD olan hastaların her bir grup için opere olmayan hastalarla karşılaştırılması sonucu opere olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım koşullarının düzeltilmesi, cerrahi tekniklerin gelişmesi, perioperatif ve postoperatif hasta bakımının iyileştirilmesi sonucunda son birkaç dekat içinde konjenital kalp hastalıklarına bağlı bebek ölümlerinin giderek azaldığı gözlenmektedir (35). Bu durumun sonucu olarak, bu bebeklerin ileri yaşlara ulaşmasında artış sağlanmaktadır (35). Bu bebeklerin uzun dönem izlemi; hastalığa ve takibine özgü ikincil beyin hasarı ve buna bağlı ortaya çıkabilecek nörogelişimsel gecikmenin tanı ve tedavisinin sağlanmasını içermektedir. (12). Her ne kadar birçok çalışma, bu gecikmenin perioperatif bakım koşullarına ve cerrahi sürece bağlı olduğunu ileri sürse de, preoperatif beyin hasarı ve nörogelişimsel gecikme nörogörüntüleme yöntemleri tarafından da desteklenmektedir (36, 37). Kısa dönem mortalite ve morbiditenin azalmasının yanında diğer yeni hedef, beyin hasarını ve nörogelişimsel gecikmeyi önceden tanımlamak, bunların tipini belirlemek ve bunları en aza indirmektir (35).

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda merkezi sinir sisteminde, bu hastalığa eşlik eden ve rastlantısal olarak gözlenen korpus kallosum agenezisi / disgenezisi, holoprosensefali, mikrosefali, lizensefali, dandy walker malformasyonu ve immatür kortikal manto gibi anomaliler dışında; hastalıkla beraber intrauterin dönemde gelişen serebral atrofi, bazal gangliada ekodansiteler / kalsifikasyonlar, genişlemiş ventriküller ve iskemik değişiklikler olduğundan bahsedilmektedir (38, 39, 40, 41). Mahle ve arkadaşlarının 24 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada, konjenital kalp hastalarının %25'inde beyin MR ile gösterilen iskemik hasar, periventriküler lökomalazi, infarkt alanları tespit edilmiştir (42). Bu hasta grubunun %50'sinde MR spektroskopide iskemiyi şiddetle destekleyen bir bulgu olan intrakraniyal alanda laktat artışı olduğu gözlenmiştir (42).

Limperopoulos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalşımada; kompleks konjenital kalp hastalığı olan 56 yenidoğan ve 70 süt çocuğunda (1 ay-2 yaş), hastaların nörogelişimsel anormallikleri kraniyal MR ve EEG ile değerlendirilerek araştırılmış, yenidoğanların %50'sinde ve süt çocuklarının %38'inde nörodavranışsal anormalliklerin geliştiği ve bu anormalliklerin; letarji, ajitasyon, huzursuzluk, motor asimetri ve beslenme sorunları olduğu belirtilmiştir. Bahsedilen tüm bu anormalliklerin siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlarda daha sık olduğu öne sürülmüştür (35, 43). Wright ve Nolan'ın BDT ve Fallot tetralojisi olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada; bu çocuklarda, asiyanotik çocuklara göre, daha yüksek oranda motor koordinasyon bozukluğu ve görsel-uzaysal zorlukların geliştiğinden bahsedilmiştir (44). Bizim çalışmamızda 188 konjenital kalp hastalığı olan çocuktan %91'i asiyanotik, %9' u siyanotik kalp hastalığına sahipti. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocukların baymot puanları (motor performansları) asiyanotik hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bulgu literatür incelendiğinde; Limperopoluos ve Nolan'ın yaptığı daha önceki çalışmalarla uyumludur ve KKH olan, özellikle siyanotik hastalarda nöromotor gelişimin olumsuz etkilendiğini desteklemektedir. Bu bulgu hastaların yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Siyonotik çocukların hastanede uzun süreli tedavileri bilişsel ve duygusal gelişimleri kadar motor gelişimlerini de etkilemektedir. Bu nedenle 0-2 yaş döneminde gelişim tarama testlerinde risk grubu oluşturan ya da gelişimsel gecikme geriliği olan çocukların erken müdahale programlarına alınması, fizik tedavi, duyu bütünlüğü gibi tedavi sistematikleriyle desteklenmesi olası sorunları azaltabilir. Motor koordinasyon bozukluğu ve ince hareket becerinlerde yavaşlık; öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği bozukluğuna sık eşlik eden patolojilerdir. Bu nedenle destekleyici tedavi gelecekteki olası sorunları azaltabilir.

KKH olan çocuklarda, merkezi sinir sisteminde etkilenme intrauterin dönemde başlamaktadır. Bu hastaların serebral kan akımlarında azalma ultrasonografik çalışmalarla gösterilmektedir. Bu durum literatürde, yenidoğan döneminde serebral iskemi ve buna ikincil olarak beyaz cever hasarı ve periventriküler lökomalazi ile ilişkilendirilmiştir (45). Siyanotik KKH olan olgularda bunlara ek olarak daha da artmış hipoksi, asidoz ve hipotansiyon olasılığı mevcuttur. Tüm bu bilgilerle birlikte bizim çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki; özellikle siyanotik KKH olan çocuklar nöromotor gelişme geriliği ve nöropsikiyatrik sorunlarla karşı karşıyadırlar. Bu nedenle bize göre; bu çocuklar belirli aralıklarla kardiyolojik kontrollerle değerlendirildikleri gibi, aynı düzen ve disiplinle nörolojik ve psikiyatrik açıdan da takibe alınmali ve nörolojik etkilenmenin en aza indirilmesi açısından geç olmadan uygun destek sağlanmalıdır. Hastalar kardiyolojinin takibinden çıksa bile okul öncesi döneme kadar izlenmeli; okul olgunluğu, bilişsel yeterlilik, hastanede uzun süreli kalma ve sonraki idame tedavilerin etkisi açısından da değerlendirilmelidir. Okulla birlikte fiziksel fonksiyonlar, bilişsel yeterlilik alanlarında zorlukları olan çocukların özel eğitim, destekleyici danışmanlık hizmetleriyle akademik açıdan desteklenmesi hastanın yaşam kalitesini artırabilir.

Miatton ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada ve Wernovsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocukların yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük IQ'ya sahip oldukları gösterilmiştir. Bu hastaların kaba ve ince motor becerilerinde gerilik olduğu; dikkat ve konsantrasyon sorunları yaşadıkları ve okul problemleri olduğu belirtilmiştir. Opere olmuş çocuklarda postoperatif uzun dönemde yapılmış bu çalışmalarda; bahsedilen sorunların gelişimi, cerrahi ve postoperatif sürece de bağlanmakla beraber hastanın primer kardiyak hastalığının bu süreci desteklediğinin yadsınamaz bir gerçek olduğundan da bahsedilmektedir (46, 47, 48). Majnemer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; Limperopoulos'un yenidoğan ve süt

çocuğu döneminde izlediği siyanotik hastaları prospektif olarak takip etmiş ve bu hastaların okul çağında kaba ve ince motor becerilerinde gerileme insidansının yüksek olduğunu göstermiştir (49). Almanya'da yapılan başka bir geniş prospektif çalışmada; Hovels Gurich ve arkadaşları, opere BDT olan 60 siyanotik hastayı yaklaşık 10 yaşında, okul çağı dönemde değerlendirmiş ve toplam IQ skorlarının, genel popülasyonla benzer olduğunu savunmuştur. Ancak bu hastalarda > %20 oranında ince ve kaba motor işlev bozukluğu; yaklaşık %20'sinde algı ve ifade dilinde azalma ve %40 oranında ise konuşma bozukluğu olduğu gösterilmiştir. (50, 51, 52)**.** Bizim çalışmamızda da, verdiğimiz bu literatür örneklerini destekler şekilde konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda %21 oranında çeşitli nöropsikiyatrik ve nörogelişimsel sorunlar olduğu gözlendi. Bunların en başında %8'lik oranıyla konuşma bozukluğu gelmekteydi. Hasta grubumuzda konuşma bozukluğu dışında sık görülen sorunlar dikkat eksikliği ve/ veya hiperaktivite (%3,1), özgül öğrenme güçlüğü (%3,1) ve motor becerilerde bozukluk (%2,2) olmuştur. Çalışmamızda, siyanotik hastaların %17'sinde nöro-psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. Bu hastaların %11'inde öğrenme güçlüğü ve %6'sında kaba hareketlerde gerilik mevcuttu. Nöro-psikiyatrik bozukluğu olan siyanotik hastaların %66'sında sınırda zeka geriliği mevcuttu. Bu bulgular genel literatürle uyumlu olup, KKH olan çocukların, nöro-psikiyatrik bozukluklar açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Bu bozuklukların çoğunluğu çalışmamızda literatürden farklı olarak asiyanotik hastalarda görülmüş olup, bunun nedeni hasta grubumuzda asiyanotik hastaların siyanotiklere göre sayıca belirgin olarak fazla olmasıdır. Ayrıca asiyanotik grubun içinde de gelişimsel gecikmesi olan gruplar olabilir. Bu açıdan gelişimsel izlem ve nöropsikolojik değerlendirme önemlidir. Biz sınır zeka geriliği olan çocukları özel eğitime yönlendirdik. Anne-çocuk eğitimi programına aldık. Böylece akademik becerilerini artırmayı ve ilköğretime daha hazır gitmelerini hedefledik.

Konjenital kalp hastalığının tipinden başka, hasta populasyonumuzda, nörobilişsel işlevlere etkisi olabilecek bir diğer faktör, hastaların sosyodemografik özellikleriydi. Konuyla ilgili mevcut literatür incelendiğinde, sosyodemografik özelliklerin hastaların nörogelişim süreçlerine anlamlı etkileri olduğu görülmektedir. Forbes ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 9 aylıkken kardiyak cerrahi geçiren konjenital kalp hastası 243 çocuğun 5 yaşındaki IQ'ları ve nörogelişimsel durumları araştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre yüksek sosyoekonomik düzey ve yüksek anne- baba IQ'su hastaların test sonuçlarıyla pozitif ilişkili saptanmıştır (53). Wernovsky ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, Fontan cerrahisi geçiren 133 çocuğun cerrahi sonrası nörogelişimsel takibinde yüksek sosyoekonomik düzey olumlu sonuçlarla ilşkilendirilmiştir (46). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gelir düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarının psikometrik test sonuçları diğer çocuklara göre daha iyi bulunmuştur. Çalışmada, ebeveyn IQ'su bakılmamış ancak anne ve babanın eğitim durumu iyi olan çocuklarda psikometrik değerlendirme sonuçlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, sosyoekonomik düzey ve anne babanın eğitim düzeyi arttıkça, sosyal çevrede çocuğun nörolojik gelişimini olumlu yönde etkileyecek uyaranların artmasının, KKH olan çocukların nörobilişsel işlevlerini geliştirdiğini düşündürmektedir. Bunlara ek olarak, bizim çalışmamızda; hasta grubunda, VSD olan çocuklar, olmayanlara göre WISC-R toplam zeka bölümünden daha düşük puan aldı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. VSD hastalarının annelerinin %33'ü ilkokul, %28'i ortaokul mezunuydu ve herhangi bir işte çalışmıyordu. VSD olan hastalar için anne eğitim düzeyi göz ardı edilerek yapılan karşılaştırmada, VSD hastaları ile diğer hastalar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Sadece VSD olan hastalarda psikometrik değerlendirme sonuçlarının diğer hastalardan düşük puanlar olmasının, düşük anne eğitim düzeyi ve buna bağlı olarak hastaların sosyal çevrelerindeki uyaranların eksikliğine bağlı

olduğu düşünüldü. Bu sonuç literatürde ilk defa bizim çalışmamızda belirtilmiştir. VSD dışında kalp hastalığı olan çocuklar için yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarında hastalığa sahip olan ve olmayan çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bizim çalışmamızda öncelikli amaçlarmızdan bir diğeri ise hasta populasyonumuzda Apo E genotipinin nörobilişsel işlevlere etkisini bulmaktı. Çünkü Apo E geni daha önce de bahsettiğimiz gibi nöronal hasar sonrası iyileşmede oldukça önemli rol oynamakta ve konjenital kalp hastalığı gibi nöronlar üzerine olumsuz etkinin olduğu bir hastalık durumunda Apo E'nin bu rolü daha da önem kazanmaktadır. Nitekim; yapılan birçok çalışmada opere olmuş KKH olan çocuklarda nörobilişsel sonuçlar için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri tespit edilmeye çalışılmış ve değiştirilemez faktörlerin; genetik yatkınlık, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve intrauterin merkezi sinir sistemi gelişimi olduğu belirtilmiştir. Genetik yatkınlıkla ilgili en çok sorumlu tutulan gen ise Apo E geni olmuştur (13, 45).

Fuller ve arkadaşlarının 359 konjenital kalp hastasında yaptığı bir çalışmada, Apo E2 alleli taşımanın bu çocukların nörolojik gelişimlerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (54). Benzer şekilde Gaynor ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, opere konjenital kalp hastalığı olan 247 süt çocuğuna 1 yaşına ulaştığında yapılan psikometrik değerlendirmede, kötü sonuç alanların hasta bazlı nedenleri olarak; düşük doğum ağırlığı, genetik sendrom varlığı ve Apo E2 alleli taşınması saptanmıştır. Ayrıca, Apo E4 alleli taşımanın etkisi olmadığı gösterilmiştir (45). Aynı ekibin yaptığı bir başka çalışmada, kardiyak cerrahi geçirmiş 381 hastaya dördüncü ve beşinci yaşlarında dikkat, algı, davranış ve sosyal becerilerini ölçmek amacıyla değerlendirmeler yapılmış ve bunların sonucunda Apo E'nin duygusal aşırı tepkiler, hiperaktivite, dürtüsellik, somatik yakınmalar, uyku problemleri, anksiyete sorunları, konsantrasyon bozukluğu, sosyal geri

çekilme, agresif davranışlar gibi birçok davranış bozukluğunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Apo E2 taşıyanlarda bahsedilen bu davranış bozukluklarının görülme olasılığı, Apo E3 ve Apo E4 taşıyanlara göre daha fazla bulunmuştur (55). Zeltser ve arkadaşları, opere Fallot tetralojisi hastalarını değerlendirdikleri bir çalışmada, opere olmuş 60 çocuğun yaklaşık tamamının 6 ay sonraki nörobilişsel değerlendirmelerinin (psikomotor gelişim indeksi, mental gelişim indeksi) normal populasyonla aynı olduğunu göstermiş; farklı olanların nedeni olarak ise hastalarda genetik sendrom varlığını ve Apo E2 allelinin taşınmasını göstermişlerdir (56**).** Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların %8.6'sı E2, %97.4'ü E3, %13,9'u E4 alleli taşımaktaydı. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda KKH olan hastalarda, nörolojik gelişimleri olumsuz etkilediği bilinen Apo E2 alleli taşıyan hastaların psikometrik test sonuçları, Apo E3 ve E4 taşıyanlardan farklı bulunmamıştır. Nörolojik gelişimi olumlu yönde etkileyen Apo E4 geni taşıyan hastaların test sonuçları da diğer allelleri taşıyanlardan farklı bulunmamıştır. Çalışmada; siyanotik hastaların %5'i E2, %17'si E4, %93'ü E3 genotipindeydi. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde de Apo E genotipinin psikometrik değerlendirme sonuçlarına anlamlı etkisi gösterilemedi. Çalışmada saptanan allel dağılımı genel populasyonla uyumlu olmasına rağmen, KKH olan çocuklarda, farklı Apo E alleli taşımanın nörolojik gelişime etki etmemesi, genel literatürden farklı olarak ilk kez tarafımızdan belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların WISC-R yapılan grubunda E3/E3 alleli taşıyan hastaların sözel puanları performans puanlarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu önemli bir bulgudur. Zeka testinin doğası gereği sözel zeka bölümü altında yer alan alttestler sol hemisfer fonksiyonlarını, performans zeka bölümünde yer alan alttestler ise sağ hemisfer fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Sözel zeka bölümü'nün düşük olması öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve konuşma bozukluğu gibi psikopatolojilerle yüksek

korelasyon göstermektedir. Yöntem bölümünde wısc-r testi tanıtılırken alttestlerin ölçtüğü özellikleri ayrıntılı olarak anlattık. Sözel alttestlerin okulda edinilen genel kültür dağarcığı, temel aritmetik bilgisi, kelime dağarcığı, kısa süreli bellek kapasitesi ve sosyal yargılama becerilerini ölçtüğünü biliyoruz. Buna göre E3/E3 alleli taşıyan hastaların konuşma bozukluğu, öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği bozukluğu açısından ayrıntılı değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Nitekim grubumuzda bu psikopatolojilerin oranı yüksektir. E3/e3 alleli taşıyan hastaların %8'inde konuşma bozukluğu, %8'inde öğrenme güçlüğü, %2,3'ünde dikkat eksikliği ve %2,1'inde motor becerilerde gerilik izlenmiştir.

Benzer değerlendirme Bayley bebekler için gelişim ölçeği-II uygulanan grupta sağlanamamıştır. Bu durum. Bayley puan ortalama aralıklarının geniş olmasıyla ilgili olabileceği gibi, hastaların yaş grubundan da kaynaklanabilir. Bilişsel süreçlere dair ayrıntılı değerlendirmenin yapılabilmesi, prefrontal olgunlaşma ve psikopatolojilerin belirtilerinin kendini gösterebilmesi açısından okul dönemi önemlidir. Gelişim testleri normal olsa bile bu gruptaki çocukların okul olgunluğu açısından değerlendirilmesi akademik performans ve yaşam kalitesi içn önemli olabilir. Tedavi protokollarinde buna yer verilmesi önerilebilir.

Bunun dışında E3/E3 taşıyan hastaların E3/E4 ve E2/E3 taşıyan hastalarla karşılaştırılması sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni, yukarıda da bahsedildiği gibi az sayıda bireyle temsil edilen gen gruplarının istatistiksel değerlendirmesinin sağlıklı olarak yapılamamasi olabilir. Bu nedenle tüm gen gruplarından daha fazla sayıda hastayla yapılacak bir çalışma ile bu açıdan daha sağlıklı yorumlar yapilabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim hasta grubumuzda Apo E genotipinin nörogelişimsel sürece etkisi gösterilemediğinden konuşma bozukluğu ve diğer nöropsikiyatrik sorunların mevcut konjenital kalp hastalığına bağlı gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamız

hastaların %8'inde konuşma bozukluğu, %3,1'inde dikkat eksikliği ve/ veya hiperaktivite, %3,1'inde özgül öğrenme güçlüğü ve %2,2'sinde motor becerilerde bozukluk görülmüştür. Yapılan literatür incelemesinde merkezi sinir sistemini direkt etkilemesi beklenmeyen astım, diyabet, kronik ishal, malnutrisyon ve immun yetmezlik gibi başka kronik hastalıklara konuşma bozukluğunun eşlik etmediği gözlenmiştir. Bu durum KKH olan çocuklarda özellikle konuşmanın etkilenmesi olasılığını düşündürmüş olup bu düşüncenin daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.bu bulgunun literatüre önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin, sosyo-ekonomik durumun ve anne eğitiminin konuşma bozukluğu gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda düşük sosyo-ekonomik düzey ve anne eğitiminin düşüklüğü gibi yüksek çevresel risk faktörlerinin olması konuşma ile ilgili bozuklukların belirginleşmesini sağlamış olabilir. Bu bizim çalışmamızın üstün yanıdır. Bizim çalışmamızdaki çocuklar işitme ve konuşma bozukluğu merkezinde takibe alındı. Artikülasyon bozukluğu olanlar da ileride öğrenme güçlüğü için risk oluşturduklarından bu açıdan da yakından izlenecektir. Bu açıdan uzun süreli izlem önemlidir.

Bu bulgular ışığında KKH olan çocukların (özellikle siyanotik hastaların) nöromotor gelişme geriliği açısından risk altında olduğu söylenebilir. Bu nedenle bu çocukların nörolojik etkilenimlerini en aza indirmek açısından bu hastaların nörolojik takipleri yapılmalı ve gereği halinde uygun destek sağlanmalıdır. Benzer şekilde bu çalışma; hastaların konuşma bozukluğu ve diğer nöropsikiyatrik sorunlar açısından mutlaka pediatrik nörolog ve çocuk psikologlarınca değerlendirilmesi ve konuşma sorunu saptanan çocukların işitme- konuşma merkezlerine yönlendirilmesi gerekliliğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma 87'si kız, 101'i erkek toplam 188 konjenital kalp hastalığı olan bir grup oluşturmuştur. Grubun yaş ortalaması 3,9 ± 3,2'dir. Kızlarla erkekler arasında psikometrik değerlendirme sonuçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Hastaların %83'ü okula gitmekte, %17'si çeşitli nedenlerle okula gitmemekteydi. Okula giden çocukların %93'ünün okul başarısı iyi, %7'sinin okul başarısı orta düzeydeydi.
3. Çocukların annelerinin %30'u ilkokul mezunu olup %74,5'i herhangi bir işte çalışmamaktaydı. Anne eğitim düzeyinin çocuğun nörobilişsel gelişimine anlamlı etkisi olduğu gösterildi. Bu etki Stanford testinde; ilkokul mezunu annelerin çocuklarının; lise ve üniversite mezunu annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha düşük puanlar almasıydı.
4. Ailelerin ortalama gelir durumu 1986,10 ± 1017,835 olup 450-5000 YTL aralığındaydı. Aile gelir düzeyi psikometrik değerlendirme sonuçları üzerinde anlamlı etkiye sahipti. Hafif zeka geriliği olan çocukların ailelerinin gelir düzeyi donuk normal çocuklardan daha düşük bulundu. Benzer şekilde hafif zeka geriliği olan çocukların ailelerinin gelir düzeyinin parlak normal çocuklardan daha düşük ve normal çocukların ailelerinin gelir düzeyinin parlak normal çocuklardan daha düşük olduğu tespit edildi. Aile gelir düzeyi ile baymot ve stanford testleri sonuçları arasında hafif düzeyde olumlu ilişki bulundu.

5. Ailelerin ortalama çocuk sayısı 1,94 ± 0,8 olup aile başına 1-6 aralığındaydı. Çocukların yaşları dışlanarak yapılan genel psikometrik değerlendirmede hastaların %52,7'si normal, %34,6'sı parlak normal bulundu.
6. Hastaların %86,7'si zamanında doğmuştu, %53'ü NSVY ile doğmuş olup %80,9'unun doğum ağırlığı normal sınırlardaydı. %13,3'lük prematüre grubun psikometrik değerlendirme sonuçlarında diğer hastalara göre anlamlı fark saptanmadı. Hastaların doğum esnasında %85,1'inde doğumda herhangi bir komplikasyon izlenmemişti. Komplikasyon gelişen hastalarda ise; gelişen komplikasyonun nörobilişsel test sonuçlarına anlamlı etkisi olmadığı gösterildi.
7. Hastaların genetik incelemelerinde Apo E3/E3 alleli görülme sıklığı literatürle ve normal popülasyonla uyumlu olarak %78,7'lik oranla en yüksek bulundu. Farklı genotipler arasında psikometrik değerlendirme sonuçları anlamlı farklılık göstermedi.
8. Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların %78,7'si E3/E3, %12,8'i E3/E4, %5,9'u E2/E3, %1,1'i E2/E4 ve %1,6'sı E2/E4 olarak saptandı. Genotiplere göre hasta dağılımının bu kadar farklı olması genotiplerin psikometrik sonuçlarının istatistiksel olarak sağlıklı bir şekilde karşılaştırılmasını imkansız kılmaktaydı.
9. Genotipe bakıldığında WISC-R testi yapılan grupta E3/E3 alleli taşıyan çocukların motor beceri puanı, sözel beceri puanına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

10. Hastaların %91'i asiyanotik, %9'u ise siyanotik kalp hastalığına sahipti. Hastaların 20 tanesi mevcut kalp hastalığı nedeniyle cerrahi geçirmişti (%10,6). Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocukların baymot sonuçları asiyanotik kalp hastalığı olan grubun sonuçlarına göre anlamlı olarak düşük bulundu.
11. VSD olan hastalar VSD olmayan hastalara göre WISC R toplam zeka bölümünden daha kötü puan aldı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. VSD dışında kalp hastalığı olan çocuklar için yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarında hastalığa sahip olan ve olmayan çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
12. Bizim çalışmamızda 6 hastada konuşmada gecikme, 5 hastada dikkat eksikliği hiperaktivite, 2 hastada ince motor hareketlerde gerilik, 2 hastada kaba motor gerilik, 6 hastada özgül öğrenme güçlüğü,6 hastada gelişme geriliği, 1 hastada tırnak yeme ve kekemelik, 6 hastada artikülasyon bozukluğu ve özgül sesleri çıkaramama ve 3 hastada yarı anlaşılır konuşma olduğu gözlendi.
13. Sonuç olarak bizim çalışmamıza göre konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda ailenin sosyoekonomik durumu, anne ve baba eğitim düzeyleri, hastada siyanotik konjenital kalp hastalığı varlığı hastaların nörobilişsel başarılarını etkilemektedir. Nörobilişsel test sonuçlarıyla cinsiyet ve prematürite arasında ilişki gösterilememiştir.Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda dikkat eksikliği, motor gerilik ve konuşma bozuklukları görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların ApoE genotiplerinin

psikometrik değerlendirme sonuçlarına anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bunun nedeninin Apo E genotip dağılımının oldukça heterojen olması ve buna bağlı olarak sağlıklı istatistiksel değerlendirmenin yapılamaması olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gürakan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. Neonataloji (Ed. Yurdakök M, Erdem G) Ankara 2004:63; 503-512

2. Bernstein D. Epidemiology and genetic basis of congenital heart disease. Nelson Texbook of Pediatrics (Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB), 19.baskı, W.B. Saunders Company, Philadephia, 1549- 1502 - 1610.

3. Karavelioğlu Y, Klinik Şefi: Özkan M. Genç Yaşta Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda Risk Faktörü Olarak Genetik Belirteçlerin İncelenmesi, Kardiyoloji Uzmanlik Tez. Sağlık Bakanlığı Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Aralik 2007

4. Berislav V. Zlokovic, MD, PhD. Cerebrovascular Effects of Apolipoprotein E Implications for Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2013;70 (4):440-444.

5. Fullera S, Nordb AS, Gerdesc M, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Zackaif E and Gaynor JW. Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery. Europian Journal of cardiothorasic surgery Volume 36, Issue 1, p40-48, April 2009.

6. Laskowitz DT, Horsburgh K, Roses AD. Apolipoprotein E and the CNS response to injury. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1998;18 (5):465–471. [PubMed: 9591838]

7. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al., Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. Circulation 2000;101 (12):1372–8.

8. June E. Eichner, S. Terence Dunn, Ghazala Perveen, David M Thompson, Kenneth E. Stewart and Berrit C. Stroehla. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A Huge Review. American Journal of Epidemiology, 2002 Mar 15, 155 (6):487-95

9. Brennan P, Young ID. Congenital heart malformations: Etiology and associations. 2001; 6: 17-25.

10. Edwards W D. Classification and terminology of cardiovascular anomalies. Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult (Ed.Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ), 6.baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, 118-137.

11. Polatlıoğlu Çetinkaya E. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Konjenital Kalp Hastalığı Tanısı Alan Olguların İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2009.

12. Asma Khalil, Natalie Suff, Basky Thilaganathan, Alice Hurrell, Derek Cooper, Julene S Carvalho. Brain Abnormalities and Neurodevelopmental Delay in Congenital Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis.Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

13. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2012;126:1143-1172

14. Owen M, Shevell M, Majnemer A, Limperopoulos C. Abnormal brain

structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. J Child Neurol 2011; 26: 743-755.

15. Griffin KF, Elkin TD and Clinton J. Smith. Academic Outcomes in Children with Congenital Heart Disease. Clinical Pediatrics 2003,42:401

16. Chi Wen Chen, Chung Yi Li, Jou Kou Wang. Growth and development of children with congenital heart disease. Issues and Innovations in Nursing Practice, dec 2003

17. de Knijff, P, van den Maagdenberg AMJM, Frants RR, Havekes LM. Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein level: Hum. Mutat. 4: 178- 194, 1994.

18. Hergenç G. Apolipoprotein E Polimorfizminin Hiperlipoproteinemi ve Ateroskleroza Etkisi. Marmara Üniv Biyokimya ABD, Türk Kardiyoloji Dern Arşivi 22:265-269, 1994

19. Roses AD. Apolipoprotein E, a gene with complex biological interactions in the aging brain. Neurobiology of Disease 1997;4 (3–4):170–185. [PubMed: 9361294]

20. Ariza M, Pueyo R, Matarin MdM, et al. Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury. J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2006;77 (10):1191–1193. [PubMed: 16614010]

21. Kristin M. Pearson-Fuhrhop BS and Steven C. Cramer MD.Genetic influences on neural plasticity. Basic Science, dec 2010

22. Chia-Chen Liu, Takahisa Kanekiyo, Huaxi Xu & Guojun Bu. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nature Reviews Neurology 9, 106-118 (February 2013) | doi:10.1038/nrneurol.2012.263

23. Blackman JA, Worley G, Strittmatter WJ. Apolipoprotein E and brain injury: implications for children. Developmental Medicine and Child Neurology 2005;47 (1):64–70. [PubMed: 15686292]

24. Wright RO, Hu H, Silverman EK, et al. Apolipoprotein E genotype predicts 24-month Bayley Scales of Infant Development score. Pediatric Research 2003;54 (6):819–825. [PubMed: 12930912]

25. Oriá RB, Patrick PD, Blackman JA, Lima AAM, Guerrant RL. Role of apolipoprotein E4 in protecting children against early childhood diarrhea outcomes and implications for later development. Medical Hypotheses 2007;68 (5):1099–1107. [PubMed: 17098371]

26. Kuroda MM, Weck ME, Sarwark JF, Hamidullah A, Wainwright MS. Association of apolipoprotein E genotype and cerebral palsy in children. Pediatrics 2007;119 (2):306–313. [PubMed: 17272620]

27. McAdoo JD, Warner DS, Goldberg RN, Vitek MP, Pearlstein R and Laskowitz DT. Intrathecal administration of a novel ApoE derived therapeutic peptide improves outcome following perinatal hypoxic-ischemic injury, Neuroscience Letters 2005, pp 305-308

28. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development® - Second Edition (BSID®-II). Pediatric Assesments and Interventions.

29. Özgüven İE. Psikolojik Testler. Psikoloji Danışma Rehberlik ve Eğitim

Merkezi (PDREM) yayınları, Ankara 1994.

30. Bee HL. The Developing Child. HarperCollins College Publishers, 1992.

31. Anastasi A. Psychological tests. Macmillan Publishing Company, 1990.

32. Savaşır I, Şahin NH. Bilişsel Davranışçı Terapiler: En Sık Kullanılan Ölçekler, Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 1995.

33. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children, 1974.

34. Murphy KR, Davidshofer CO. Psychological Testing: Principles And Applications, Prentice Hall, 1994.

35. Mary T. Donofrio and Massaro N. Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome: Review Article. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Pediatrics Volume 2010, Article ID 359390, 13 pages, doi:10.1155/2010/359390

36. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. A new look at outcomes of infants with congenital heart disease. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 197-204.

37. Miller S, McQuillen PS, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, Ferriero DM, Hamrick SE, Azakie A, Karl TR. Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1698-1706.

38. Te Pas AB, van Wezel-Meijler G, Bokenkamp-Gramann R, Walther FJ. Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. Acta Paediatr 2005;94:1597–603.

39. Van Houten JP, Rothman A, Bejar R. High incidence of cranial ultrasound

abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. Am J Perinatol 1996;13:47–53. ã Chock VY, Reddy VM, Bernstein D, Madan A. Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease. J Perinatol 2006;26:237–42.

40. Massaro N, Mohamed El-dib, Glass P, Aly H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease: Review article. Brain & Development 30 (2008) 437–446.

41. Moyen Laane K, Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Sorland S, Lindstrom B, et al. Quality of life in children with congenital heart defects. Acta Paediatr 1997;86:975–80.

42. William T. Mahle. Neurologic and cognitive outcomes in children with congenital heart disease. Current Opinion in Pediatrics 2001, 13:482–486

43. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, and Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. Journal of Pediatrics, vol. 137, no. 5, pp. 638–645, 2000.

44. Wright M and Nolan T. Impact of cyanotic heart disease on school performance. Archives of Disease in Childhood, vol. 71, no. 1, pp. 64–70, 1994.

45. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery**.** The Journal of Thoracic and

Cardiovascular Surgery. May 2007,1344-1353

46. Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K et al., "Cognitive development after the Fontan operation," Circulation, vol. 102, no. 8, pp. 883–889, 2000.

47. Miatton M, Wolf D. DE, Franc¸ois K, Thiery E, and Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol. 133, no. 2, pp. 449– 455, 2007.

48. Miatton M, Wolf D. De, Franc¸ois K, Thiery E, and Vingerhoets G. Neuropsychological performance in schoolaged children with surgically corrected congenital heart disease. Journal of Pediatrics, vol. 151, no. 1, pp. 73–78, 2007.

49. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, and Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. Journal of Pediatrics, vol. 148, no. 1, pp. 72–77, 2006

50. Hovels-Gurich HH, Seghaye MC, Dabritz S, Messmer BZ, and Von Bernuth G. Cognitive and motor development in preschool and school-aged children after neonatal arterial switch operation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol. 114, no. 4, pp. 578–585, 1997.

51. H¨ovels-G¨urich HH, Seghaye MC, Schnitker R et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol. 124, no. 3, pp. 448– 458, 2002.

52. H¨ovels-G¨urich HH, Seghaye MC, Sigler M et al. Neurodevelopmental outcome related to cerebral risk factors in children after neonatal arterial switch operation. Annals of Thoracic Surgery, vol. 71, no. 3, pp. 881–888, 2001.

53. Forbes JM, Visconti KJ, Bellinger D, Howe RJ, Jonas RA. Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg 123:631-639

54. Ternestedt BM, Wall K, Oddsson H, Riesenfeld T, Groth I, Schollin J. Quality of life 20 and 30 years after surgery in patients operated on for tetralogy of Fallot and for atrial septal defect. Pediatr Cardiol 2001;22:128–32.

55. Gaynor JW, Nord AS, Wernovsky G, Bernbaum J, Solot CB, Burnham N, Zackai E, Heagerty PJ, Clancy RR, Nicolson SC, Jarvik GP, Gerdes M. Apolipoprotein E Genotype Modifies the Risk of Behavior Problems After Infant Cardiac Surgery. Pediatrics. 2009 July; 124 (1): 241–250. doi:10.1542/peds.2008-2281.

56. Zelster I MD, Jarvik GP MD, Bernbaum J MD. Genetic factors are important determinants of neurodevelopmental outcome after repair of tetralogy of Fallot. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2008,Volume 135.

8. ÖZET

Yapılan çalışmalar KKH olan çocukların nörogelişimsel seyrinin normal popülasyondan farklı olduğunu göstermekte ve bu durumun nedenlerine odaklanmaktadır. Günümüzde risk faktörleri arasında şiddetle üzerinde durulan; hastaların Apo E genotipleridir. Çalışmamızda kendi toplumumuzda KKH olan çocuklarda Apo E geninin nörogelişimsel süreç üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlamaktayız. Böylece KKH olan çocuklarda ApoE genotipine göre nörogelişimsel durumu öngörmeyi ve ihtiyaç duyan çocukların, önceden belirlenerek desteklenmesini sağlamayı planlıyoruz.

2009-2013 yıllarıarasında GÜTF pediyatrik kardiyoloji polikliniğinde takipli 188 konjenital kalp hastası incelendi. Bu hastaların yaş, cins, anne- baba eğitim düzeyi, gelir gibi sosyodemografik özellikleri belirlendi. Poliklinik değerlendirmesinden sonra hastalara psikometrik değerlendirme yapıldı ve ardından hastaların kan örneklerinde Apo E geni çalışıldı.

Bu hastaların yaşa uygun yapılan psikometrik değerlendirmeleri sonucunda siyanotik çocukların baymot sonuçları asiyanotik çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulundu.VSD olan hastalar VSD olmayan hastalara göre WISC R toplam zeka bölümünden anlamlı olarak daha iyi puanlar aldı. Bunun dışındaki çocuklar için yapılan psikometrik değerlendirme sonuçları hastalığa sahip olan ve olmayan çocuklar arasında anlamlı fark göstermedi.

Çalışmamızdaki hastaların %78,7'si E3/E3 olarak saptandı. Ancak genotipe göre hasta dağılımının farklı olması, genotipin psikometrik değerlendirme sonuçlarının istatistiksel olarak sağlıklı bir şekilde

karşılaştırılmasına izin vermedi. Anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi ve aile gelir düzeyi nörobilişsel işlevler üzerinde anlamlı olarak etkili bulundu ($p<0,05$).

İlgili literatür KKH olan çocukların nörobilişsel işlevlerinin normal popülasyona göre daha kötü olduğunu, Apo E2 alleli taşımanın bu kötü sonuçlar için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Apo E4 alleli ise daha iyi psikometrik test sonuçlarıyla ilişkilidir. Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda Apo E geninin nörobilşisel işlevlere etkisi gösterilememektedir.

9. SUMMARY

Research conducted on children with CHD displays that these children's neurological development is different than the normal population and focuses on the reasons of this difference. Currently, the factor that attains the highest emphasis is the Apo E genotype of the patients. We aimed at revealing the influence of Apo E gene on the neurological development process of children with CHD. Our goal is, predicting the nurological development of children with CHD according to Apo E gene expression, and anchoring the children requiring support, at an earlier stage.

We investigated 188 children patients with CHD, in GUTF pediatric cardiology dept, between 2009-2013. We documented the socio-demographic parameters.. After policlinical examinations followed by psychometric tests, we examined Apo E genotype on blood samples of the children.

Psychometric tests of the patients showed that: Cyanotik patients' motor functions were worse then acyanotic patients ($p<0,05$). Patients with VSD got higher points from the WISCR total IQ, compared to the patients who do not have VSD. The other psychometric tests on the children did not display any further difference. 78.7%of the patients who were involved in our research classify as E3/E3. However, the distribution of patients being different according to genotypes lead to no possible statistical comparison among these groups, in terms of psychometric test results. Sociocultural and economic status of parents was positively associated with psychometric test results ($p<0,05$).

Relevant literature claim that children with CHD display worse neurocognitive functioning compared to normal population, and having Apo E2 allel is a risk factor for it. Apo E4 allel is more related to better psychometric test results. However, our results display no influence of ApoE gene on the neurocognitive functioning.

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI/SOYADI **:** TUĞBA BEDİR DEMİRDAĞ

DOĞUM TARİHİ **:** 28.10.1983

DOĞUM YERİ **:** ANKARA

İLKOKUL **:** SARAR İLKOKULU, ANKARA (1989-1993)

ORTAOKUL **:** ETİMESGUT ANADOLU LİSESİ (1993-1997)

LİSE **:** ATATÜRK ANADOLU LİSESİ (1997-2000)

ÜNİVERSİTE **:** GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2001-2007)

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR:

SAKARYA, KARAPÜRÇEK MERKEZ SAĞLIK OCAĞI, 2008

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD, 2008-