

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

**BİKÜSPİT AORT KAPAK HASTALIĞI OLAN TÜRK  
ÇOCUKLARINDA GATA4 GATA5 VE TBX5 GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. VAHİDE BÜŞRA KİTİŞ GÜNGÖR**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

**DENİZLİ – 2024**

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

**BİKÜSPİT AORT KAPAK HASTALIĞI OLAN TÜRK  
ÇOCUKLARINDA GATA4 GATA5 VE TBX5 GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. VAHİDE BÜŞRA KİTİŞ GÜNGÖR**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi'nin 2023TIPF017 nolu  
kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2024**

## TEŞEKKÜR

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan, fikirleri ile beni aydınlatan ve yol gösteren, tezimin hazırlanması sürecinde değerli katkılarıyla ve emekleriyle yardımını esirgemeyen, kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile bana sağladıkları katkılardan dolayı tüm hocalarıma,*

*Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışmış olduğum, zorlukları ve mutlulukları paylaştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve tüm çalışanlarımıza,*

*Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman yanımda olup maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım anneme, canım kardeşlerim Furkan ve Pelin'e ve canım babama,*

*Hayatımda başıma gelen en güzel şey olan ve her anımda yanımda olarak bana destek veren, hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, sevgisini ve desteğini her an hissettiğim, bu zorlu asistanlık sürecimi en az benim kadar sırtlanan, varlığı ile bana güç katan hayat arkadaşım, canım eşim Ahmet Yahya'ya,*

*Gönülden teşekkürü borç bilirim....*

*Dr. Vahide Büşra KİTİŞ GÜNGÖR*

# İÇİNDEKİLER

|  | Sayfa No |
|--|----------|
| <b>ONAY SAYFASI</b>  | iii      |
| <b>TEŞEKKÜR</b>  | iv       |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>   | v        |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>                             | vii      |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>                                     | ix       |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>                                     | x        |
| <b>ÖZET</b>  | xii      |
| <b>SUMMARY</b>   | xiv      |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.</b>                                   | 1        |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                   | 3        |
| 2.1. Kalbin embriyolojik gelişimi                          | 3        |
| 2.2. Aort kapağının embriyolojik gelişimi                  | 4        |
| 2.3. Doğumsal kalp hastalıkları                            | 5        |
| 2.4. Biküspit aortik kapak                                 | 6        |
| 2.4.1. Biküspit aortik kapak tarihçesi                     | 6        |
| 2.4.2. Biküspit aortik kapak epidemiyolojisi               | 7        |
| 2.4.3. Biküspit aortik kapak morfolojisi                   | 7        |
| 2.4.4. Biküspit aortik kapak patogenezi                    | 10       |
| 2.4.5. Biküspit aortik kapak tanısı                        | 11       |
| 2.4.6. Biküspit aortik kapak kliniği                       | 12       |
| 2.4.7. Biküspit aortik kapak tedavisi ve izlemi            | 13       |
| 2.5. Biküspit aortik kapağa eşlik eden hastalıklar         | 15       |
| 2.5.1. Aort stenozu  | 15       |
| 2.5.2. Aort yetmezliği                                     | 15       |
| 2.5.3. Aort koarktasyonu                                   | 16       |
| 2.5.4. Aortopati   | 16       |
| 2.5.4.1. Aort dilatasyonu                                  | 16       |
| 2.5.5. Enfektif endokardit                                 | 17       |
| 2.5.6. Patent duktus arteriyozus (pda)                     | 17       |
| 2.6. Genetik terimler                                      | 18       |
| 2.6.1. Doğumsal kalp hastalıkları ve genetik               | 19       |
| 2.6.2. Biküspit aortik kapak ve genetik                    | 21       |
| 2.6.2.1. Sendromik hastalıklar ile seyreden BAK ve genetik | 21       |
| 2.6.2.2. Sendromik olmayan BAK ve genetik                  | 22       |
| 2.6.3. BAK ile ilişkili genler                             | 22       |
| 2.6.3.1. NOTCH1  | 22       |
| 2.6.3.2. NKX2.5  | 23       |
| 2.6.3.3. BMP2, BMP4  | 23       |
| 2.6.3.4. TGFBR1, TGFBR2                                    | 24       |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.6.3.5. FBN1   | 24        |
| 2.6.3.6. SMAD6  | 24        |
| 2.6.3.7. GATA4  | 25        |
| 2.6.3.8. GATA5  | 25        |
| 2.6.3.9. TBX5   | 26        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>27</b> |
| 3.1. Çalışmaya alınma kriterleri  | 28        |
| 3.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri  | 28        |
| 3.3. Çalışmanın düzeni  | 28        |
| 3.3.1. Vücut kitle indeksi hesaplanması                                     | 28        |
| 3.3.2. Arteriyel kan basıncı ölçümü   | 28        |
| 3.3.3. Elektrokardiyografi  | 29        |
| 3.4. Transtorasik ekokardiyografik değerlendirme                            | 29        |
| 3.5. Aort kapağının değerlendirilmesi                                       | 30        |
| 3.6. Kan örneklerinin elde edilmesi   | 31        |
| 3.7. DNA izolasyonu   | 31        |
| 3.7.1. PCR ve polimorfizm analizi   | 31        |
| 3.7.2. Kullanılan cihazlar  | 32        |
| 3.7.3. Kullanılan enzim ve kimyasal maddeler                                | 32        |
| 3.7.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu  | 33        |
| 2.7.4.1. DNA analizi  | 33        |
| 2.7.4.2. DNA Spektrofotometrik analizi                                      | 35        |
| 2.7.4.3. DNA derişimi ( $\mu\text{g/ml}$ ) = O.Y.260 nm x seyreltme faktörü | 35        |
| 2.7.4.4. DNA'nın agaroz jel elektroforezi ile saflık kontrolü               | 35        |
| 3.7.4. PCR işlemi   | 36        |
| 3.8. İstatistiksel analiz   | 38        |
| <b>4. BULGULAR</b>  | <b>39</b> |
| 4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi                                 | 39        |
| 4.2. Biküspit Aortik Kapak Tipleri  | 40        |
| 4.3. Ekokardiyografik Verilerin Değerlendirilmesi                           | 42        |
| 4.4. BAK'a eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları                            | 43        |
| 4.5. Biküspit Aort Kapaklı Hastalarda Kapak Fonksiyonu                      | 43        |
| 4.5.1. Aort Kapak Açılım Tipine Göre Kapak Fonksiyonları                    | 46        |
| 4.5.2. AS Saptanan Hastaların Verileri                                      | 48        |
| 4.5.3. AY Saptanan Hastaların Verileri                                      | 51        |
| 4.6. Aort Koarktasyonu  | 54        |
| 4.7. Aort Dilatasyonu   | 56        |
| 4.8. Genetik analizlerin değerlendirilmesi                                  | 57        |
| 4.8.1. GATA4 Ekzon 4 mutasyon analizleri                                    | 57        |
| 4.8.2. TBX5 Ekzon 2 mutasyon analizleri                                     | 62        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>  | <b>68</b> |
| <b>6. SONUÇ</b>   | <b>83</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR</b>  | <b>87</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>BAK</b>                   | Biküspit aort kapak                        |
| <b>AS</b>                    | Aort stenozu                               |
| <b>LVOT</b>                  | Sol ventriküler çıkış yolu                 |
| <b>TAA</b>                   | Torasik aort anevrizması                   |
| <b>ECM</b>                   | Ekstrasellüler matriks                     |
| <b>EMT</b>                   | Epitelyal mezenşimal hücre transformasyonu |
| <b>AV</b>                    | Atriyoventriküler                          |
| <b>BMP</b>                   | Kemik morfogenetik protein                 |
| <b>TGF<math>\beta</math></b> | Transforming growth factor $\beta$         |
| <b>VEGF</b>                  | Vasküler endotelyal büyüme faktörü         |
| <b>VE-cad</b>                | Ve-cadherin                                |
| <b>DKH</b>                   | Doğumsal kalp hastalığı                    |
| <b>VSD</b>                   | Ventriküler septal defekt                  |
| <b>PDA</b>                   | Patent duktus arteriyosus                  |
| <b>ASD</b>                   | Atriyal septal defekt                      |
| <b>ACC</b>                   | American college of cardiology             |
| <b>AHA</b>                   | American heart association                 |
| <b>R-L</b>                   | Sağ-sol                                    |
| <b>R-N</b>                   | Sağ ve nonkoroner                          |
| <b>TTE</b>                   | Transtorasik ekokardiyografi               |
| <b>TEE</b>                   | Transözofageal ekokardiyografi             |
| <b>EKG</b>                   | Elektrokardiyografi                        |
| <b>BT</b>                    | Bilgisayarlı tomografi                     |
| <b>MRG</b>                   | Manyetik rezonans görüntüleme              |
| <b>AK</b>                    | Aort koarktasyonu                          |
| <b>AY</b>                    | Aort yetmezliğine                          |
| <b>LV</b>                    | Sol ventrikül                              |
| <b>TAVR</b>                  | Transkateter aort kapak replasmanı         |
| <b>CCT</b>                   | Kardiyovasküler bilgisayarlı tomografi     |
| <b>BAT</b>                   | Büyük arter transpozisyonu                 |
| <b>DA</b>                    | Duktus arteriyozus                         |
| <b>PGE2</b>                  | Prostaglandin E2                           |
| <b>PGI</b>                   | Prostasiklin                               |
| <b>DNA</b>                   | Deoksiribonükleik asit                     |
| <b>CNV</b>                   | Copy number varyant                        |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>WES</b>                         | Tam ekzom dizileme                                |
| <b>TS</b>                          | Turner sendromu                                   |
| <b>LDS</b>                         | Loeys-dietz sendromlu                             |
| <b>VCFS</b>                        | Velokardiyofasiyel sendrom                        |
| <b>ANF</b>                         | Atrial natriüretik faktör                         |
| <b>eNOS</b>                        | Endotel nitrik oksit sentaz                       |
| <b>FBN1</b>                        | Fibrillin-1                                       |
| <b>VKİ</b>                         | Vücut kitle indeksi                               |
| <b>2D</b>                          | İki boyutlu                                       |
| <b>LVADed</b>                      | Sol ventrikül arka duvarı diyastol sonu kalınlığı |
| <b>LVed</b>                        | Sol ventrikül kavitesinin diyastol sonu kalınlığı |
| <b>LVes</b>                        | Sol ventrikül kavitesinin sistol sonu kalınlığı   |
| <b>V</b>                           | Velosite  |
| <b><math>\Delta P</math></b>       | Aort kapak basınç gradiyenti                      |
| <b>Vmax</b>                        | Maksimum aort velositesi                          |
| <b>EDTA</b>                        | Etilen diamin tetra asetik asit                   |
| <b>PCR</b>                         | Polymerase chain reaction                         |
| <b>UV</b>                          | Ultraviyole                                       |
| <b>SPSS</b>                        | Statistical Package for Social Sciences           |
| <b>MVP</b>                         | Mitral valve prolapsusu                           |
| <b>EF</b>                          | Ejeksiyon fraksiyonu                              |
| <b>FS</b>                          | Kısalma fraksiyonu                                |
| <b>KB</b>                          | Kan basıncı                                       |
| <b>IVSed</b>                       | End diyastolin interventriküler septum kalınlığı  |
| <b>RVed</b>                        | Sağ ventrikül enddiyastolik çapı                  |
| <b>AA</b>                          | Aortik anulusu                                    |
| <b>LA</b>                          | Sol atrium çapı                                   |
| <b><math>\Delta P_{max}</math></b> | Maksimum basınç gradiyenti                        |
| <b>OR</b>                          | Odds ratio  |
| <b>CI</b>                          | Güven aralığı                                     |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                 |  | <b>Sayfa<br/>No</b> |
|-----------------|--|---------------------|
| <b>Şekil 1</b>  | Triküspit ve biküspit aortik kapak görünümleri   | 6                   |
| <b>Şekil 2</b>  | Leonardo Da Vinci'nin biküspit aort kapağı çizimi  | 6                   |
| <b>Şekil 3</b>  | Schaefer sınıflamasına göre BAK tipleri  | 8                   |
| <b>Şekil 4</b>  | Sievers sınıflamasına göre BAK morfolojilerinin şematik gösterimi ve ekokardiyografik görüntüleri  | 9                   |
| <b>Şekil 5</b>  | Füzyonlu BAK   | 10                  |
| <b>Şekil 6</b>  | Çıkan aort dilatasyonları, A: sinotübüler bileşkenin üzerinde yer alan tübüler bir fenotip, B: Altında yer alan bir aort kökü dilatasyonu fenotipi | 17                  |
| <b>Şekil 7</b>  | BAK Tipleri  | 40                  |
| <b>Şekil 8</b>  | BAK hastalarının kapak fonksiyonu açısından değerlendirilmesi  | 43                  |
| <b>Şekil 9</b>  | BAK hastalarında aort stenozu şiddetinin dağılımı  | 48                  |
| <b>Şekil 10</b> | BAK hastalarında aort yetmezliği şiddetinin dağılımı   | 51                  |



## TABLULAR DİZİNİ

|  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
|  | <b>No</b>    |
| <b>Tablo 1</b> Doğumsal Kalp Hastalıkları Sınıflandırması  | 5            |
| <b>Tablo 2</b> Gen Primer Dizisi   | 34           |
| <b>Tablo 3</b> PCR işlemi genel protokolü  | 37           |
| <b>Tablo 4</b> TBX5, GATA4 ve GATA5 gen bölgelerinde PCR için kullanılan bileşenlerin reaksiyondaki hacim ve konsantrasyonları | 37           |
| <b>Tablo 5</b> BAK ve kontrol grubuna ait demografik ve hemodinamik veriler  | 39           |
| <b>Tablo 6</b> Biküspit aortik kapak açılım tipine göre demografik ve hemodinamik verileri                                     | 41           |
| <b>Tablo 7</b> Biküspit aortik kapak açılım şekline göre demografik ve hemodinamik verileri                                    | 41           |
| <b>Tablo 8</b> BAK ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları  | 42           |
| <b>Tablo 9</b> Kapak fonksiyonlarına göre grupların demografik ve hemodinamik verileri   | 45           |
| <b>Tablo 10</b> Kapak fonksiyonlarına göre BAK hastalarının Ekokardiyografi verileri   | 46           |
| <b>Tablo 11</b> BAK tiplerinin Aort kapak fonksiyonlarına göre dağılımı  | 47           |
| <b>Tablo 12</b> BAK tiplerinin Aort kapağının normal ve anormal fonksiyonlarına göre dağılımı                                  | 48           |
| <b>Tablo 13</b> Biküspit aortik kapak açılım şekline göre demografik ve hemodinamik verileri                                   | 49           |
| <b>Tablo 14</b> Aort stenozu olan ve olmayan hastaların ekokardiyograf parametreleri   | 50           |
| <b>Tablo 15</b> BAK açılım tipi ve AS varlığı  | 50           |
| <b>Tablo 16</b> BAK açılım tipi ve AS şiddeti  | 51           |
| <b>Tablo 17</b> AY bulunma durumuna göre demografik ve hemodinamik verileri  | 52           |
| <b>Tablo 18</b> Aort yetmezliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi parametreleri                                       | 53           |
| <b>Tablo 19</b> BAK açılım tipi ve AY  | 54           |
| <b>Tablo 20</b> BAK açılım tipi ve AY şiddeti  | 54           |

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Tablo 21</b> | Aort Koarktasyonu olan hastaların demografik verileri ve BAK açılım tipi  | 55 |
| <b>Tablo 22</b> | Aort dilatasyonu olan hastaların demografik verileri ve BAK açılım tipi   | 56 |
| <b>Tablo 23</b> | BAK ve kontrol gruplarında GATA4 rs55980825 mutasyonu   | 57 |
| <b>Tablo 24</b> | BAK grubunda GATA4 rs55980825 mutasyonu bulunan ve bulunmayan vakaların demografik ve hemodinamik verileri  | 58 |
| <b>Tablo 25</b> | BAK grubunda GATA4 rs55980825 mutasyonu ve BAK hastalarının kapak açılım  | 58 |
| <b>Tablo 26</b> | BAK hastalarında GATA4 rs55980825 mutasyonu ve aort kapak fonksiyonu  | 59 |
| <b>Tablo 27</b> | GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve Aoart Stenoza  | 59 |
| <b>Tablo 28</b> | GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve AS şiddeti   | 60 |
| <b>Tablo 29</b> | GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve Aort yetmezliği  | 60 |
| <b>Tablo 30</b> | GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve AY şiddeti   | 60 |
| <b>Tablo 31</b> | GATA4 rs55980825 mutasyonu ve aort koarktasyonu   | 61 |
| <b>Tablo 32</b> | GATA4 rs55980825 mutasyonu ve asendan aort dilatasyonu  | 61 |
| <b>Tablo 33</b> | GATA4 rs55980825 mutasyonu olan hastalarda AS, AY, asendan aort dilatasyonu, aort koarktasyonu ve BAK açılımı etkisinin incelendiği tek değişkenli lojistik regresyon analizi | 61 |
| <b>Tablo 34</b> | BAK ve kontrol grubunda TBX5 rs759976245 mutasyonu  | 62 |
| <b>Tablo 35</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunan ve bulunmayan vakaların demografik ve hemodinamik verileri   | 63 |
| <b>Tablo 36</b> | TBX5 rs759976245mutasyonu olan ve olmayan BAK hastalarının kapak açılımı  | 63 |
| <b>Tablo 37</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu olan ve olmayan BAK hastalarının aort kapak fonksiyonu   | 64 |
| <b>Tablo 38</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AS  | 64 |
| <b>Tablo 39</b> | TBX5 rs759976245 Mutasyonu ve AS şiddeti  | 65 |
| <b>Tablo 40</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AY  | 65 |
| <b>Tablo 41</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AY şiddeti  | 65 |
| <b>Tablo 42</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu ve aort koarktasyonu   | 66 |
| <b>Tablo 43</b> | TBX5 rs759976245 mutasyonu ve aort dilatasyonu  | 66 |
| <b>Tablo 43</b> | TBX5 ekzon 2 mutasyonu olan hastalarda AS, AY, asendan aort dilatasyonu, aort koarktasyonu ve BAK açılımı etkisinin incelendiği tek değişkenli lojistik regresyon analizi     | 67 |

## ÖZET

### **Biküspit Aort Kapak Hastalığı Olan Türk Çocuklarında Gata4 Gata5 ve Tbx5 Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi**

Dr. Vahide Büşra KİTİŞ GÜNGÖR

Biküspit aortik kapak (BAK), aort kapağının üç yaprakçık yerine iki yaprakçıklı olması ile karakterize en sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır. Biküspit aortik kapak hastalığının patogenezinde pek çok genin etkili olduğu bilinmesine rağmen, kalıtımını açıklayabilecek tek bir gen modeli henüz mevcut değildir. Bu çalışmada; biküspit aort kapak oluşumunda muhtemel rolünün olduğu düşünülen, GATA4, GATA5 ve TBX5 gen bölgelerini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla; çalışmaya 155 biküspit aortik kapaklı ve 152 triküspit aortik kapaklı sağlıklı çocuk alındı. Çalışmaya alınan tüm çocuklarda ekokardiyografi ile kapak tipi, kapak fonksiyonu, eşlik eden aort koarktasyonu ve asendan aort dilatasyonu değerlendirildi. Kapak açılımları süperior-inferior (tip 1) ve sağ-sol (tip 2 ve tip 3) olarak sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocuklardan GATA4, GATA5 ve TBX5 gen izolasyonu için periferik kan örnekleri alındı. Genetik incelemeler Sanger dizi analizi ile yapıldı.

Biküspit aortik kapak ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Biküspit aortik kapaklı hastaların %54,2'sinde kapak açılımı süperior-inferior şeklindeyken; %45,8'inde sağ-sol yönündeydi. Biküspit aortik kapaklı hastalar, aort kapak fonksiyonu açısından; kapak fonksiyonu normal olan, izole aort stenozu olan, izole aort yetmezliği olan ve kombine kapak disfonksiyonu olan hastalar olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirildi. Sağ-sol kapak açılımı olan hastalarda aort stenozu ( $p=0,0001$ ) ve aort yetmezliği ( $p=0,008$ ) daha fazla idi. Ek olarak, aort stenozunun ( $p=0,002$ ) ve aort yetmezliğinin ( $p=0,002$ ) şiddeti daha ağırdı. Hastaların %7,7'sine aort koarktasyonu ve %9'una asendan aort dilatasyonu eşlik ediyordu. Asendan aort dilatasyonu eşlik eden hastaların tamamında kapak disfonksiyonu mevcuttu ( $p=0,0001$ ).

Triküspit aortik kapaklı sağlıklı çocukların hiçbirinde genetik mutasyon saptanmadı. Biküspit aortik kapaklı çocuklarımızın ise 29'unda (%18,7) GATA4 rs55980825 gen bölgesinde, 27'sinde (%17,4) TBX5 rs759976245 gen bölgesinde heterozigot mutasyon saptandı. GATA4 rs55980825 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın

biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,2 kat arttırdığı [p=0,0001 ve OR 2,21 (%95 CI; 1,94-2,51)], TBX5 rs759976245 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın ise; biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,2 kat arttırdığı [p=0,0001 ve OR 2,19 (%95 CI; 1,93-2,49)] saptandı. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastalarda izole aort stenozu görülme sıklığı (p=0,003), TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan hastalarda ise; aort yetmezliği görülme sıklığı (p=0,044) daha fazlaydı. Ek olarak, TBX5 rs759976245 mutasyonu varlığının biküspit aortik kapak hastalarında aort koarktasyonu görülme riskini 1,233 kat azalttığı saptandı [(p=0,098 ve OR 1,233 %95 CI;(1,139-1,334)].

Sonuç olarak; biküspit aort kapaklı Türk çocuklarında GATA4 ekzon 1, GATA5 ekzon 1 ve TBX5 ekzon 5, ekzon 7, ekzon 8 gen bölgelerinde herhangi bir mutasyon saptanmazken; GATA4 ekzon 4 ve TBX5 ekzon 2 gen bölgelerinde mutasyon varlığını ve bu mutasyonların BAK gelişme riskini arttırdığını tespit ettik. GATA4 rs55980825 mutasyonunun ve literatürde ilk kez çalışmamızda saptanan TBX5 rs759976245 mutasyonunun biküspit aortik kapak hastalığının tanısı ve izlemde ilerleyen evrelerde oluşabilecek komplikasyonların öngörülmesine yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Biküspit aort kapak, Çocuk, Genetik, GATA4, GATA5, TBX5

## SUMMARY

### **Determination of Gata4, Gata5 and Tbx5 Gene Polymorphisms in Turkish Children with Bicuspid Aortic Valve Disease**

Dr. Vahide Būşra KİTİŞ GÜNGÖR

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart disease characterised by an aortic valve with two leaflets instead of three. Although many genes are known to be effective in the pathogenesis of bicuspid aortic valve disease, there is not yet a single gene model that can explain its inheritance. In this study, we aimed to investigate GATA4, GATA5 and TBX5 gene regions which are thought to have a possible role in bicuspid aortic valve formation.

For this purpose, 155 children with bicuspid aortic valve and 152 healthy children with tricuspid aortic valve were included in the study. Valve type, valve function, concomitant coarctation of the aorta and dilatation of the ascending aorta were evaluated by echocardiography in all children included in the study. Valve angulations were classified as superior-inferior (type 1) and right-left (type 2 and type 3). Peripheral blood samples were collected from children in the patient and control groups for GATA4, GATA5 and TBX5 gene isolation. Genetic analyses were performed by Sanger sequence analysis.

There was no difference in age and gender between children in the bicuspid aortic valve and control groups ( $p>0.05$ ). In 54.2% of patients with bicuspid aortic valve, valve angulation was in the superior-inferior direction, whereas it was in the right-left direction in 45.8%. Patients with bicuspid aortic valves were divided into four groups in terms of aortic valve function: patients with normal valve function, patients with isolated aortic stenosis, patients with isolated aortic regurgitation and patients with combined valve dysfunction. Aortic stenosis ( $p=0.0001$ ) and aortic regurgitation ( $p=0.008$ ) were more common in patients with right-left valve angulation. In addition, the severity of aortic stenosis ( $p=0.002$ ) and aortic regurgitation ( $p=0.002$ ) was more severe. Coarctation of the aorta and dilatation of the ascending aorta were associated with 7.7% and 9% of the patients, respectively. Valve dysfunction was present in all patients with ascending aortic dilatation ( $p=0.0001$ ).

No genetic mutation was found in any of the healthy children with tricuspid aortic valve. Heterozygous mutations were found in the GATA4 rs55980825 gene region in 29 (18.7%) and in the TBX5 rs759976245 gene region in 27 (17.4%) children with

bicuspid aortic valve. Having GATA4 rs55980825 heterozygous mutation increased the risk of developing bicuspid aortic valve disease 2.2-fold [p=0.0001 and OR 2.21 (95% CI; 1.94-2.51)], and having TBX5 rs759976245 heterozygous mutation increased the risk of developing bicuspid aortic valve disease 2.2-fold [p=0.0001 and OR 2.19 (95% CI; 1.93-2.49)]. The incidence of isolated aortic stenosis was higher in patients with GATA4 rs55980825 mutation (p=0.003), and the incidence of aortic regurgitation was higher in patients with TBX5 rs759976245 mutation (p=0.044). In addition, the presence of TBX5 rs759976245 mutation was found to reduce the risk of aortic coarctation 1.233-fold in patients with bicuspid aortic valve [(p=0.098 and OR 1.233, 95% CI;(1.139-1.334)].

In conclusion, we found no mutations in GATA4 exon 1, GATA5 exon 1 and TBX5 exon 5, exon 7, exon 8 gene regions, but mutations in GATA4 exon 4 and TBX5 exon 2 gene regions in Turkish children with bicuspid aortic valve disease and these mutations increased the risk of developing BAV. We think that GATA4 rs55980825 mutation and TBX5 rs759976245 mutation, which was found in our study for the first time in the literature, may help in the diagnosis of bicuspid aortic valve disease and prediction of complications that may occur in the later stages in the follow-up.

**Keywords:** Bicuspid aortic valve, Child, Genetics, GATA4, GATA5, TBX5

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biküspit aort kapağı (BAK), aort kapağının üç yaprakçığından ikisinin yapışıklığı nedeniyle ortaya çıkan ve en sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır. Hastalığın insidansı toplumda %0,5-2 oranında olup, erkeklerde üç kat fazla görülmektedir (1-3). Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi aort yetmezliğine, aort stenozuna, aort dilatasyonuna, aort koarktasyonuna, kalsifik aort hastalığına, aort diseksiyonuna ve torasik aort anevrizmasına neden olabilir (3,4). BAK hastalığına eşlik edebilecek bu komplikasyonlardan dolayı hastaların takibi oldukça önemlidir.

BAK etiolojisinde, genetik faktörler geniş kalıtsallık oranıyla rol oynamaktadır (4). BAK düşük penetrasyonlu ve değişken ekspresyonlu otozomal dominant kalıtıma sahiptir (1,4). Bu hastaların çoğunda ekstrakardiyak anormallikler olmamasına rağmen, BAK; Turner sendromu, Marfan sendromu ve Loeys-Dietz sendromu gibi bazı genetik sendromların bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilir (1,5). Yapılan çalışmalar, biküspit aortik kapağın önemli genetik heterojenliğini vurgulamakta ve oluşumunda birçok ayrı genin rol oynadığını göstermektedir (1,3-6). BAK ile ilişkili kalıtsallık konusundaki ortak düşünceye rağmen, bu kardiyak malformasyonun kalıtımını açıklayabilecek tek bir gen modeli mevcut değildir (4,7). Birçok genin ayrı ayrı veya sinerjistik olarak BAK oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (7). Bu nedenle, son yıllarda, insanlarda ve hayvan modelleri üzerinde çeşitli genetik ve biyokimyasal yaklaşımlarla birlikte bir dizi çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, sporadik veya sendromik olarak ortaya çıkan biküspit aortik kapak patogenezinde rol oynayan çok sayıda genin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu çalışmalarda öne çıkan genler; NOTCH1, FBN1, NKX2.5, ACTA2, AXIN1, TGFBR1, TGFBR2 ve SMAD6'dır (3-6,8-12).

GATA4 geni, 8. kromozomda (8q23.1) dokuz ekzonu bulunan bir gendir. Aort kapak morfogenezinde ve endokardiyal hücre farklılaşmasında önemli rolleri olan, kardiyak gelişim için kritik bir transkripsiyon faktörüdür (4,11,13-16). GATA4; GATA5 ve NKX2.5 gibi diğer transkripsiyonel faktörleri ile sinerjistik etkilidir (11). GATA4 genindeki mutasyonlar veya defektler, konjenital kalp hastalığı, atriyal ve ventriküler septal defektler ve ventriküler miyokardiyum hipoplazisi de dahil olmak üzere doğumsal kalp hastalıklarına neden olmaktadır (6,7,11,13). Embriyogenez sırasında kapak gelişimi endokardiyal yastıkların oluşumu ile başlar. Miyokarddan yayılan sinyal faktörleri ile endokardiyal endotelial hücrelerin, epitelden mezenseşimal hücrelere

dönüşümü sonucu endokardiyal yastıklar oluşur. Buna epitelyal mezenşimal hücre transformasyonu (EMT) denir (17,18). Endotel hücrelerinde GATA4'ün seçici ablasyonunun, bu hücrelerin EMT'ye girememesine neden olduğu ve bunun da kapak mezenkimal hücrelerinin azlığına yol açtığı saptanmıştır. GATA4'ün EMT sürecindeki kritik rolü nedeniyle BAK'a neden olduğu bildirilmektedir (19).

GATA5 geni, 20. kromozomda (20q13.33) sekiz ekzonu bulunan bir genidir. GATA5'in etkisi endokardiyal hücreler ve endokardiyal yastık ile sınırlıdır. Kardiyovasküler gelişim ve valvüler morfogenezde önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (20). İn vitro çalışmalar, kardiyogenik öncüllerin endotelden endokardiyal hücrelere farklılaşması için GATA5'e ihtiyaç duyulduğunu ortaya çıkarmıştır (20). GATA4, GATA5 ve NKX2.5 gibi transkripsiyonel faktörler, ANF ve eNOS gibi hedef genlerin ekspresyonunu sinerjistik bir şekilde uyarır. Bu genlerdeki mutasyonlar ile ortaya çıkan fonksiyon kaybının, BAK oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (11).

TBX5 geni ise, 12. kromozomda (12q24.1) on ekzondan oluşan bir transkripsiyon faktörüdür. Kalbin odacıklarının, septumun ve kalbin elektriksel sisteminin gelişiminde rol oynamasının yanı sıra, kalbin gelişiminde rol oynayan genleri de aktive eder. TBX5 geni hedef kalp genlerinin aktif transkripsiyonunu, GATA4 ve NKX2.5 gibi diğer kalp transkripsiyon faktörleriyle olan etkileşimiyle sağlar (21).

Literatürde GATA4 ve GATA5'in BAK ile ilişkisini araştıran çalışmalar olmakla beraber; TBX5 geni ve BAK arasındaki ilişkiyi değerlendiren sadece bir çalışma mevcuttur (3,11,15,16,21-27). Bu üç genin de endokardiyal yastık gelişiminde, kardiyak gelişimde ve valvülogenezde sinerjistik şekilde rol oynamaları nedeniyle çalışmamızda GATA4, GATA5 ve TBX5 genlerinin biküspit aort kapak gelişimindeki muhtemel rolünü araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALBİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Fetüsün embriyonik kardiyovasküler sistem gelişimi, 18 ile 21 gün arasında başlar. Bu döneme kadar, fetüs beslenmesini difüzyon yoluyla sağlar. İlk kalp prekürsörleri, embriyonun santral aksının her iki tarafında bulunan anjiogenetik hücre kümeleridir. Bu hücre kümeleri, gebeliğin ikinci ve üçüncü haftaları arasında çift kardiyak boru oluşturur. Ardından 22. gününde bu kardiyak borular birleşerek primitif kalp tüpünü meydana getirir (17). Düz kalp tüpünün, dış tabakası miyokard, iç tabakası endokard ve ekstrasellüler matriks (ECM) tabakasından oluşur. Bu dönemde premyokardiyal hücrelerin, epikardiyal hücrelerin ve nöral krestten köken alan hücrelerin primitif kalp tüpüne göçü devam eder. Primitif kalp tüpü 22. günden itibaren çalışmaya başlar (17,28). Primitif kalp tüpü; en kranialde bulbus cordis ve trunkus arteriozus ile devamlılık gösterir. Bulbus cordis sağ ventrikülü, trunkus arteriozus ise aorta ve pulmoner arter kökünü oluşturur. Bulbus cordisin kaudalinde, ileride sol ventrikülü oluşturan primitif ventrikül yer alır. Primitif kalp tüpünün en kaudalinde ise sağ ve sol atriumu oluşturan primitif atrium bulunur (28).

Fetusta yaklaşık 22.-24. günlerde primitif kalp tüpünde bükülme başlar. İlk olarak primitif kalp tüpünün sefalik ucu; ventral, kaudal ve sağa doğru bükülür. Kaudal uç, dorsokranial ve sola doğru kayar (29). Bu bükülme sonunda yaklaşık 27. günde kardiyak tüp, kraniokaudal eksenini boyunca sırasıyla konotrunkustan sağ ventriküle, sol ventriküle ve atriyal bölgelere kadar olan dört boşluklu bir görünüm alır (28,29). Bu dönemde oluşan kusurlar önemli kardiyolojik malformasyonlara neden olur.

Yaklaşık olarak 26. günde kalbin septasyonu; atrioventriküler ve konotrunkal bileşkelerde ekstrasellüler matriks çıkıntılarında gelişen endokardiyal yastıkçıklar ile oluşmaya başlar. Endokard hücreleri farklılaşarak ECM içine göç eder ve endotelial-mezenşimal dönüşüm ile atrioventriküler kapakların bir parçasını oluştururlar. Endokardiyal yastıkçıkların füzyonu ile de atrioventriküler kanalın tam septasyonu gerçekleşmiş olur (17). Yaklaşık 30. günde, atriumların septasyonu, septum primumun endokardiyal yastıklara doğru büyümesiyle başlar. Geriye kalan açıklık ostium primumdur. Endokardiyal yastıkların tamamen kaynaşmasıyla septum primum atrioventriküler kanalı sağ ve sol olarak ayırmış olur. Ostium sekundum, ostium primumun arka bölgesinin açılması ile oluşur. Bu açıklık fetal kanın sağ atriumdan sol atriuma geçişini sağlar. Ostium sekundum, ostium primum ile birlikte foramen ovaleyi

oluşturur. Bu sayede vena kavadan gelen venöz kan foramen ovale yolu ile sol ventriküle geçer (17,28).

## 2.2. AORT KAPAĞININ EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Embriyogenez sırasında kapak gelişimi için endokardiyal yastıkların oluşumu, ilk olaydır. Miyokarddan yayılan sinyal faktörleri ile endokardiyal endotelial hücrelerin, epitelden mezenşimal hücrelere dönüşümü ile endokardiyal yastıklar oluşur. Buna epitelyal mezenşimal hücre transformasyonu (EMT) denir (17, 18). EMT, ilk olarak mitral ve triküspit kapakların oluşumunu başlatmak için atriyoventriküler (AV) sınırdan başlar ve daha sonra aortik ve pulmoner kapaklar için kalp tüpünün çıkış yolunda da meydana gelir (30). Miyokard ve endokard arasındaki artan ekstraselüler matriks, endokardiyal yastıkları oluşturan dokunun kalbin iç lümenine doğru çıkıntı yapmasına neden olur. Endokardiyal yastıklar, embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinde bile kanın ilkel kalp tüpünden geri akışını önleyen fiziksel bariyer görevini görmektedir (31). Fetal ve postnatal gelişimi sırasında, kapak yaprakçıklarının ekstraselüler matriksi, yeniden şekillenmeyi sürdürür. Kolajen açısından zengin fibrosaya, elastin açısından zengin atriyal/ventriküler katmanlara ve proteoglikan açısından zengin spongiozaya ayrılmaya devam eder. ECM bileşimi ve kapakçık yaprakçıklarının organizasyonu normal kapak fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. ECM'nin yeniden şekillenmesi ile yapısal bileşenlerinin düzensizliği, doğumdan hemen sonra veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek kapak malformasyonlarına yol açabilir (32).

Endokardiyal yastık ve EMT gelişimi için, birçok sinyal yolunun kritik işlevi vardır. EMT çoğunlukla yakındaki miyokarddan salgılanan sinyallerle başlatılır. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda; kalbin çıkış yolları ve AV kanal boyunca EMT'nin miyokarddan endokarda ilk indüksiyonu için kemik morfogenetik protein 2 (BMP2) sinyalinin gerekli olduğu saptanmıştır (31,33,34). BMP'ler; transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) süper ailesinin üyeleridir ve ağırlıklı olarak SMAD1/5/8'in aktivasyonu yoluyla sinyal verirler. BMP2, miyokarda T-box transkripsiyonunu indükleyerek miyokarda özgü gen ekspresyonunu da inhibe eder. Endotel hücrelerinde ekspresyon edilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endokardiyal yastık endotel hücre proliferasyonunu uyarır. TGF $\beta$ , "slug" sinyali aracılığıyla EMT'yi indüklerken; "snail" sinyali aracılığıyla da NOTCH1 ile VE-cadherin (VE-cad)'i baskılar ve EMT'yi indükler. Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali de endokardiyal yastık EMT'sini artırır. Yastıklar oluşturulduktan sonra endokardiyal VEGF ekspresyonu endotel hücre proliferasyonunu sürdürür ve EMT'yi inhibe eder (31).

### 2.3. DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI (DKH)

Doğumsal Kalp Hastalığı embriyogenez sırasında oluşan kalbin veya majör kan damarlarının yapısal, işlevsel ya da metabolik anormalliklerini ifade eder. Doğumsal kalp hastalıkları, tüm doğumsal anomalilerin %28'ini oluşturur. Prevelansı dünya çapındaki çalışmalarda büyük farklılıklar göstermektedir (35). Genel popülasyonda, DKH görülme sıklığı yaklaşık 1000 canlı doğumda 3 ile 12 arasındadır (17,36,37). Prematüre bebeklerde %2, spontan abortuslarda %10-25 ve ölü doğumlarda %3-4 olacak şekilde görülme sıklığı daha fazladır (17). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, DKH prevelansı 7,7/1000 olarak bulunmuştur. Çalışmaya 1693 hasta alınmış ve %32,6 ile en sık DKH olarak ventriküler septal defekt (VSD) saptanmıştır, bunu %15,9 ile patent duktus arteriyosus (PDA) ve %13,1 ile atriyal septal defektin (ASD) izlediği görülmüştür (38).

Doğumsal kalp hastalıkları siyanozun varlığına göre siyanotik kalp hastalıkları ve asiyanotik kalp hastalıkları olarak iki ana gruba ayrılır. Asiyanotik kalp hastalıkları da hacim yüküne göre soldan sağa şantlı hastalıklar ve basınç yüküne göre obstrüktif hastalıklar olarak sınıflandırılır. Siyanotik hastalıklar ise pulmoner kan akımına göre pulmoner kan akımı artmış yada pulmoner kan akımı azalmış olarak sınıflandırılır (Tablo 1), (17).

**Tablo 1.** Doğumsal Kalp Hastalıkları Sınıflandırması

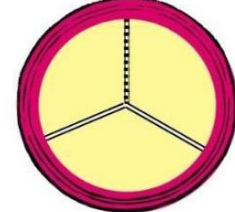
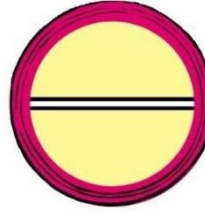
| DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI  |   |  |  |
|---|---|--|--|
| SİYANOTİK KALP HASTALIKLARI   |   | ASİYONATİK KALP HASTALIKLARI   |  |
| PULMONER KAN AKIMI ARTMIŞ   | PULMONER KAN AKIMI AZALMIŞ  | SOL-SAĞ ŞANTLI   | OBSTRÜKTİF   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Büyük arter transpozisyonu</li><li>➤ Trunkus arteriyozus</li><li>➤ Total pulmoner venöz dönüş anomali</li><li>➤ Tek ventrikül</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Fallot tetralojisi</li><li>➤ Triküspit atrezisi</li><li>➤ Pulmoner atrezi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Atrial septal defekt</li><li>➤ Ventriküler septal defekt</li><li>➤ Patent duktus arteriyozus</li><li>➤ Endokardiyal yastık defekti</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Pulmoner darlık</li><li>➤ Aort darlığı</li><li>➤ Aort koarktasyonu</li></ul> |

## 2.4. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK

Aort kapağı, genellikle eşit boyutlarda olan sağ koroner yaprakçık, sol koroner yaprakçık ve nonkoroner yaprakçık (posterior yaprakçık) olarak adlandırılan üç yaprakçıktan meydana gelen yarım ay şeklinde bir kapaktır. Biküspit aortik kapağı (BAK) embriyolojik gelişim sırasında, aort kapağının üç yaprakçığından ikisinin yapışıklığı nedeniyle ortaya çıkan anomalidir. Genellikle eşit olmayan iki yaprakçıktan oluşur. BAK hastalarının çoğunda birleşen iki yaprakçık arasında kapak dokusunu içermeyen fibröz bir çıkıntı olan raphe bulunur (39).



Triküspit aortik kapak



Biküspit aortik kapak

**Şekil 1.** Triküspit ve biküspit aortik kapak görünümleri

### 2.4.1. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK TARİHÇESİ

Biküspit aort kapağının en eski tanımı yaklaşık 500 yıl önce 1513 yılında insan kalbindeki kan akışını araştıran Leonardo Da Vinci'nin çizimlerine dayanmaktadır (40).



**Şekil 2.** Leonardo Da Vinci'nin biküspit aort kapağı çizimi (40)

Biküspit aort kapağının hastalık geliştirme eğiliminden ilk olarak Paget 1844 yılında bahsetmiştir. Peacock 1858 yılında, biküspit aortik kapaklı hastaların öncelikli

olarak obstrüksiyon geliştirmesi, sonrasında yetmezlik geliştirmesine dikkat çekmiştir (39). Abbott ise, 1928'de BAK ile aort hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımlamıştır (41). Wauchope, yaptığı otopsi çalışmalarında BAK'in kalbin en sık görülen doğumsal anomalisi olduğunu ortaya koymuştur (42). Anatomi ve patoloji çalışmaları 1970-1990 yılları arasında BAK ile aort diseksiyonu arasında net bir ilişki olduğunu doğrulamıştır (43).

"American College of Cardiology (ACC)" ve "American Heart Association (AHA)" tarafından 2006 yılında BAK ve asendan aort anevrizması ile seyreden kalp kapak hastalıkları için ilk kılavuz yayınlanmıştır (44). Bu kılavuz 2020 yılında güncellenmiştir (45).

#### **2.4.2. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK EPİDEMİYOLOJİSİ**

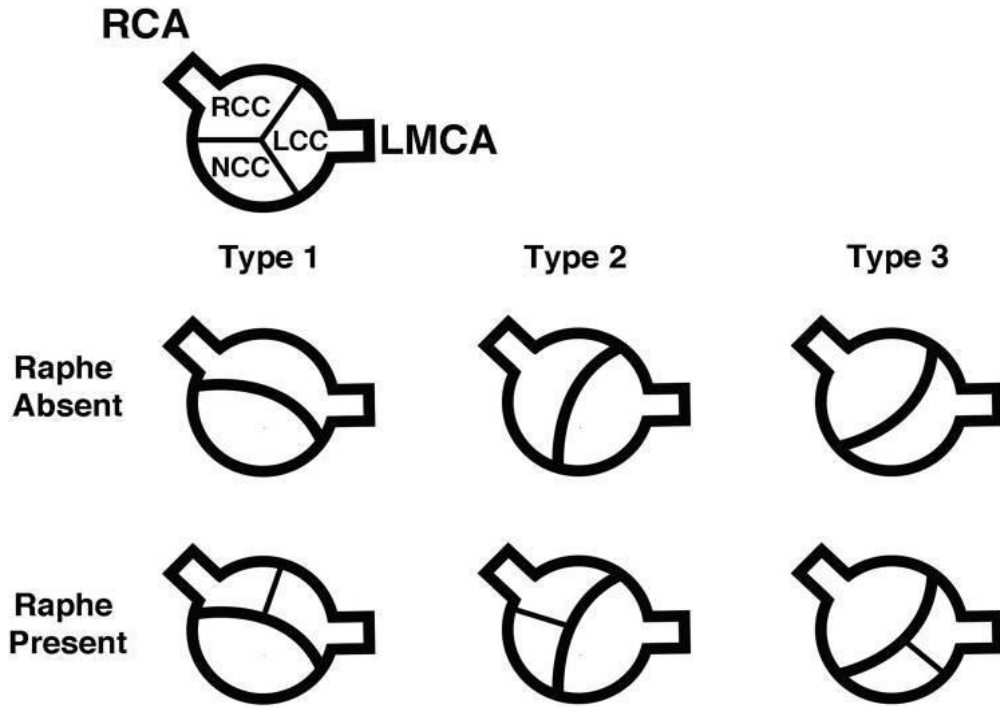
BAK hastalığı, en sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır. Prevalansının %0,5 ile %2 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde kızlardan 3 kat daha fazla görülür (1-3). Tanı konulmamış, asemptomatik BAK hastaları ancak insidental olarak görüntülemeler sırasında veya otopsi sırasında saptanabilir. Bu vakaların bazılarında asla tanı koyulmayabilir, bu da tanı almamış vakaların gerçek sıklığının ve yaygınlığının değerlendirilmesini zorlaştırır (46).

Son yıllarda çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde; 2016-2018 yılları arasında Danimarka'da 25556 yenidoğan ile yapılan bir çalışmada BAK prevalansı %0,77 olarak saptanmıştır (47). Türkiye'de 2002-2003 yılları arasında 1075 yenidoğan ile yapılan çalışmada BAK prevalansı %0,46 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkeklerde %0,71, kızlarda %0,19 olarak bulunmuştur (48). Afrikan Amerikalı'larda ise BAK prevalansı %0,17 olarak saptanmıştır. BAK prevalansında ırksal farklılıklar görülmektedir (49).

#### **2.4.3. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK MORFOLOJİSİ**

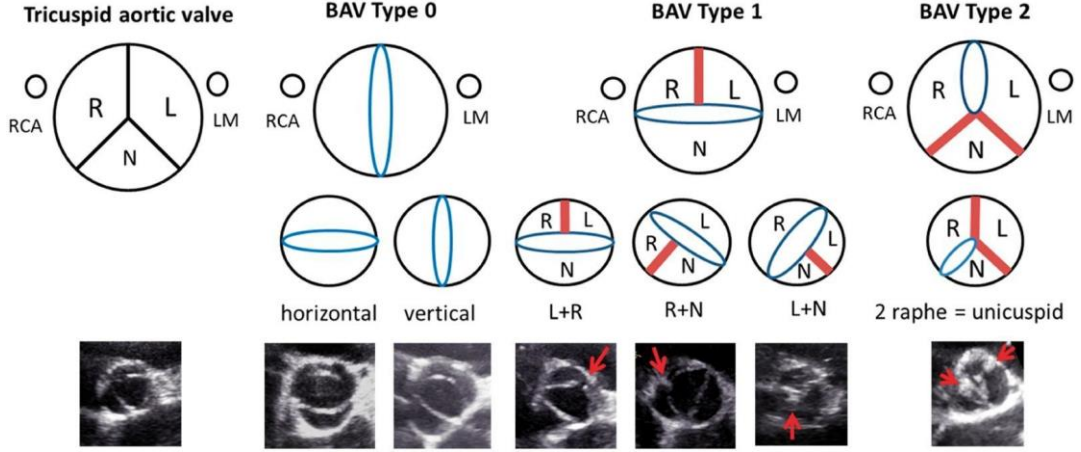
Biküspit aort kapak, her biri iki kapak çıkıntısından oluşan bir dizi kapak morfolojisini tanımlar. Bu çeşitli morfolojileri karakteristik alt tiplere ayırmak için birçok sınıflandırma şeması geliştirilmiştir. En çok kullanılan iki sistem Schaefer ve arkadaşları ve Sievers ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (40,50,51).

Schaefer sistemi, ekokardiyografide parasternal kısa eksen görüntülemesinde BAK'ın açılım yönelimine ve aort kökünün şekline göre sınıflandırma yapmıştır. Aort şekline göre N:Normal, E: Sinüs silinmesi, A:Asendan dilatasyon olarak tanımlanmıştır. Kapak açılımına göre tip 1; sağ ve sol koroner yaprakçığın füzyonunun, tip 2; sağ ve non koroner yaprakçığın füzyonunun, tip 3 ise non koroner ve sol koroner yaprakçığın füzyonunun olduğu tip olarak sınıflandırılmıştır. Yaprakçık kaynaşma bölgelerinde raphe olarak isimlendirilen kalınlaşmalar görülebilir. Ancak ayırt edici bir özellik olarak değerlendirilememiştir (Şekil 3), (50).



Şekil 3. Schaefer sınıflamasına göre BAK tipleri (51)

Sievers sınıflandırması, cerrahi olarak tanımlanan BAK'ları, raphe sayısına göre, raphelerin konumuna göre ve kapakların işlevine göre sınıflandırmıştır. Raphe konumuna göre olan sınıflandırmada, tip 0 ; raphe yok, tip 1; bir adet raphe var, tip 2 ise 2 adet raphe var olan tiptir (Şekil 4),(51).



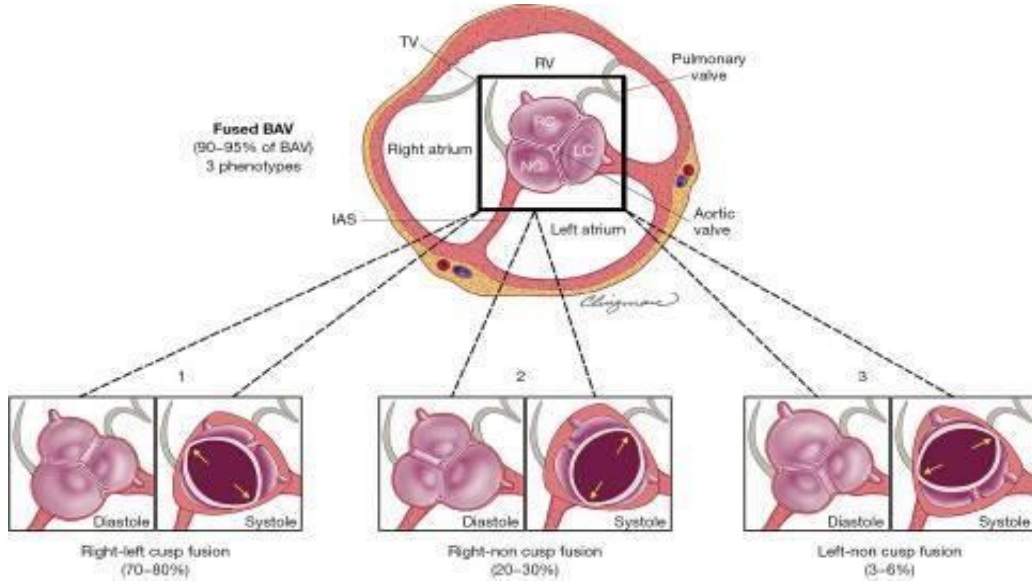
**Şekil 4.** Sievers sınıflamasına göre BAK morfolojilerinin şematik gösterimi ve ekokardiyografik görüntüleri (51,52).

Kang ve arkadaşları ekokardiyografi kullanarak yaptıkları sınıflamada; biküspit aortik kapağı raphe olan ve olmayan olarak ikiye ayırmışlardır. Raphe olmayan tip açılım, yönüne göre; raphe olan tip ise, raphenin konumuna göre sınıflandırılmıştır. Tip 1, sağ ve sol koroner yaprakçıkların füzyonu; tip 3, sağ ve non koroner yaprakçıkların füzyonu; tip 4, sol ve non koroner yaprakçıkların füzyonu olarak tanımlanmıştır. Raphe olmayan tip ise; tip 2, her iki koroner arterin ön yaprakçıktan çıktığı tip, tip 5 ise koroner arterlerin her bir yaprakçıktan çıktığı tip olarak sınıflandırılmıştır (53).

Michelena 2022 yılında BAK isimlendirmesi ve sınıflandırması için uluslararası fikir birliği üzerine bir makale yayınlamıştır. Uluslararası fikir birliği üç ana klinik tablo ve sonuç tipini, üç ana kapak tipini ve üç ana aortopati tipini tanımlar (54). Bu sınıflamada valvulo-aortopatiyi tipik valvulo-aortopati, kompleks valvulo-aortopati ve teşhis edilmemiş veya komplike olmayan aortopati olarak sınıflanmıştır (54).

Kompleks valvulo-aortopati, BAK durumuna, klinik ve prognostik açıdan eşlik eden kendisinden daha kötü olabilen ilişkili bozukluklarla karakterize edilir. Tipik valvulo-aortopati, ilerleyici BAK disfonksiyonu veya diğer önemli ilişkili bozuklukların eşlik etmediği, aort dilatasyonu ile en sık görülen tiptir. Her iki grup da enfektif endokardit ve aort diseksiyonu gelişme riski altındadır. Tanı konmamış veya komplike olmayan aortopatili BAK alt grubu, ancak otopside veya tesadüfen görüntüleme ile gün ışığına çıkabilir. Genellikle hafif veya ilerlemeyen valvulo-aortopati ile ömür boyu sessiz bir durum sergiler. Ancak bazen yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla da ortaya çıkabilir (54).

Uluslararası fikir birliğine göre kapak perspektifinden bakıldığında; füzyonlu BAK, iki sinüslü BAK, kısmi füzyonlu BAK olacak şekilde üç BAK türü vardır. Füzyonlu BAK %90-95 oranıyla en sık görülen tipidir. Füzyonlu tipte sağ-sol yaprakçık füzyonu, sağ-non koroner yaprakçık füzyonu ve sol-non koroner yaprakçık füzyonu olarak üç spesifik BAK fenotipi vardır (şekil 5),(54).



**Şekil 5.** Füzyonlu BAK (55)

#### 2.4.4. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK PATOGENEZİ

BAK'ın patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır (55). BAK, sadece iki normal yaprağın birleşmesi değil, karmaşık bir gelişim sürecinin ürünü olarak düşünülmektedir (56). BAK, valvülogenez sürecinde normalden farklı aortik kapak oluşumunun bir sonucudur. Valvülogenez sırasında aort kapağından geçen anormal kan akışının kapakçık ayrılmasında başarısızlıkla sonuçlandığını iddia eden bir görüş mevcut olmakla birlikte, iddiayı destekleyecek ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır. BAK hastalığının genetik kökeni net olarak belirlenmemiş olsa da kısmi kanıtlar genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Genetik etiyolojiyi destekleyen bir nokta olarak; BAK, aortun doğuştan gelen anormalliklerinden olan aort koarktasyonu ve patent duktus arteriyozus ile koroner arter anomallikleriyle yüksek oranda ilişkilidir (55).



Hayvan alışmaları, aortik kapak ve çıkış yolu gelişiminde nöral krest hücrelerinin önemli bir rol oynadığını ne sürmektedir. Faringeal ark ektodermisinde fibroblast büyüme faktörü 8 ekspresyonunun bozulması, BAK'a neden olarak büyük damarlar ve koroner arterlerde anormalliklere yol açabilmektedir. Nitrik oksitin, vaskülerite ve kapak oluşumunda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir deneyde, endotel nitrik oksit sentaz eksikliği olan farelerde BAK gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür (57,58).

Farklı BAK morfolojilerinin farklı etiyolojilere dayanabileceği gösterilmiştir (57). Sağ-sol (R-L) açılımlı BAK'ların, kalp çıkış yolunun proksimal kısmının anormal septasyonu sonucunda ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu durumun nöral krest hücrelerinin distorsiyonlu davranışından kaynaklandığı ve muhtemelen nitrik oksit bağımlı EMT'de oluşan morfogenetik bir kusurun sonucu olduğu dşnlmektedir. Bunun sonucunda R-L BAK'da, sağ koroner yaprakçık ve sol koroner yaprakçık kaynaşarak, tek bir anterior yaprakçık oluşturur. Non-koroner yaprakçık ise R-L BAK'larda normal gelişim göstermektedir. Sağ ve nonkoroner (R-N) BAK'lar ise, kalp çıkış yolu septasyonundan önce gelişen, embriyonik kalp çıkış yolundaki endokardiyal yastıklarının kusurlu oluşumunun bir ürünü olduğu dşnlmektedir. Bu nedenlerle, elde edilen bulgulara göre, R-N ve R-L tip BAK morfolojilerinin farklı genotiplere dayanabileceği dşnlmektedir (56,57).

#### **2.4.5. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK TANISI**

BAK tanısı en yaygın olarak Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile koyulur. Transözofageal ekokardiyografi (TEE), elektrokardiyografi (EKG) ile senkronize bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kalp tabanlı, kısa eksenli aort kapak görüntülemeleri ile de tanı koyulabilir (54).

TTE, kapak fonksiyon bozukluğunun hemodinamik değerlendirmesinde en iyi yöntemdir. Torasik aort boyutunun, aort koarktasyonunun varlığının ve diğer konjenital lezyonların değerlendirilmesinde kullanılabilen ve ilk tercih edilen yöntemdir (54). TTE'nin, aort kapak morfolojisini değerlendirmede çok düzlemlı tekniğin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %87 ve %91 olarak bildirilmiştir (39). Eğer TTE ile iyi görüntülenemez ise, TEE, BAK'ın tanısına ve fenotiplenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca TEE aort diseksiyonu ve enfektif endokarditin tanısında yüksek bir doğruluk oranına sahiptir (54).

MRG, standart ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında muhtemelen hem yüksek tanısal duyarlılığı hem de yüksek tanısal özgüllüğü vardır, ancak bu konuda çok az veri mevcuttur. MRG, stenotik ve regürjitan kapak lezyonlarının değerlendirilmesine yönelik hem ekokardiyografik hem de invazif kateter bazlı tekniklerle iyi korelasyon göstermektedir. Standart ekokardiyografi ile sıklıkla iyi görülemeyen veya tespit edilemeyen ilişkili kardiyovasküler lezyonlarla ilgili ek önemli bilgiler sağlar. MRG, aort koarktasyonu (AK) ve aort kökü anevrizmasının hem tanısı, hem de ağırlığının değerlendirilmesi için gereklidir. Ek olarak, cerrahi veya perkütan yolla tedavi edilen AK hastaların da cerrahi sonrası olası sekelleri değerlendirmek için MRG veya BT ile takibi zorunludur (59).

#### **2.4.6. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK KLİNİĞİ**

BAK hastalarında genellikle bebeklik ve çocukluk dönemlerinde semptom görülmez (60). Ayrıca BAK yaşam boyu da asemptomatik seyredebilir. Ancak BAK hastalarda; en sık olarak aort stenozu (AS) olmak üzere aort yetmezliğine (AY), aort dilatasyonuna, aort koarktasyonuna, kalsifik aort hastalığına ve torasik aort anevrizmasına neden olabilir. Aort dilatasyonu olan hastalarda ölümcül bir komplikasyon olan aort diseksiyonu görülme riski de bulunmaktadır (1-3). Ayrıca BAK'lı hastalarda enfektif endokardit gelişme riski de mevcuttur. Bazı hastalar endokardit sonrasında BAK tanısı alabilirler (61).

BAK'lı hastalarda aortik kapak hastalıkları izole görülebilir. Yapılan bir meta analizde; hastaların %13-30'unda orta ve daha ağır aort yetmezliği (AY), %12-37'sinde orta ve daha ağır AS geliştiği görülmüştür (44). AS görülen hastalarda muayenede sağ üst sternal kenarda sistolik ejeksiyon üfürümü ve ejeksiyon kliği duyulabilir. Karotit arter üzerinde trill alınabilir. Şiddetli AS de S2'de paradoksal çiftleşme duyulabilir. Ancak hafif ile orta dereceli AS'li çoğu çocuk asemptomatiktir. Nadiren, egzersiz intoleransı mevcut olabilir. Ağır darlık derecesine sahip çocuklarda, egzersizle göğüs ağrısı, kolay yorgunluk veya senkop görülebilir. Aortik kapakta kritik veya şiddetli darlık olan yenidoğanlarda, doğumdan itibaren günler veya haftalar içinde akciğer ödemi nedeniyle hipoperfüzyon belirtileri veya solunum sıkıntısı gelişebilir. BAK'lı çocukların neredeyse tamamı asemptomatik gruptadır (62).

Hafif AY'si olan hastalar asemptomatiktir. Kalp sesleri normaldir. Daha ağır AY'de konjestif kalp yetmezliği ile azalmış egzersiz toleransı, göğüs ağrısı şikayeti

olabilir. Genellikle semptomlar başladığında birçok hastada hızlı kötüleşme görülür. Orta ve ağır AY'de, oskültasyonda S1 azalmış olarak saptanır, S2 normal ve tek olabilir. Üçüncü ve dördüncü interkostal aralıkta dekresendo vasfında diastolik üfürüm duyulur. Ağır AY'de apekte middiastolik üfürüm olan '*Austin Flint üfürümü*' duyulabilir (63).

Aortopati, BAK'lı hastaların yaklaşık %20 ile %40'ında mevcuttur ve bu aort kapak fonksiyonundan bağımsız olarak aortik sinüslerin, çıkan aortanın ve/veya aortik arkın genişlemesi ile ilişkilidir (44). BAK'lı hastalarda aort dilatasyonunun yaygınlığı, incelenen popülasyona ve dilatasyonun tanımına bağlı olarak %70 oranına kadar çıkmaktadır (64).

BAK'lı 1890 hastayı seri görüntülemelerle yaklaşık 8 yıl takip eden retrospektif bir vaka serisinde, hastaların %47'sinde kapak ameliyatı gerektiği izlenmiştir. Ancak hastaların yalnızca %24'üne aort grefti gerektiği ve %0,1'inden azında aort diseksiyonu geliştiği görülmüştür (65).

Tanı koyulmamış, asemptomatik BAK genellikle yaşam boyu sessiz bir seyir izler ve klinik belirtiler göstermez. Ancak, bazı durumlarda otopsi sırasında veya insidental görüntüleme yöntemleriyle ortaya çıkabilir. Bu durum, genellikle retrospektif bir tanımlama ile değerlendirilir. Önemli bir nokta olarak, bazı BAK vakaları asla tanı almayabilir. Bu, tanı almayan vakaların dikkate alınmadığı durumda, BAK komplikasyonlarının gerçek sıklığı ve yaygınlığının değerlendirilmesi zorlaşır (46). Bununla birlikte insidental olarak BAK tanısı alan hastalarda genel olarak majör komplikasyonların, mortalitenin, endokarditin ve aort diseksiyonunun nadir olduğu görülmüştür. Ancak BAK'lı hastalarda aortopati olmasada yaşam boyu izlem gerekmektedir (64).

BAK'lı hastaların yaklaşık %20 ile %30'unda diğer aile bireylerinde de BAK ve/veya ilişkili aortopati görülebilir (44).

#### **2.4.7. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK TEDAVİSİ VE İZLEMİ**

Aort kapağının ekokardiyografi ile seri değerlendirmesi, kapağın fonksiyonel durumunu değerlendirmenin yanı sıra aort çapını, odacık boyutlarını ve ventriküler fonksiyonu ölçmek için değerli bir araçtır. Genel olarak hafif ile orta derecede kapak fonksiyon bozukluğu olan ve sol ventrikül (LV) boyutları ve fonksiyonu normal olan

hastalar düzenli aralıklarla ekokardiyografi ile izlenmelidir. Ciddi kapak fonksiyon bozukluğu olan, semptomatik hastalarda ve/veya anormal sol ventrikül (LV) boyutları ve fonksiyonu olan hastalarda aort kapak replasmanı endikedir (54).

BAK ilişkili AS'nin ve AY'nin altın standart tedavisi cerrahi aort kapak replasmanıdır. Bununla birlikte, son nesil transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) cihazları ve öncesinde yapılan EKG ile işaretlenmiş kardiyovasküler bilgisayarlı tomografi analizi rehberliğinde, TAVR'ın teknik başarısı önemli ölçüde artmıştır. Yüksek cerrahi riski olan BAV ve AS'li hastalar için TAVR, AVR'nin bir alternatifi olabilir (46). Valvüler AS için, perkütan balon aortik valvüloplastide, çoğu merkezde orta ila şiddetli doğumsal AS'si olan çocuklarda açık cerrahi valvotominin yerini almıştır. Birden fazla çalışma, balon aortik valvüloplastinin, çok düşük mortalite oranıyla cerrahi onarımla benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir (62). Ağır AS olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği tedavisinde pozitif inotropik ilaçlar ve diüretikler cerrahi veya balon valvüloplasti öncesinde stabilizasyon için kullanılabilir. Hafif AS için aktivite kısıtlaması gerekli değildir. Orta derecede AS olan hastalar için çeşitli seviyelerde aktivite kısıtlaması gereklidir (62).

BAK ve ciddi aort dilatasyonu (>4.5 cm) olan hastalarda cerrahi müdahale zamanlamasını belirlemek için en az yıllık olarak yapılan aort görüntülemesi uygun bir yaklaşımdır. Aort çapında hızlı bir değişim hızı veya ailede aortik diseksiyonuna öyküsü gibi aortik diseksiyon riskini artıran risk faktörlerine sahip hastaların daha sık izlenmesi de gerekebilir. BAK'lı hastalarda, semptomu olsun ya da olmasın, aortik sinüslerin veya çıkan aortun çapının  $\geq 5.5$  cm olduğu durumlarda cerrahi önerilmektedir. Aile öyküsü olan, yıllık aort büyüme hızı  $>0,5$  cm ve aort koarktasyonu olan hastalarda, aort boyutu 5.0 ile 5.5 cm arasında ise, cerrahi girişim ile aortik sinüsleri ve/veya çıkan aortu değiştirmek için makul olduğu bir merkezde cerrahi müdahale yapılması önerilir (44).

Kapakçıklarda belirgin bir bozulma yaşanmadan önce erken sevk, başarılı kapak onarımı şansını artırabilir. İzole aort yetmezliği olan hastalar, aort kapak onarımı ile uzun süreli antikoagülasyon ihtiyacından kurtulabilirler (54).

## **2.5. BİKÜSPİT AORTİK KAPAĞA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR**

### **2.5.1. AORT STENOZU**

Aort stenozu, BAK hastalığının en yaygın komplikasyonudur (2). AS çoğunlukla romatizmal hastalıklardan veya biküspit aortik kapağın veya triküspit aortik kapağın kalsifikasyonundan kaynaklanır (66). BAK hastalığı olanlarda darlık, triküspit aort kapağa sahip olanlara göre yaklaşık yirmi yıl önce ortaya çıkar (67). Valvüler tipteki aortik stenozun en sık nedeni BAK hastalığıdır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Genellikle BAK'lı hastaların çoğunda 40 yaşından sonra stenoz veya yetmezlik gelişir. BAK'lı aortik stenozların %50'sinden fazlasına aort dilatasyonu da eşlik eder (62,66).

Mekanik stres nedeniyle oluşan endotel hasarı, lipitlerin ve inflamatuvar hücrelerin kapak içine penetrasyonuna neden olur. Lipid oksidasyonu bu lezyondaki inflamatuvar aktiviteyi ve profibrotik sitokinlerin salgılanmasını daha da artırır. Matris metalloproteinazlarında etkisiyle kapak içinde biriken düzensiz fibröz doku, yaprakçık kalınlaşması ve sertliğinin artmasına ve bunlarında sonucunda da AS'na neden olan kalsifikasyona giden inflamatuvar süreci tetikler (68).

### **2.5.2. AORT YETMEZLİĞİ**

Aort yetmezliği, tüm BAK fenotiplerinde ortak bileşenlere sahiptir. Yetmezlikli kapaklarda kaynaşmış yaprakçıkların prolapsusu neredeyse her zaman mevcuttur. Genellikle raphe bölgesinde ve asimetric kapaklarda görülen kapakçık kaçakları da benzer şekilde aort yetmezliğine yol açar. Vakaların sınırlı, ancak önemli bir kısmında, muhtemelen uzun süredir devam eden yetersizliğin bir sonucu olarak, kaynaşmamış yaprakçıkta da prolapsus görülebilir (69).

Aort dilatasyonu BAK'lı hastalara sıklıkla eşlik eder. BAK onarımından sonra aort kökünün ilerleyici dilatasyonu, takip sırasında AY'nin nüksetmesine neden olabilir. Bu nedenle aort dilatasyonunun, AY patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (69).

### **2.5.3. AORT KOARKTASYONU**

Transvers ve proksimal inen aortik arkın daralması olan konjenital aort koarktasyonu tüm doğuştan kalp hastalıklarının %4 ile 8'inde görülür. Erkeklerde 2 kat daha fazladır. Sıklıkla sol subklavyen arterin distalinde jukstaduktal kanalın yanında olur. Aort koarktasyonu olan hastaların %50'sinden fazlasında BAK saptanmıştır. Aort koarktasyonu ile en yaygın ilişkilendirilen anomali BAK hastalığıdır. Ayrıca büyük arter transpozisyonu (BAT), çift çıkışlı sağ ventrikül gibi doğuştan kalp hastalıklarıyla da ilişkilendirilmiştir (62, 70).

### **2.5.4. AORTOPATİ**

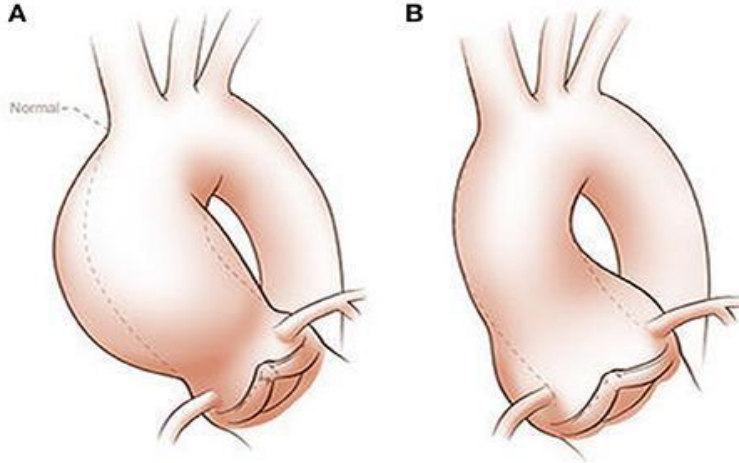
BAK aortopatisinin damar duvarındaki genetik bir defektten mi kaynaklandığı, yoksa değişen hemodinaminin bir sonucu mu olduğu ya da, her ikisinden dolayı mı kaynaklandığı tartışma konusu olmuştur. Nöral krest hücrelerinin göç etme yeteneğindeki anormalliklerin hem kapak, hem de aort patolojilerinin ortaya çıkmasına neden olan ortak bir mekanizma olabileceği teorisi ortaya atılmıştır (71).

BAK aortopatisinin patogenezinde damar duvarı bütünlüğündeki doğal kusurların olduğu öne sürülmüştür. Tübüler çıkan aorttaki kan akışının ve kayma geriliminin, önemli bir tıkanıklık olmasa bile BAK nedeniyle belirgin şekilde değiştiğine dair kapsamlı kanıtlar vardır (72, 73). Spesifik olarak, aortik media içindeki vasküler düz kas hücrelerinin mimarisindeki değişiklikler, ilerleyici kistik medial nekroza ve sonucunda da dilatasyon ve anevrizma oluşumuna neden olabilir. Anormal matriks protein ekspresyonu, BAK aortopatisinde önemli bir rol ve fonksiyon oynamaktadır (71).

#### **2.5.4.1. AORT DİLATASYONU**

BAK aortopatisi yüksek oranda heterojenlik gösterir. BAK hastalarında genel olarak üç farklı aort dilatasyonu paterni gözlenir. En yaygın olan Tip 1, çoğunlukla eğriliğin konveksitesi boyunca asimetric olarak yer alan aort kökü dilatasyonu ile birlikte veya tek başına olan asendan aortanın dilatasyonunu içerir. Bu dilatasyon, genellikle yaşlı bireylerde, bazı valvüler stenoz dereceleriyle birlikte ve sağ sol yaprakçık birleşim modeliyle ilişkilidir. Tip 2, aort kök dilatasyonu olmadan veya çok az dilatasyon ile yalıtılmış asendan aortik tutulum olarak tanımlanır. Proksimal veya

transvers ark tutulumu eşlik eder. Sıklıkla sağ non koroner yaprakçık kaynaşmasıyla ilişkilidir. Tip 3, izole aort kökü dilatasyonunu içerir ve genç bireylerde görülür. Aort yetmezliği ve daha fazla aortik komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir. Kılavuzlar bu üç fenotipi sırasıyla artan fenotip, genişletilmiş fenotip ve kök fenotipi olarak adlandırmaktadır (Şekil 6), (69,71,72).



**Şekil 6.** Çıkan aort dilatasyonları, A: sinotübüler bileşkenin üzerinde yer alan tübüler bir fenotip, B: Altında yer alan bir aort kökü dilatasyonu fenotipi (72)

### 2.5.5. ENFEKTİF ENDOKARDİT

Enfektif endokardit, endokard dokusunun enfeksiyonudur. Enfektif endokardit, tanı, antibiyotik tedavisi, komplikasyon yönetimi ve cerrahi tekniklerdeki önemli ilerlemelere rağmen halen yüksek morbidite ve mortalite taşıyan, hastane içi mortalite riski yaklaşık %20 olan ciddi bir durumdur (74).

Aort stenozu veya yetmezliğinin eşlik etmediği izole BAK'lı hastalarda, enfektif endokardit profilaksisi endike değildir. Enfektif endokardit prevalansı son yıllarda azalmakla birlikte insidansı %2-5 arasında bildirilmektedir. Retrospektif nitelikte çok sayıda çalışma yayınlansa da, BAK hastalarında enfektif endokarditin gerçek insidansı ve risk büyüklüğüne ilişkin sonuçlar belirsizliğini korumaktadır (74,75).

### 2.5.6. PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS (PDA)

Patent duktus arteriozus, en sık görülen doğumsal kalp defektlerinden biridir ve zamanında doğan bebeklerde tüm doğumsal kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur. PDA, kalpten çıkan iki büyük kan damarı (aort ve pulmoner arter) arasındaki

kalıcı bir açıklıktır. Duktal açıklığın korunması fetüsün normal gelişimi için esastır. Ancak yenidoğanda, duktus arteriyozusun (DA) kalıcı açıklığı önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. DA'nın açıklığı temel olarak düşük fetal oksijen gerilimi ve COX enzimi tarafından araşidonik asit metabolizmasından üretilen prostanoitler ile kontrol edilir. Term doğumdan sonraki 24-72 saat içinde DA, oksijen geriliminin artması, dolaşımdaki prostaglandin E2 (PGE2) ve prostasiklinlerin (PGI) azalması sonucunda daralarak intraluminal iskemik hipoksiye neden olur. Bu da duktusun kapanmasına ve yeniden şekillenmesine yol açar. Term bebeklerde PDA genellikle fonksiyonel bir defekt ile ilişkilirken, preterm bebeklerde immatürite ile ilişkilidir (76).

PDA nadiren spesifik genetik defektlerle ilişkilidir. TFAP2B'deki mutasyonlar, patent duktus arteriyozusun ailesel bir formu olan Charge sendromuna neden olur. Bu sendromda PDA'ya ek olarak BAK birlikteliği de bulunabilir (77). TBX-5 gen mutasyonu ile ilişkili Holt-Oram sendromunda da PDA ve BAK birlikteliği görülebilmektedir (78). Ek olarak bazı genetik mutasyonlarda PDA, VSD ve BAK'ın bir arada bulunabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (79).

## 2.6. GENETİK TERİMLER

Gen; kromozom üzerinde belli bir konum ve lokusta bulunan, deoksiribonükleik asit (DNA)'nın belirli görevlerini yapan bölgeleridir. Vücuttaki her nükleoluslu hücre, yaklaşık olarak 25.000 gen içeren insan genomunun kendi kopyasını taşır. İnsan genomu, embriyogenez, gelişim, büyüme, metabolizma ve üreme dahil olmak üzere insanı işlevsel bir organizma yapan tüm yönler için gerekli olan genetik bilgiyi içeren büyük miktarda DNA içerir (80).

Lokus; bir genin, genom üzerindeki konumudur.

Allel; her genin biri anneden biri babadan gelen alternatif kopyasıdır.

Karyotip; her türün genomunu oluşturan kromozomlarının, sayısı ve morfolojisi açısından karakteristik kromozom komplementidir.

Ekzon; gen üzerinde kodlanan kromozom bölgelerinden oluşan RNA'da yer alan nükleik asit dizisidir.

İntron; DNA'nın kodlanmayan bölgeleridir (80).



Mutasyon; DNA'nın nükleotid dizisinde veya düzeninde herhangi bir değişiklik olmasıdır. Hücredeki kromozom sayısını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonları), bireysel kromozomların yapısını değiştiren mutasyonlar (kromozom mutasyonları) ve bireysel genleri değiştiren mutasyonlar (gen mutasyonları) olarak üç kategoriye ayrılabilir. Genom mutasyonları, mayoz veya mitoz sırasında kromozom ayrılmasında oluşan hatalardan kaynaklanan, bütün kromozom sayısındaki değişikliklerdir. Kromozom mutasyonları, bir kromozomun sadece bir kısmını içeren değişikliklerdir, kısmi çoğaltmalar, silinmeler, inversiyonlar ve translokasyonlar gibi spontan olarak oluşabilir veya mayoz sırasında translokasyonlu kromozomların anormal ayrılmasından kaynaklanabilir. Gen mutasyonları, nükleer veya mitokondriyal genomların DNA dizisindeki değişikliklerdir ve tek bir nükleotidin değişmesinden milyonlarca baz çiftini etkileyebilecek değişikliklere kadar değişkenlik gösterebilir (80).

Polimorfizm; bir popülasyonda %1'den daha fazla bulunan genetik farklılıklardır. Polimorfizmin birçok türü vardır. Bazı polimorfizmler, yüzlerce milyon baz çifti DNA'nın delesyonları, duplikasyonları gibi olan varyantlardan kaynaklanır ve herhangi bir bilinen hastalık fenotipiyle ilişkilendirilmez. Ancak bazı değişikliklerde ciddi hastalıklara neden olan varyantlara sebep olabilir (80).

Sitogenetik; kromozomların, yapılarının ve kalıtlarının incelenmesidir. İnsan sitogenetiğinin bilimi, ilk olarak insan kromozom sayısının 46 olduğunun 1956'da tespit edilmesiyle başlamıştır (80).

### **2.6.1. DOğUMSAL KALP HASTALIKLARI VE GENETİK**

DKH'nın etiyolojisi heterojendir ve DKH'na çevresel katkının etkisi kesin olarak bilinmemesine rağmen, tahminen %10'unda etkili olduğu düşünölmektedir. Bunlar arasında, genellikle gebelik öncesi diyabet, erken başlangıçlı preeklampsi, maternal obezite, maternal enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar ve bir dizi olası çevresel maruziyet yer alır (81,82). Bu çevresel risk faktörleri aynı zamanda genetik olarak yatkın bireylerde genetik riski de değiştirebilir (81).

Pek çok grubun kapsamlı çabalarına rağmen, DKH'nın arkasındaki nedensel genetik mekanizmalar halen tam olarak anlaşılamamıştır ve DKH'nın yaklaşık %55'inde genetik tanı bulunmamaktadır (7,81).

Yaklaşık 400 genin DKH patogenezi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Transkripsiyon faktörlerini, hücre sinyal transdüserlerini ve kromatin modifiye edicileri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, kalp gelişiminde önemli olan hücre tipi spesifikasyonunu, farklılaşmasını ve paternine etkileyerek kalp yapısında ve fonksiyonunda bozulmalara neden olabilir (7).

Karyotip yaklaşımları 5-10 Mb'den büyük kromozomal değişiklikleri tespit etmiş ve trizomi 21 (atriyoventriküler kanal defekti), trizomi 18 (VSD ve pulmoner stenoz), trizomi 13 (ASD, VSD ve BAT), Turner sendromu (VSD, Aort koarktasyonu ve aort stenozu) ve Klinefelter sendromu (Ebstein anomalisi ve Fallot Tetralojisi) dahil olmak üzere DKH ile ilişkili ilk anöploidileri keşfetmiştir (81).

'*Copy number varyant*' (CNV) kazançları ve kayıpları hem sendromik hem de sendromik olmayan DKH'na önemli katkılarda bulunur. Sıklıkla CNV'larının neden olduğu DKH arasında 22q11.2 delesyon sendromu, Williams-Beuren sendromu (7q11.23 delesyon), Cri-Du-Chat sendromu (5p15.2 delesyon), Kedi gözü sendromu (22q11 inversiyon veya duplikasyon), Jacobsen sendromu (11q delesyon), 1p36 delesyon sendromu, 1q21.1 delesyon/duplikasyon sendromu, 8p23.1 delesyon sendromu vb. yer almaktadır (81).

Embriyonik kardiyak gelişim sırasında görevli transkripsiyon faktörleri de DKH patogenezinde oldukça önemlidir. NOTCH sinyal yolu kalp de dahil olmak üzere embriyonik yapıların ve organların gelişiminde önemli bir rol oynayan hücre gelişimi ve farklılaşmasında çeşitli işlevlere sahiptir. Çalışmalar, NOTCH yolağı genlerindeki varyantların DKH'na neden olabileceğini göstermiştir. NOTCH1'deki mutasyonlar kalp lezyonlarına ve izole ya da sendromik DKH'na neden olabilir. Ayrıca, NOTCH2 ve onun ligandı JAG1'deki mutasyonlar nedeniyle neredeyse tüm Alagille sendromu vakalarında DKH'nın mevcut olduğu bildirilmiştir (83).

Vaskülogenez ve anjiyogenezde önemli olan VEGF sinyal yolu da ağırlıklı olarak fallot tetralojisi olmak üzere DKH ile de ilişkilendirilmiştir (81,84).

DKH'nın monogenik nedenlerini belirlemek için tam ekzom dizileme (WES) yapılması, DKH'nın yalnızca %20-30'u için moleküler tanı sağlamıştır (85,86). Ayrıca, hastalığa neden olduğu varsayılan genlere (örneğin, NOTCH1, FLT4 ve SMAD6) sahip bazı aileler, eksik penetrasyon ile karakterize edilen bir kalıtım modeli sergilemektedir (12,81).

Monojenik nedenler, anöploidiler ve bilinen hastalığa neden olan CNV'ler konjenital bozukluğu olan hastaların çoğunu açıklayamadığından, kodlanan ve kodlanmayan genlerin epistatik etkileri gibi karmaşık kalıtım modellerinin eksik kalıtımsallığın bir kısmını açıklayabileceği düşünülmektedir (81).

## **2.6.2. BİKÜSPİT AORTİK KAPAK VE GENETİK**

BAK, düşük penetrasyonlu, değişken ekspresyonlu otozomal dominant kalıtıma sahip heterojen bir hastalık grubudur. BAK'lı hastaların çoğunda ekstrakardiyak anormallikler olmamasına rağmen, aynı zamanda bilinen genetik sendromların bir bileşeni olarak da ortaya çıkmaktadır. Zaman zaman da BAK sendromik özellikleri olmayan geniş ailelerde karmaşık kalıtım gösterir. Bazı ailelerde otozomal dominant kalıtım göstermesine rağmen, hiçbir tek gen modeli BAK kalıtımını net bir şekilde açıklayamamaktadır (1,6)

Son yıllarda, çok sayıda genin veya tüm ekzomların veya genomların analizine olanak tanıyan dizileme teknolojileri kullanılmaktadır. Bu analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, monogenik ve çok faktörlü karmaşık özelliklerde hastalık bilgisini ve teşhisini artırmak için umut verici bir araştırma olanağı sunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda öne çıkan genler; NOTCH1, FBN1, NKX2.5, GATA4, GATA5, ACTA2, AXIN1, TGFBR1, TGFBR2 ve SMAD6'dır (4,8-10,12)

### **2.6.2.1. SENDROMİK HASTALIKLAR İLE SEYREDEN BAK VE GENETİK**

Turner sendromu (TS) tüm sendromlar içinde en yüksek BAK prevalansına sahiptir. TS, kadınlarda bir X kromozomunun kısmen veya tamamen yokluğundan kaynaklanır. BAK, TS'li kadınların %30'undan fazlasında görülür. Bu hastalarda BAK prevalansının yüksek olması, X kromozomu genlerinin kopya sayısındaki azalmanın BAK oluşumuna zemin hazırlayabileceği hipotezini düşündürmüştür. Loeys-Dietz sendromlu (LDS) hastaların yaklaşık %10'unda BAK mevcuttur. Bu da LDS'nu Turner sendromundan sonra BAK ilişkili ikinci en yüksek sendrom yapmaktadır. Velokardiyofasiyel sendrom (VCFS) hastalarında da BAK sık görülür. VCFS hastalarında öğrenme güçlükleri, hipoparatiroidizm, otoimmün problemler, ventriküler septal defektler (%60), kesintili aortik ark (%40) ve patent duktus arteriyozus (%30) dahil olmak üzere konotrunkal kalp malformasyonları gibi tanınabilir sendromik

özellikler de bulunur. BAK'ın daha az sıklıkla eşlik ettiği sendromlar arasında trizomi 21'in neden olduğu Down sendromu, NOTCH ligandları JAG1 veya JAG2'nin mutasyonunun neden olduğu Alagille sendromu, epigenetik düzenleyiciler KMT2D veya KDM6A'nın mutasyonunun neden olduğu Kabuki sendromu ve periventriküler nodüler heterotopiye ve mitral kapak malformasyonlarına neden olan FLNA mutasyonları bulunmaktadır (4,5). Marfan sendromu ve vasküler Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu bozukluklarının bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilir (4).

### **2.6.2.2. SENDROMİK OLMAYAN BAK VE GENETİK**

BAK'lı hastaların çoğu sendromik özelliklere sahip değildir. Başka doğumsal kalp ve damar anormallikleri eşlik edebilir. Özellikle sol taraflı lezyonların sıklığı anlamlı derecede artmaktadır. Sendromik olmayan ailelerde, birinci derece akrabalarda BAK prevalansı, genel popülasyondan 10 kat daha yüksek saptanmıştır (2). BAK'ın kalıtsallığının %90 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir ve birden fazla alel, aynı ailede BAK ile veya BAK olmadan diğer doğumsal kalp kusurlarına neden olacak şekilde etkileşime girebilir. Ancak farklı ailelerde BAK gelişiminden farklı kalıtım paternlerine sahip farklı genlerdeki mutasyonların sorumlu olması muhtemeldir (6).

Kümülatif veriler, az sayıda olguda BAK oluşumunun, birçok farklı gendeki nadir veya özel mutasyonlardan kaynaklandığını göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda öne çıkan genetik mutasyonlar; NOTCH1, FBN1, NKX2.5, GATA4, GATA5, ACTA2, AXIN1, TGFBR1, TGFBR2 ve SMAD6'dır (4,5,8-10,12).

### **2.6.3. BAK İLE İLİŞKİLİ GENLER**

#### **2.6.3.1. NOTCH1**

NOTCH sinyal yolunun, insan kalbinin gelişiminde anahtar bir rolü vardır. Vasküler endotelial hücrelerinin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu düzenler. Kalp kapakçığı gelişiminde kritik bir rol oynar (87). NOTCH1-4 adında dört adet NOTCH reseptörü bulunur (88). NOTCH1, NOTCH ailesinin önemli bir üyesi olarak, E-cadherin ekspresyonunu inhibe ederek endotelialden mezenchimal geçişte (EMT) yer alır (87,89).

İnsanlarda NOTCH1 mutasyonlarının veya varyasyonlarının BAK ve anevrizma gibi diğer kardiyovasküler defektlere neden olduğu bilinmektedir (90,91). Aort anevrizması hastalarından ve BAK hastalarından izole edilen endotel hücrelerinde NOTCH1'e bağımlı EMT potansiyeli zayıflamıştır (92). Üstelik, NOTCH1 mutasyonları kapak kalsifikasyonuna neden olur (93).

#### **2.6.3.2. NKX2.5**

NKX2-5, homeodomain içeren transkripsiyon faktörlerinin NK-2 ailesine aittir. NKX2-5 geni, kromozom 5q35.1'de bulunur ve 2 ekzondan oluşur. NKX2-5, erken embriyonik kalp gelişimi sırasında transkripsiyonel bir düzenleyicidir (90,91).

Bazı kardiyak spesifik transkripsiyon faktörleri memeli kalp gelişiminde rol oynamaktadır. Doğumsal kalp hastalığında bu faktörlerin aktivitelerinin bozulduğu gösterilmiştir. NKX2-5 geni de bu grubun önemli bir üyesidir. Heterozigot NKX2.5 mutasyonları, atriyoventriküler iletim bloğu ve atriyal, ventriküler, konotrunkal septasyon ve AV kapak oluşumundaki çeşitli kusurlarla ilişkilendirilmiştir (90,91)

NKX2-5 geninin keşfi, kalp gelişimi ve doğumsal kalp hastalığının altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılmasında etkili olmuştur. Ayrıca NKX2-5 homeodomain aracılığıyla, kardiyak gelişim ile ilişkili diğer genlerden GATA4 ve Tbx5 ile sinerjik olarak etkileşime girer. Hastalarda tanımlanan NKX2-5 mutasyonlarının GATA4 ve Tbx5 ile etkileşimin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (90,91,94).

Yapılan bir çalışmada, mutasyonlu NKX2.5'in atrial natriüretik faktör (ANF) ve endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) promotörlerini transaktive etmediğini gösterilmiştir. Bu durum, NKX2.5'in BAK'a neden olabileceğini düşündürmektedir (95).

#### **2.6.3.3. BMP2, BMP4**

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP)'nin sinyali miyokard gelişimi için gereklidir (96). BMP'ler, şu ana kadar tanınan 30'dan fazla liganda sahip, TGF- $\beta$  süper ailesine ait büyüme faktörlerini içerir. NOTCH sinyali EMT'yi başlatır sonrasında hem BMP hem de TGF $\beta$  sinyali, endotelin mezenkime göçünü uyararak mezenkimal hücre invazitesini arttırmak için NOTCH ile sinerji oluşturur. Bu üç temel sinyal yolu birlikte kalp yastıklarının oluşmasına ve bunların mezenşimle doldurulmasına yardımcı olur.

Sonuç olarak olgun kalp kapakçıklarının gelişimi için gereken olaylar dizisini başlatır (97). Ancak literatürde BMP gen ailesinin BAK'lı hastalarda çalışıldığı sadece iki çalışma bulunmaktadır.

BMP-2 ve BMP-4 genleri ile BAK arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; BMP-2 geninde rs235768 ve rs15705 ekzon bölgeleri, BMP-4 geninde de dört ve beşinci ekzonlar değerlendirilmiş ve herhangi bir mutasyon saptanmamıştır (12). Başka bir çalışmada BMP2 haploins yetmezliği saptanan bir vakada BAK ve çıkan aort anevrizması da görülmesi nedeniyle BMP-2 geninin semilunar valvülogenezde etkili olabileceği vurgulanmıştır (98).

#### **2.6.3.4. TGFBR1, TGFBR2**

TGFBR1 ve TGFBR2'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar, Loeys-Dietz sendromu olan hastaların yanı sıra Marfan sendromu, ailesel torasik aort anevrizmaları ve diseksiyonları olan bazı hastalarda saptanmıştır (99). Yapılan bir çalışmada sendromik olmayan BAK ile aortopatisi olan bir ailede TGFBR2 mutasyonu olduğu gösterilmiştir. Ancak BAK hastalığında TGFBR mutasyonlarının gerçek insidansı bilinmemektedir (100).

#### **2.6.3.5. FBN1**

Fibrillin-1(FBN1), temel bir ECM bileşenidir. Fibrilinden zengin mikrofibrilleri, vasküler düz kas hücrelerini bitişik elastin fibrillerine bağlayarak doku gelişiminin düzenlenmesinde ve doku elastikiyetinin korunmasında önemli bir rol oynar (101).

FBN1 mutasyonu olan hastalarda BAK prevalans tahmini oldukça değişkendir. BAK'a sahip Marfan sendromlu hastalarda FBN1 gen mutasyonu ile FBN1 aşırı ekspresyonu olduğu saptanmıştır (102).

#### **2.6.3.6. SMAD6**

SMAD6, BMP sinyal yolunun hücre içi bir inhibitörünü kodlar (103). SMAD6 mutasyonu sonucunda BMP inhibisyonunda azalma olmasıyla BAK geliştiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada SMAD6'nın bir varyantı, biküspit aort kapağı, aort stenozu, aort koarktasyonu ve kalsifikasyonu olan bir hastada saptanmıştır (104).

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da SMAD6'nın varyantlarının BAK patolojisinin genetik etiolojisindeki rolünü doğrulamıştır (12,105).

#### **2.6.3.7. GATA4**

GATA4, GATA ailesinde yer alan önemli bir transkripsiyonel aktivatördür. GATA4 geni 8. kromozomun kısa kolu (8q23.1) üzerinde bulunur ve 442 amino asitten oluşan bir protein kodlar (11). Kalp gelişimi için kritik bir transkripsiyon faktörüdür (13-16).

Endotel hücrelerinde GATA4'ün seçici ablasyonunun, bu hücrelerin EMT'ye girememesine neden olduğu ve bunun da kapak mezenkimal hücrelerinin azlığına yol açtığı saptanmıştır (106). GATA4; GATA5 ve NKX2.5 gibi transkripsiyonel faktörler ile ANF ve eNOS gibi hedef genlerin ekspresyonunu sinerjistik olarak aktive eder. Bu hedef moleküllerdeki fonksiyon kaybı mutasyonlarının BAK ile nedensel olarak ilişkilendirildiği gösterilmiştir (11).

GATA4, BAK ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (23,107). Bu çalışmalarda, GATA4'ün EMT sürecindeki kritik hedefleri de belirlenmiştir. Bununla birlikte, BAK formasyonu ve ilişkili komplikasyonlarının daha iyi anlaşılması için daha gelişmiş çalışma modellerine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (107).

#### **2.6.3.8. GATA5**

GATA5 geni 20. kromozom üzerinde (20q13.33) yer alan GATA tipi çinko parmak içeren bir transkripsiyon faktörüdür. GATA5'in etkisi endokardiyal hücreler ve endokardiyal yastık ile sınırlıdır. Kardiyovasküler gelişim ve valvüler morfogenezde önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (16,22).

GATA5'teki mutasyonların ventriküler ve atriyal septal defekt, Fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, aort stenozu ve BAK dahil olmak üzere çok çeşitli doğumsal kardiyovasküler anomalilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (16,22). Bu kusurların bozulmuş NOTCH sinyallemeinden ve anormal bir EMT sürecinden kaynaklandığı gösterilmiştir. GATA5, NOTCH sinyal yolağının önemli bir düzenleyicisidir (108).

GATA5 varyantlarının fenotip üzerine etkisini araştırmak içinde çalışmalar yapılmıştır. Ancak genotip-fenotip korelasyonları belirsizliğini korumaktadır (22).

### 2.6.3.9. TBX5

T-box transkripsiyon faktörleri ailesi, yaklaşık 170-200 amino asit uzunluğundadır (109). TBX gen ailesi, TBX1, TBX5, TBX20 ve diğerleri gibi birden fazla üye içeren bir transkripsiyon faktörleri grubudur. TBX gen ailesi embriyonik gelişimde, özellikle kalp ve sinir sisteminin gelişiminde çok önemli bir rol oynar. TBX genlerinin mutasyonları veya anormal ekspresyonu, hem kalbin hem de sinir sisteminin anormal gelişimine yol açabilir (110). T-box ailesi geni TBX5, amino asit kalıntıları 56 ve 236 arasında yer alan 180 amino asitlik bir T-box alanına sahip 518 amino asitlik bir proteini kodlar (109). İnsan kalbinde TBX5, kalbin epikardiyumunda, miyokardında ve endokardında ifade edilir (19). Kardiyak ekspresyon alanlarına ek olarak TBX5, birçok kalp dışı dokuda da eksprese edilir. TBX5 varyasyonlarının atriyal fibrilasyona neden olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (24). Doğumsal kalp defektleri ve ekstremitte anomalileri ile seyreden Holt-Oram sendromunda da TBX5 mutasyonu saptanmıştır (109). Literatürde TBX5 mutasyonu ile BAK arasındaki ilişkiyi değerlendiren sadece bir çalışma bulunmaktadır (21). Jiang ve arkadaşları 2020 yılında ventriküler septal defekt, BAK ve atriyal fibrilasyonu olan bir olguda TBX5 geninde patojenik bir varyant saptamışlardır (21).

TBX5 geni aynı zamanda GATA4 ve NKX2.5 gibi diğer kalp transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek hedef kalp genlerinin aktif transkripsiyonunu sağlar (21).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından Mayıs 2019- Kasım 2023 tarihleri arasında biküspit aortik kapak tanısıyla izlenen hastalarda kesitsel olarak yapıldı.

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Belge numarası: 020/349670, Tarih: 28/03/2023). Çalışmaya alınan tüm çocuklar ve ebeveynlerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve gönüllü olur formu imzalatıldı. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Belge numarası: 2023TIPF017, Tarih: 04/09/2023).

Çalışmaya alınacak hasta sayısı çalışma öncesi yapılan güç analizi ile değerlendirildi. Literatürden elde ettiğimiz bilgiler ve beklentilerimiz doğrultusunda, çalışmamızda mutasyon görülme oranlarının %0,01 ile %5 arasında olduğu düşünülerek, orta düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği varsayıldı. Yapılan güç analizi sonucunda, %95 güvenle %80 güç elde edebilmek amacıyla, çalışmaya en az 304 çocuk (çalışma ve kontrol gruplarının her biri için en az 152'şer çocuk) alınması gerektiği görüldü. Bu nedenle, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve çalışma süresince rutin kontrollerine gelen BAK tanılı toplam 158 hasta çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu; çocuk kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı, senkop, üfürüm gibi yakınmalarla başvuran; herhangi bir kronik, sistemik hastalığı olmayan, elektrokardiyografi ve ekokardiyografilerinde patolojik bulgu saptanmayan, aort kapağı triküspit yapıda olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, benzer yaş ve cinsiyetteki 152 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan tüm çocukların fizik bakı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografiyi içeren ayrıntılı değerlendirmeleri yapıldı. Biküspit aort kapak hastalığı dışında bilinen başka bir genetik hastalık ya da kronik veya sistemik hastalığa sahip olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 158 BAK'lı hastanın ikisinde Turner sendromu, birinde de Down sendromu saptandığı için çalışma dışı bırakıldı ve 155 hasta ile çalışma yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubuna alınan tüm çocuklardan genetik çalışma için kan örnekleri alındı.

### 3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Herhangi bir genetik, kronik veya sistemik hastalık tanısı veya öyküsü bulunmaması,
- Elektrokardiyografide ritm bozukluğu saptanmaması (atriyal veya ventriküler ekstra vuru, uzun QT vb.),
- Ailenin çalışma yapılmasına izin vermesi,
- Ekokardiyografik incelemesinde biküspit aortik kapak tanısı konması (çalışma grubu için),
- Ekokardiyografik incelemesinde triküspit aortik kapak tanısı konması (kontrol grubu için).

### 3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- Herhangi bir genetik, kronik veya sistemik hastalık tanısı veya öyküsü bulunması,
- Elektrokardiyografide ritm bozukluğu saptanması,
- Ailede ani kardiyak ölüm, otoinflamatuvar, kronik hastalık öyküsü bulunması,
- Arteriyel kan basıncı ölçümlerinin 99 p olması,
- Ailenin çalışmaya onay vermemesi.

### 3.3. Çalışmanın Düzeni

Çalışma kesitsel olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların anamnez, özgeçmiş ve soygeçmişleri öğrenildi. Özgeçmişte hipertansiyon öyküsü, ilaç kullanımı; soygeçmişte ise özellikle ailede BAK ve diğer kalp hastalıkları ile ani kardiyak ölüm öyküsü sorgulandı. Tüm olguların ayrıntılı fizik bakıları yapıldı. Anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ile ilgili bilgileri, antropometrik ölçümleri, arteriyel kan basıncı ölçümleri ve fizik bakı bulguları tarih sırasına göre daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi.

**3.3.1. Vücut kitle indeksi hesaplanması (VKİ):** VKİ, Ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranlanması ile hesaplandı.

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$$

**3.3.2. Arteriyel kan basıncı ölçümü:** Arteriyel kan basıncı, yirmi dakikalık dinlenme periyodunun ardından çocuğun yaşına uygun manşon kullanılarak sfigmomanometre ile noninvaziv olarak yapıldı. On dakika ara ile sağ koldan iki ölçüm gerçekleştirildi. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu değer sistolik kan basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolduğu değer diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi. İki ölçümün ortalaması

alınarak (sistolik ve diyastolik kan basınçları için) elde edilen değerler hastanın arteriyel kan basıncı olarak kaydedildi. Nabız basıncı; sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı farkı alınarak saptandı.

**3.3.3. Elektrokardiyografi (EKG):** Elektrokardiyografik değerlendirme, 12 Kanallı Edan SE-1200 Express EKG cihazı kullanılarak yapıldı. Küçük çocukların EKG çekimi kendi uykusunda ya da sakin olduğu zaman diliminde yapıldı. Hiçbir çocuğun sedatize edilmesi gerekmedi. Yaşa göre anormal EKG bulguları olan çocuklar ile ritm bozukluğu saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.4. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme (TTE)**

Ekokardiyografik incelemeler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Ekokardiyografi Ünitesi'nde standart bir protokol kullanılarak, aynı pediatrik kardiyolog tarafından, GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway) Ekokardiyografi cihazı ile 1,5-10 Mhz aralığında yaş ve yüzey alanına uygun problar kullanılarak yapıldı.

Ekokardiyografik değerlendirme, hastalar sol lateral veya sırt üstü pozisyonda yatarken gerçekleştirildi. İlk beş dakika hastanın sakinleşmesi beklendi. Küçük yaştaki çocuklarda ekokardiyografik inceleme, sakin ya da kendi uykusundayken yapıldı. Sakinleşmeyen küçük çocuklar kloralhidrat verilerek uyutuldu. Kloralhidrat 50-100 mg/kg/doz aralığında maksimum 2 g/gün'ü geçmeyecek şekilde verildi. Her hastanın değerlendirilmesi yaklaşık yirmi dakika sürdü.

Tüm olgulara 2D (iki boyutlu), devamlı akım pulsed-Doppler, renkli akım Doppler ve M-mode ekokardiyografiden oluşan standart ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı. M-mode ekokardiyografik ölçümler "*Amerika Ekokardiyografi Derneği'nin*" M-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı. M-mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyede alınır. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları (LVADed), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVed-LVes) parasternal uzun eksenden yapıldı. Aort çapı ve sol atriyum boyutunun ölçümü paraseternal uzun eksenden aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi (111). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu aşağıdaki formüller ile hesaplandı (112).

$$\%EF = \frac{LVed^3 - LVes^3}{LVed^3} \times 100$$

$$\%FS = \frac{LVed - LVes}{LVed} \times 100$$

### 3.5. Aort Kapağının Değerlendirilmesi

Biküspit aortik kapak tanısı, transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun ve kısa ekseninde aort kapağının iki kapakçıklı olduğu (bir fonksiyonel komissürün kısmen ya da tümüyle olmadığı) açıkça görülerek koyuldu.

Aort kapağı morfolojisi parasternal kısa eksen pozisyonunda sistol ve diyastolde değerlendirildi. Aort kapağının açılım şekli, biküspit aortik kapak tipi, kapakçıkların füzyon yeri ve raphenin durumu incelendi. Parasternal kısa eksen görüntüsünde yaprakçık füzyonunun yerine göre biküspit aortik kapağın üç morfolojik tipi belirlendi. BAK füzyonu; sağ ve sol koroner yaprakçık arasındayken Tip 1, sağ ve non koroner yaprakçık arasında ise Tip 2; sol ve non koroner yaprakçık arasında görüntülendiğinde ise Tip 3 olarak adlandırıldı. Hemodinamik değerlendirme yapılarak AY, AS varlığı devamlı akım pulsed-Doppler ve renkli akım Doppler ile belirlendi. Aort stenozu ve yetmezliği "2020 Amerikan Kalp Cemiyeti Kalp Kapak Hastalıkları" kılavuzuna göre sınıflandırıldı (45).

Aort kapak basınç gradiyenti ( $\Delta P$ ), pulsed Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Velosite (v); Bernoulli denkleminde  $\Delta P=4V^2$  olarak hesaplandı (113). Aort stenozu ağırlığı "2020 Amerikan Kalp Cemiyeti Kalp Kapak Hastalıkları" kılavuzuna göre sınıflandırıldı. Maksimum aort velositesi ( $V_{max}$ ) 2-2,9 m/sn, ortalama basınç gradiyenti 20 mmHg'nın altında olan hastalar hafif AS;  $V_{max}$  3-3,9 m/sn, ortalama  $\Delta P$  20-39 mmHg arasında olan hastalar orta derecede AS;  $V_{max}$  4 m/sn, ortalama  $\Delta P$  40 mmHg üzerinde olan hastalar ise ağır aort stenozu olarak değerlendirildi. (45).

Aort yetmezliği renkli Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. AY ağırlığı '2020 Amerikan Kalp Cemiyeti Kalp Kapak Hastalıkları' bağlı kalınarak jet akım genişliğinin sol ventrikül çıkış yoluna oranı ve vena kontrakta uzunluğu kullanılarak üç grupta değerlendirildi. Aort yetmezliği her atımda ve her pozisyonda görülmeyenler fizyolojik olarak kabul edildi. Aort yetmezliği açısından, jet akım genişliğinin sol ventrikül çıkış yoluna oran %25'in altında, vena kontrakta uzunluğu <0,3 cm olanlar hafif; jet akım genişliğinin sol ventrikül çıkış yoluna oranı %25-64, vena kontrakta uzunluğu 0,3-0,6 cm olanlar orta; jet akım genişliğinin sol ventrikül çıkış yoluna oranı %65 ve üzeri, vena kontrakta uzunluğu >0,6 cm olanlar ağır AY olarak gruplandırıldı (45).

Eşlik eden aort koarktasyonu ve asendan aort dilatasyonu varlığı incelendi. Aort koarktasyonu suprasternal kesitten; asendan aort dilatasyonu ise, sistol sonunda parasternal uzun eksenden değerlendirildi. Aort anulusu, parasternal uzun eksende diyastol sonundaki sol ventrikül ile aortun birleşim noktasından ölçüldü (114).

### **3.6. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi**

Çalışmada yer alan hasta ve sağlıklı çocuklardan alınan ortalama 2 ml kan örnekleri %2'lik 1 ml etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere konulduktan sonra DNA izole edilene kadar -80°C'de buzdolabında bekletildi. Çalışma grubu tamamlandığında tüm örnekler, Pamukkale Üniversitesi Biyofizik Laboratuvarı'nda DNA izolasyonu yapıldı.

### **3.7. DNA İzolasyonu**

1. Kan, lizis tamponu 50 mg'lık doku başına 0,5 ml olacak şekilde eklendi ve çalkalayıcıda 37°C'de 1 saat inkube edildi (Proteinaz-K ile lizis).
2. Eşit hacimde fenol örnekler eklendi ve vortekslendi. Fazlar 13000 x g'de 5 dk. santrifüjlenip ayrıldı (fenol ekstraksiyonu).
3. Üstteki sıvı faz, ara faza dokunulmadan dikkatli bir şekilde alınarak yeni bir mikrosantrifüj tüpüne eklendi.
4. Örnekler kloroform / izoamil alkol (24:1) karışımıyla tekrar ekstrakte edildi ve üst sıvı faz başka bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı (kloroform ekstraksiyonu).
5. 0,1 hacimlik 3 M'lık NaOAc (pH 5,2) örnekler eklendi, daha sonra 2,5 hacim soğuk etanol eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında DNA'nın presipite olması için beklendi (presipitasyon).
6. DNA santrifüjlenerek (13000 x g, 10 dk) peletlendi ve solüsyon dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı.
7. Elde edilen pelet %70'lik soğuk etanol içerisinde yıkandı ve 6. Basamaktaki şekilde santrifüjlendi (yıkama).
8. Etanol uzaklaştırıldı.
9. DNA steril suda (100-200 µl) çözdürüldü. PCR testinde, hazırlanan DNA'nın 1 µl'si kullanıldı.

#### **3.7.1. PCR ve Polimorfizm Analizi**

İzole edilen doku DNA'sının bisülfid dönüşümü standardize edilmiş ticari kit (EZ DNA Methylation-Gold™ Kit) ile gerçekleştirildi. Metilasyon analizleri için; PCR

yöntemi ile mtDNA sitokrom c oksidaz (MT-CO1, MT-CO2, ve MT-CO3); tRNA lösin 1 (MT-TL1); ATP sentaz (MT-ATP6 and MT-ATP8); ve NADH dehidrogenaz (MT-ND5) gen bölgeleri hasta ve kontrol gruplarında elde edilerek DNA dizi analizi yöntemi ile incelendi.

### **3.7.2. Kullanılan Cihazlar**

- Santrifüj (Beckman Coulter Allegra X-15R)
- Mikropipet Seti (Finnpipette)
- Etüv (Nüve EN 055)
- Vorteks (Heidolph)
- Mikrosantrifüj (Beckman Coulter Microfuge 16)
- Buzdolabı (Beko 5034 NF)
- Derin Dondurucu (Beko 7125)
- Termal Cycller (Peqlab Primus 25)
- Hassas Terazı (Ohaus)
- Mikrodalga Fırın (Beko MD-1610)
- Manyetik Karıştırıcı (Yellow Line MSH Basic)
- Elektroforez Tankı (Clever)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Wealtec Elite 300 Plus)
- Jel Görüntüleyici (İntas Science İmaging)

### **3.7.3. Kullanılan Enzim ve Kimyasal Maddeler**

- 10xPCR Buffer
- 50-1000 bç DNA Ladder
- Agaroz
- Borik Asit
- dNTP Mix
- Doymuş Fenol
- EDTA
- Etanol
- Etidyum Bromid
- İzoamil Alkol
- Kloroform
- MgCl<sub>2</sub>
- Proteinaz K
- Potasyum Klorür
- Sodyum Dodesil Sülfat

- Sodyum Klorür
- Sodyum Asetat
- Steril Saf Su
- Taq DNA Polimeraz
- Tris Base
- Tris-Hidroklorid
- **STE Çözeltisi:**
  - Sodyum Klorür 100 mM
  - Tris. HCl 10 mM (pH:8.0)
  - Disodyum Edta 1 mM

#### **3.7.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

Bu çalışmada DNA analizi için tercih edilen PCR tekniği, ilgilenilen DNA dizisinin in vitro şartlarda çoğaltılmasına dayanan, pratik ve güvenilir olmasından dolayı günümüzde moleküler biyolojik çalışmalarda geniş kullanım alanına sahip bir tekniktir. PCR tekniğinin prensibi, tekrarlanan üç basamağa bağlıdır. Bir PCR döngüsü; denatürasyon, primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama (extension) basamaklarından oluşur.

##### **3.7.4.1. DNA Analizi:**

DNA izolasyonu yapıldıktan sonra istenen gen bölgelerinin çoğaltılması için Tablo 2'deki primer dizileri kullanıldı.

Tablo 2'deki belirtilen genlerde saptanan polimorfizmler kaydedilerek hasta ve sağlam grup karşılaştırmaları yapıldı.

**Tablo 2.** Gen Primer Dizisi

| <b>Gen</b>    | <b>Primer Dizisi</b>  |
|---------------|---|
| TBX5 Ekzon 2  | Forward 5' TTGGGGAAGGAATGCCCACT 3'<br>Reverse 5'- ATCCAGATAGCACGGCCTCC 3'         |
| TBX5 Ekzon 5  | Forward 5'- ACCCTGGCTTTTTTCGGTTGG -3'<br>Reverse 5' - CACCCTGGGGTCTGAAGTTGG -3'   |
| TBX5 Ekzon 7  | Forward 5'- CACACCTGGTTCAGCCACTC -3'<br>Reverse 5' - CACCCCAACCCAAGGAAAG -3'      |
| TBX5 Ekzon 8  | Forward 5'- CACTTTTAGCTGCCTGGTGCC -3'<br>Reverse 5' - GGAAATGTCTGTTGTGAAGCAGG -3' |
| GATA4 Ekzon 1 | Forward 5'- GATCTTCGCGACAGTTCCTC-3'<br>Reverse 5' - GTCCCCGGGAAGGAGAAG -3'        |
| GATA4 Ekzon 4 | Forward5'- TCTTTCTCGCTGAGTTCCAG-3'<br>Reverse 5' - GGGATGTCCGATGCTGTC-3'          |
| GATA5 Ekzon 1 | Forward5'- GTTCCTCTCCCTCGGGTTC-3'<br>Reverse 5' - CTGCTGGTGTGCTCCTG -3'           |



#### **3.7.4.2. DNA Spektrofotometrik Analizi**

DNA numunelerinin konsantrasyonu ve saflığını belirlemek için 260 nm ve 280 nm'deki absorbans değerleri Eppendorf® spektrofotometre yardımıyla ölçüldü. DNA molekülü 260 nm'de azami absorpsiyonu verir. Bu dalga boyunda okunan değer, çift sarmallı DNA molekülünün yaklaşık 50 µg/ml konsantrasyonunda 1.0 optik yoğunluğa (O.Y.) sahip olması temel bilgisine dayanılarak numunedeki nükleik asit konsantrasyonunun hesaplanması esasına dayanır.

#### **3.7.4.3. DNA Derişimi (µg/ml) = O.Y.260 nm x Seyreltme Faktörü**

260 nm ve 280 nm arasındaki O.Y. değerleri arasındaki oran (O.Y.260 nm / O.Y.280 nm oranı) nükleik asit saflığını hesaplamak için kullanılır. Saf DNA preparatlarında bu oran 1.8'dir. Daha yüksek veya düşük değerler, genellikle sırasıyla RNA, protein veya fenol kontaminasyonlarını gösterir. Protein veya fenol bulaşısı olmadan saf olarak DNA izolasyonu, çalışmamızın kritik basamaklarından birini teşkil etmektedir. Spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilen numunelerden O.Y 260 nm / O.Y 280 nm değeri 1,7'den aşağı ve 1,9'dan yukarı olan numuneler elendi ve yeniden izolasyon sürecine başlandı.

#### **3.7.4.4. DNA'nın Agaroz Jel Elektroforezi İle Saflık Kontrolü**

Saflık tayini için DNA numuneleri %2'lik agaroz jel elektroforezi ile de test edildi. Bu amaçla Wealtec® Elite 300 Plus model güç kaynağına bağlı Cleaver® marka yatay jel tepsili elektroforez kabı kullanıldı. %2'lik agaroz jel hazırlamak için 0,6 gram toz agaroz hassas terazi ile tartıldı. Temiz bir erlene aktarıldı. Üzerine 30 ml 0,5X TBE (Tris-Borat-EDTA, pH8,3) tamponu eklendi. Erlen'in ağzı alüminyum folyo ile kapatıldı. Hafifçe karıştırıp Beko® MD-1610 mikrodalga fırına koyuldu. Ara ara kontrol ederek erlen içerisindeki agaroz kristallerinin eridiğinden emin olana kadar ortalama iki dakika ısıtıldı. Kristaller tamamen eriyip sulu fazın altında jel oluştuğunu görünce soğumaya bırakıldı. Heterojen soğumayı engellemek için doğrudan banko üzerinde soğumaya bırakılmadı. Solüsyon yaklaşık 60 °C'ye kadar soğuduğunda üzerine ultraviyole (UV) ışık altında bantların görülmesini sağlayan etidyum bromür'den 3 µl ilave edildi ve karışım yavaşça çalkalandı. Bu işlemler devam ederken, diğer yandan elektroforez kabı, tepsisi ve jel tarafları önce distile su ile ardından %70'lik etanol ile yıkanıp temizlendi. Tepsinin kenarlarına kauçuk bariyerler geçirildi ve üzerinde bulunan bölmelere jel tarafları yerleştirildi. Sıcak jel ve etidyum

bromür karışımını içeren erlen, tepsinin 3- 4 cm yukarisından tutularak kabın içersine yavaşça döküldükten sonra jel üzerinde oluşan hava kabarcığı eğer var ise pipet ucu yardımıyla alınarak oda sıcaklığında 30- 40 dakika boyunca soğumaya bırakıldı.

Sürenin sonunda jelin iyice katılaştığını gözlemledikten sonra elektroforez tepsisinin kenarlarındaki kauçuk bariyerler çıkarıldı. Tepsi, yaklaşık 350 ml civarında 0.5X TBE tamponu ile doldurduğumuz yatay elektroforez tankına jelin üzerindeki kuyular negatif kutup olan katot'a bakacak şekilde yerleştirildi. Jelin üzerindeki tarak yavaşça ve dikkatli bir şekilde kaldırıldı. Jelin üzerini 1-1.5 mm kaplayacak şekilde bir miktar daha 0.5X TBE tamponu ilavesi yapıldı. Oluşan bir hava kabarcığı var ise pipet ucu yardımı ile alındı. DNA numunesi [5 µl (0,25-0,5 ng)] ve 1 µl yükleme tamponu (loading buffer), mikropipet ile birkaç defa çekip bırakmak suretiyle iyice karıştırıldı. Karışım (6 µl'lik), mikropipet yardımı ile jelin üzerindeki kuyulardan birine yüklendi. Her bir DNA numunesi için aynı işlem tekrar edilerek jelin üzerindeki kuyulara sıra ile yüklendi. En son sırada bulunan kuyuya elektroforez sonucu oluşan bantların yerinin net olarak gözlemlenmesini sağlayan 50-1000 baz çiftleri arasında belli aralıklarla kuvvetli bantlar veren DNA merdiveni yüklendi. Elektroforez kabının kapağı kapatıldı. Güç kaynağının elektroforez kabına kablo bağlantıları yapıldı. Güç kaynağı 90 volt'a ayarlanarak numuneler elektroforezde 30 dakika boyunca yürütüldü. Sürenin sonunda jel UV ışığı altında bilgisayar destekli İntaş® jel görüntüleme sistemi ile görüntülenip kaydedildi. Jelin kuyularına yerleştirdiğimiz saf DNA, elektroforezde kuvvetli bir tek band şeklinde gözlenmektedir (Şekil 12). Elektroforez sonucunda jel üzerinde değişik bantlara ait leke ve izler bulunması DNA'nın bozunmaya uğradığını gösterir.

### **3.7.5. PCR İşlemi**

TBX5, GATA4 ve GATA5 gen bölgelerine ait tek bir bant elde edebilmek için PCR'de değişik parametreler test edildi. Bu parametreler arasında, MgCl<sub>2</sub> 'ün 1,0 ile 3,0 mM arasındaki konsantrasyonları, primer çiftlerinin 20 ile 100 pmol arasındaki konsantrasyonları ve kalıp DNA'nın 100, 200, 300 ve 500 ng gibi değişik konsantrasyonları ile çalışmaların yapılması yer almaktadır. İzlenen genel protokol Tablo 3'de, PCR ile çoğaltma programında kullanılan bileşenlerin ideal hacim ve konsantrasyonları tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** PCR işlemi genel protokolü

| İşlem            | Sıcaklık | Süre | 35<br>siklus |
|------------------|----------|------|--------------|
| Denatürasyon     | 94 °C    | 1 dk |              |
| Primer eşleşmesi | 55 °C    | 1 dk |              |
| Zincir Uzatması  | 72 °C    | 1 dk |              |
| Final Uzatması   | 72 °C    | 1 dk |              |

**Tablo 4.** TBX5, GATA4 ve GATA5 gen bölgelerinde PCR için kullanılan bileşenlerin reaksiyondaki hacim ve konsantrasyonları

| İçerik                   | Stok Konsantrasyon | Eklenecek Hacim             | 50 µl Reaksiyon Karışımındaki Konsantrasyon |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------|---|
| Kalıp DNA                | 3 µl               | 3 µl                        | ~4 ng/ µl                                   |
| Tampon                   | 10x                | 5 µl                        | 1x  |
| MgCl <sub>2</sub>        | 25 Mm              | 3 µl                        | 1,5 mM                                      |
| dNTP Karışımı            | 10 mM              | 1 µl                        | 200 µM                                      |
| Forward Primer           | 10 pmol/ µl        | 2 µl                        | 20 pmol                                     |
| Reverse Primer           | 10 pmol/ µl        | 2 µl                        | 20 pmol                                     |
| Taq DNA Polimeraz Enzimi | 5 U/L              | 1 µl                        | 5 U   |
| <b>Steril Su</b>         |                    | <b>50 µl'ye tamamlanır.</b> |   |

### 3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS 25.0, Inc, Chicago, IL, USA) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Tek yönlü varyans analizi (post hoc: Tukey testi); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare analizi kullanıldı. Yaş değişkeni kontrol altına alınarak grup farklılıklarının incelenmesinde ise Kovaryans Analizi kullanıldı. Ayrıca risk faktörlerinin belirlenmesi için tek değişkenli regresyon modelleri uygulandı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya 155 biküspit aortik kapaklı, 152 sağlıklı ve triküspit aortik kapaklı olmak üzere toplam 307 çocuk alındı. BAK grubunun 115'i erkek (%74,2), 40'ı kız (%25,8); kontrol grubunun ise 104'ü erkek (%68,4), 48'i kız (%31,6) idi. Ortalama yaş; BAK grubunda 8,8±4,86 yıl, kontrol grubunda 9,5±4,44 yıl idi. BAK ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ( $p>0,05$ ), (Tablo 5).

Çalışma grubundaki hastaların ortalama vücut ağırlığı 34,3±20,2 kg, boy 135,8±25,9 cm, VKİ 18,7±4,8 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 95,6±21,3 atım/dk, sistolik kan basıncı 105,3±11,5 ve diyastolik kan basıncı 65,1±8,4 saptanırken; kontrol grubunda vücut ağırlığı 34,7 ±16,3 kg, boy 136,9±26,2 cm, VKİ 18 ±3,33 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 94,6±19,1 atım/dk, sistolik kan basıncı 102,7±13,2 ve diyastolik kan basıncı 64,5±9,5 idi. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 5).

**Tablo 5.** BAK ve kontrol grubuna ait demografik ve hemodinamik veriler

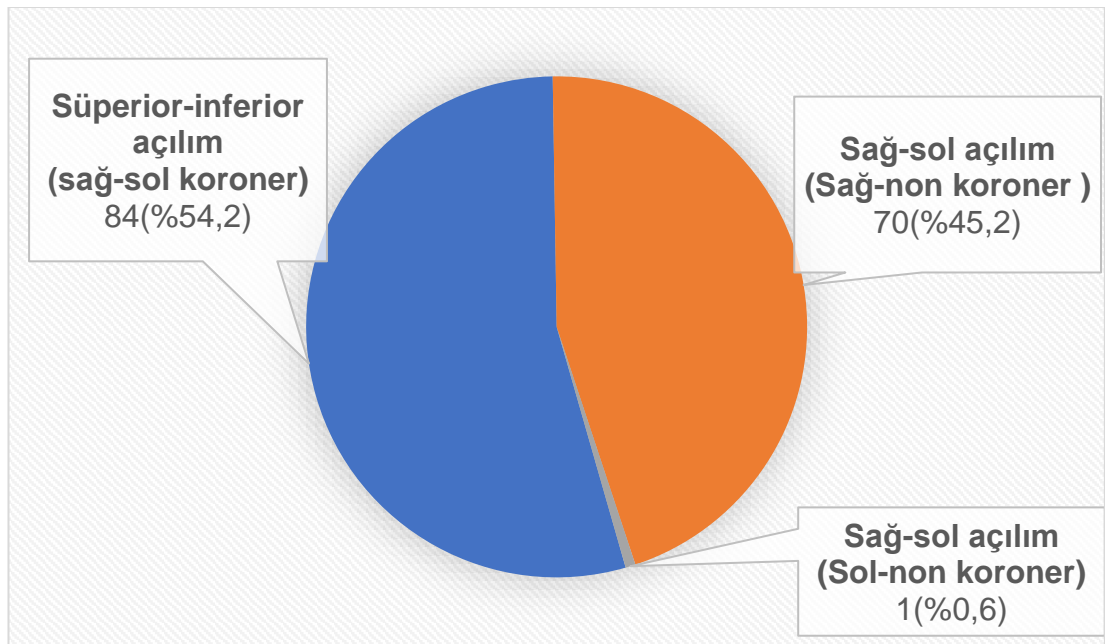
|   | <b>BAK</b><br><b>(n:155)</b> | <b>Kontrol</b><br><b>(n:152)</b> |
|---|------------------------------|----------------------------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 115/40                       | 104/48                           |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 8,8 ±4,86 (0,03-18)          | 9,5±4,44 (0,3-18)                |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                    | 34,3±20,2 (3,6-100)          | 34,7±16,3 (7,1-77)               |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 135,8±25,9 (50-177)          | 136,9 ±26,2 (64-180)             |
| <b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 18,7±4,8 (12,4-32,6)         | 18±3,33 (12,9-29,7)              |
| <b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>                    | 95,6±21,3 (60-172)           | 94,6±19,1 (60-158)               |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 105,3±11,5 (70-148)          | 102,7±13,2 (61-131)              |
| <b>Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>          | 65,1±8,4 (40-91)             | 64,5±9,5 (35-81)                 |

BAK: Biküspit aort kapak, E: Erkek, K: Kız,  $p >0,05$

#### 4.2. Biküspit Aortik Kapak Tipleri

BAK grubundaki toplam 155 hastanın 84'ünde (%54,2) kapak açılımı süperior–inferior şeklindeydi (Tip 1). Bu hastalarda sağ ve sol koroner yaprakçıklar arasında füzyon mevcuttu. Hastaların 71'inde (%45,8) kapak açılımı sağ-sol yönündeydi. Bu hastaların 70'inde (%45,2) sağ ve non koroner yaprakçıklar arasında füzyon (Tip 2) varken; 1 hastada (%0,6) sol ve non koroner yaprakçıklar arasında füzyon (Tip 3) mevcuttu (Şekil 7).

Hastalarının 70'inde (%45,2) raphe mevcuttu. Raphe olan hastaların 37'si (%52,9) süperior-inferior açılımlı; 33'ü (%47,1) ise sağ-sol açılımlı hastalardı.



Şekil 7. BAK Tipleri

Toplam 84 tip 1 BAK hastasının 66'sı erkek, 18'i kız ve ortalama yaş  $8,7 \pm 5,02$  yıl idi. Tip 2 BAK'lı 70 hastanın ise 48'i erkek, 22'si kız ve ortalama yaş  $8,9 \pm 4,7$  yıl olarak bulundu. Tip 1 BAK'lı hastalarının ortalama vücut ağırlığı  $34,4 \pm 20,18$  kg, boy  $135,9 \pm 23,8$  cm, VKİ  $18,8 \pm 4,77$  kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı  $95,3 \pm 21,8$  atım/dk, sistolik KB  $106 \pm 11,72$  mmHg ve diyastolik KB  $66,2 \pm 8,62$  mmHg olarak saptanırken; Tip 2 BAK'lı hastaların vücut ağırlığı  $34 \pm 20,45$  kg, boy  $135,8 \pm 29$  cm, VKİ  $18,8 \pm 4,92$  kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı  $96 \pm 21,16$  atım/dk, sistolik KB  $104,6 \pm 11,49$  mmHg ve diyastolik KB  $63,8 \pm 8,22$  mmHg idi ( $p > 0,05$ ), (Tablo 6). Tip 3 BAK olan bir hasta ise, 14 yaşında ve erkek hasta idi. Vücut ağırlığı 51 kg, boyu 148 cm, VKİ 23,3 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 92 atım/dk, sistolik kan basıncı 110 mmHg, diyastolik kan basıncı 70 mmHg idi ( $p > 0,05$ ), (Tablo 6).

**Tablo 6.** Biküspit aortik kapak açılım tipine göre demografik ve hemodinamik verileri

|   | <b>Tip 1 BAK<br/>(n:84)</b> | <b>Tip 2 BAK<br/>(n:70)</b> | <b>Tip 3 BAK<br/>(n:1)</b> |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 66/18                       | 48/22                       | 1/0                        |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 8,7±5,02 (0,083-19)         | 8,9±4,7 (0,03-18)           | 14                         |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                    | 34,4±20,18 (5-100)          | 34±20,45 (3,6-100)          | 51                         |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 135,9±23,8 (89,8-175)       | 135,8±29 (50-177)           | 148                        |
| <b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 18,8±4,77 (12,6-32,6)       | 18,8±4,92 (12,4-31,5)       | 23,3                       |
| <b>Kalp hızı (atım/dk)</b>                    | 95,3±21,8 (60-152)          | 96±21,16 (65-172)           | 92                         |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 106±11,72 (70-148)          | 104,6±11,49 (70-137)        | 110                        |
| <b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>           | 66,2±8,62 (45-91)           | 63,8±8,22 (40-86)           | 70                         |

BAK: Biküspit aort kapak, E: Erkek, K: Kız, p>0,05

Hastalar kapak açılım şekline göre süperior-inferior (Tip 1) ve sağ-sol açılımlı (Tip 2 ve Tip 3) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. İki grup arasında boy, kilo, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05), (Tablo 7).

**Tablo 7.** Biküspit aortik kapak açılım şekline göre demografik ve hemodinamik verileri

|   | <b>Süperior-Inferior<br/>Açılım<br/>(n:84)</b> | <b>Sağ-Sol<br/>Açılım<br/>(n:71)</b> |
|---|--|--------------------------------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 66/18  | 49/22                                |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 8,7±5,02 (0,083-19)                            | 8,9±4,7 (0,03-18)                    |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                    | 34,4±20,18 (5-100)                             | 34,3±20,4 (3,6-100)                  |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 135,9±23,8 (89,8-175)                          | 135,8±29 (50-177)                    |
| <b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 18,8±4,77 (12,63-32,65)                        | 18,8±4,92 (12,4-31,47)               |
| <b>Kalp hızı (atım/dk)</b>                    | 95,3±21,8 (60-152)                             | 96±21,01 (65-172)                    |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 106±11,72 (70-148)                             | 104,7±1,42 (70-137)                  |
| <b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>           | 66,2±8,62 (45-91)                              | 63,9±8,19 (40-91)                    |

E: Erkek, K: Kız, p >0,05

### 4.3. Ekokardiyografik Verilerin Değerlendirilmesi

BAK grubunda ortalama sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVADed)  $0,85\pm0,12$  cm, sol ventrikül enddiastolik çapı (LVed)  $4,11\pm0,79$  cm, sol ventrikül endsistol çapı (LVes)  $2,4\pm0,53$  cm, ejeksiyon fraksiyonunu (EF)  $\%79,7\pm5,4$  ve fraksiyonel kısalma (FS)  $\% 41,7\pm 5$ , interventriküler septum (IVSed)  $0,78\pm0,11$  cm, sağ ventrikül enddiastolik çapı (RVed)  $2,55\pm0,48$  cm, sol atrium çapı (LA)  $2,63\pm0,53$  cm, aortik anulusu (AA)  $1,77\pm0,42$  cm, aort genişliği  $2,34\pm0,55$  cm iken; kontrol grubunda LVADed  $0,84\pm0,14$  cm, LVed  $3,98\pm0,63$  cm, LVes  $2,34\pm0,38$  cm, EF  $\%78,8\pm5,2$ , FS  $\%40,8\pm4,9$  IVSed  $0,78\pm0,11$  cm, RVed  $2,46\pm0,5$  cm, LA  $2,52\pm0,67$  cm, AA  $1,83\pm0,3$  cm ve aort genişliği  $2,29\pm0,33$  cm olarak saptandı. LVADed, LVed, LVes, EF, FS, IVSed, RVed, LA, AA ve aort genişliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 8).

Pulsed Doppler ekokardiyografi ile ölçülen aort kapak maksimum basınç gradiyenti BAK'lı hastalarda  $18,38\pm14,44$  mmHg, kontrol grubunda ise  $4,68\pm1,06$  mmHg idi ( $p<0,001$ ), (Tablo 8).

**Tablo 8:** BAK ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları

|                         | BAK<br>(n:155)           | Kontrol<br>(n:152)       | p       |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| LVADed (cm)             | $0,85\pm0,12$ (0,5-1,4)  | $0,84\pm0,14$ (0,5-1,1)  | $>0,05$ |
| LVed (cm)               | $4,11\pm0,79$ (1,8-6)    | $3,98\pm0,63$ (2,2-5,2)  | $>0,05$ |
| LVes (cm)               | $2,4\pm0,53$ (1-4)       | $2,34\pm0,38$ (1,3-3,3)  | $>0,05$ |
| EF (%)                  | $79,7\pm5,4$ (63,6-88,8) | $78,8\pm5,2$ (67,8-88,4) | $>0,05$ |
| FS (%)                  | $41,7\pm5$ (28,6-51,7)   | $40,8\pm4,9$ (31,4-51,2) | $>0,05$ |
| IVSed (cm)              | $0,78\pm0,11$ (0,4-1)    | $0,78\pm0,11$ (0,6-1)    | $>0,05$ |
| RVed (cm)               | $2,55\pm0,48$ (1,2-3,7)  | $2,46\pm0,5$ (1,4-3,4)   | $>0,05$ |
| LA (cm)                 | $2,63\pm0,53$ (1,6-4,1)  | $2,52\pm0,67$ (1,4-3,9)  | $>0,05$ |
| Anulus (cm)             | $1,77\pm0,42$ (0,7-2,8)  | $1,83\pm0,3$ (1-2,4)     | $>0,05$ |
| Aort genişliği (cm)     | $2,34\pm0,55$ (0,9-3,2)  | $2,29\pm0,33$ (1,5-3,1)  | $>0,05$ |
| $\Delta P_{max}$ (mmhg) | $18,38\pm14,44$ (2,6-73) | $4,68\pm1,06$ (3-7)      | 0,0001  |

BAK: Biküspit aort kapak, LVADed: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı enddiastol, LVed: Sol ventrikül enddiastolik çapı, LVes: Sol ventrikül endsistolik çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSed: İnterventriküler septum enddiastol, RVed: Sağ ventrikül enddiastolik çapı, LA: Sol atrium çapı, AA: Aortik anulus,  $\Delta P_{max}$ : Maksimum basınç gradiyenti



#### 4.4. BAK'a eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları

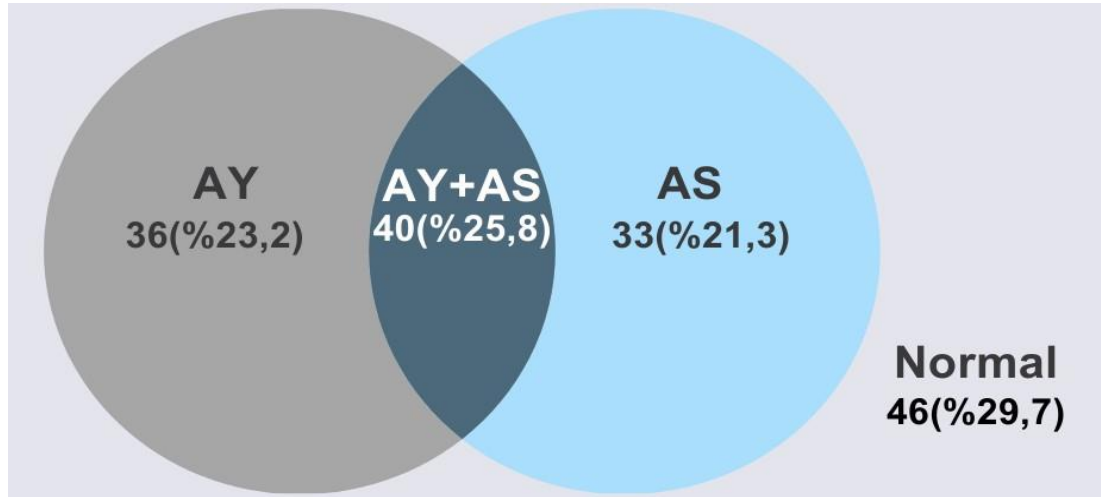
Toplam 155 BAK hastasının 26'sında (%16,6) BAK ile birlikte eşlik eden bir doğumsal kalp hastalığı vardı. Hastaların 18'inde (%11,6) sekundum ASD, 4'ünde (%2,6) ince PDA, 2'sinde (%1,2) mitral kapak prolapsusu (MVP), 1'inde (%0,6) küçük muskuler VSD ve 1'inde (%0,6) ince koroner arteriyovenöz fistül bulunmaktaydı. On iki hastada ise biküspit aortik kapağa eşlik eden aort koarktasyonu (AK) mevcuttu.

#### 4.5. Biküspit Aort Kapaklı Hastalarda Kapak Fonksiyonu

Biküspit aortik kapaklı hastalar, aort kapak fonksiyonu açısından; kapak fonksiyonu normal olan (grup 1), izole AS olan (grup 2), izole AY olan (grup 3) ve AS ile AY'nin birlikte bulunduğu (grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Hastaların 46'sında (%29,7) kapak fonksiyonları tamamen normaldi, AS veya AY yoktu (Grup 1). Hastaların 109'unda (%70,3) ise aort kapak fonksiyon bozukluğu bulunmaktaydı. İzole aort stenozu 33 (%21,3) hastada (Grup 2), izole aort yetmezliği 36 (%23,2) hastada (Grup 3) mevcuttu. Toplam 40 (%25,8) hastada ise AS ve AY birlikte idi (Grup 4), (Şekil 8).

Toplam 155 hastanın 73'ünde (%47) AS, 76'sında (%49) AY bulunmaktaydı.



**ŞEKİL 8.** BAK hastalarının kapak fonksiyonu açısından değerlendirilmesi

Kapak fonksiyonu normal olan (grup 1) 46 hastanın 35'i (%76,1) erkek, 11'i (%23,9) kız ve ortalama yaş  $7,7 \pm 4,6$  yıl, vücut ağırlığı  $30,6 \pm 17,9$  kg, boy  $133 \pm 25$  cm, VKİ  $17 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı  $99,8 \pm 23,5$  atım/dk, sistolik KB  $106,6 \pm 12,6$  mmHg, diyastolik KB  $66,1 \pm 8,9$  mmHg idi. İzole AS grubundaki (grup 2), toplam 33 hastanın 23'ü erkek (%69,7), 10'u kız (%30,3) ve ortalama yaş  $6,2 \pm 4,7$  yıl, vücut ağırlığı

24,3±18,7 kg, boy 120,8±32,5 cm, VKİ 16,6±4,2 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 105±25,6 atım/dk, sistolik KB 99,5±11,6 mmHg, diyastolik KB 62±8,9 mmHg olarak saptandı. İzole AY grubundaki (grup 3) toplam 36 hastanın 27'si erkek (%75), 9'u kız (%25) ve ortalama yaş 10,6±4,6 yıl, vücut ağırlığı 40,8±21,3 kg, boy 143,3±25 cm, VKİ 20±5,5 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 85,9±14,7 atım/dk, sistolik KB 105,7±10,4 mmHg, diyastolik KB 65,5±6,4 mmHg idi. AS ve AY'nin birlikte bulunduğu (grup 4) toplam 40 hastanın ise; 30'u erkek (%75), 10'u (%25) kız ve ortalama yaş 10,7±4,2 yıl, vücut ağırlığı 41,1±19,1 kg, boy 145,8±14,8 cm, VKİ 22,2±4,5 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 91,9±15,4 atım/dk, sistolik KB 108,7±9,8 mmHg, diyastolik KB 66,3±8,9 mmHg olarak saptandı. Dört grup arasında cinsiyet, boy, diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ); yaş, vücut ağırlığı, VKİ, kalp hızı ve sistolik KB açısından istatistiksel olarak farklılık mevcuttu ( $p<0,05$ ). Yapılan kovaryans analiziyle, bu farklılıkların gruplar arasındaki yaş farkına bağlı olduğu görüldü. Yaş değişkeninin etkisinin arındırıldığı kovaryans analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 9).

Grupların ekokardiyografi verilerine bakıldığında; grup1 de LVADed 0,83±0,14 cm, LVed 3,8±0,83 cm, LVes 2,3±0,53 cm, IVSed 0,77±0,12 cm, RVed 2,4±0,41 cm, LA 2,5±0,51 cm, AA 1,6±0,36 cm, aort genişliği 2,2±0,56 cm, EF %79 ±5,4, FS %41 ±5,1 ve aort maksimum basınç gradiyenti 8.19±3,48 mmHg idi. İzole AS olan grupta (grup 2) LVADed 0,82±0,12 cm, LVed 3,8±0,86 cm, LVes 2,2±0,59 cm, IVSed 0,74±0,15 cm, RVed 2,4±0,48 cm, LA 2,4±0,42 cm, AA 1,6±0,4 cm, aort genişliği 2,2±0,5 cm, EF %80,6±4,9, FS %42.5±4,7, aort maksimum basınç gradiyenti ise 27.8±13,5 mmHg saptanırken; izole AY olan grupta (grup 3) sırasıyla 0,87±0,11 cm, 4,4±0,57 cm, 2,5±0,4 cm, 0,79±0,09 cm, 2,8±0,48 cm, 2,6±0,28 cm, 1,9±0,32 cm, 2,6±0,38 cm, %80,9±4,7, %42,8±4,8 ve 8,3±3,3 mmHg olarak saptandı. Grup 4'te ise LVADed 0,89±0,13 cm, LVed 4,4±0,66 cm, LVes 2,6±0,48 cm, IVSed 0,8±0,1 cm, RVed 2,7±0,5 cm, LA 2,9±0,6 cm, AA 1,9±0,48 cm, aort genişliği 2,5±0,62 cm, EF %78,7±5,9, FS %40,7±5,4 ve aort maksimum basınç gradiyenti 30,91±13,88 mmHg idi (Tablo 10). Gruplar arasında LVADed, IVSed, EF, FS açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ); LVed, LVes, RVed, LA, AA, aort genişliği ve aort maksimum basınç gradiyenti açısından istatistiksel olarak farklılık vardı ( $p<0,05$ ). Yaş değişkeninin etkisini ortadan kaldırmak için kovaryans analizi yapıldı. Yapılan kovaryans analizi sonucunda LVADed, LVes, RVed ve aort genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ). Maksimum basınç gradiyenti; AS ve AY birlikte olduğu grup ile izole AS olan grupta diğer gruplara göre

belirgin olarak fazlaydı ( $p<0,05$ ). Gruplar arasındaki LA, AA ve aort maksimum basınç gradiyentinde, yaş değişkeninin etkisinin arındırıldığı kovaryans analizinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 10).

**Tablo 9.** Kapak fonksiyonlarına göre grupların demografik ve hemodinamik verileri

|   | <b>Grup 1<br/>(n:46)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:33)</b> | <b>Grup 3<br/>(n:36)</b> | <b>Grup 4<br/>(n:40)</b> | <b>p</b>        |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 35/11                    | 23/10                    | 27/9                     | 30/10                    | >0,05           |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 7,7±4,6<br>(0,08-18)     | 6,2±4,7<br>(0,03-17)     | 10,6±4,6<br>(2-18)       | 10,7±4,2<br>(2-19)       | <0,05           |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                    | 30,6±17,9<br>(5-67)      | 24,3±18,7<br>(3,6-70)    | 40,8±21,3<br>(12-100)    | 41,1±19,1<br>(12,8-100)  | <0,05<br>0,994* |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 133±25<br>(75-168)       | 120,8±32,5<br>(50-171)   | 143,3±25<br>(89,8-177)   | 145,8±14,8<br>(107-167)  | >0,05           |
| <b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 17±3,2<br>(13-24,6)      | 16,6±4,2<br>(12,6-26,4)  | 20±5,5<br>(12,4-32,6)    | 22,2±4,5<br>(15,2-31,5)  | <0,05<br>0,145* |
| <b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>                    | 99,8±23,5<br>(60-152)    | 105±25,6<br>(64-172)     | 85,9±14,7<br>(60-115)    | 91,9±15,4<br>(68-136)    | <0,05<br>0,271* |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 106,6±12,6<br>(70-135)   | 99,5±11,6<br>(70-130)    | 105,7±10,4<br>(90-148)   | 108,7±9,8<br>(89-132)    | <0,05<br>0,085* |
| <b>Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>          | 66,1±8,9<br>(45-86)      | 62±8,9<br>(40-80)        | 65,5±6,4<br>(54-80)      | 66,3±8,9<br>(50-91)      | >0,05           |

E: Erkek, K: Kız

Grup 1: Normal, Grup 2: İzole AS, Grup 3: İzole AY, Grup 4: Kombine (AS+AY)

\*Yaşa göre düzeltilmiş verilerin p değerleri.

**Tablo 10.** Kapak fonksiyonlarına göre BAK hastalarının Ekokardiyografi verileri

|                                | <b>Grup 1<br/>(n:46)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:33)</b>  | <b>Grup 3<br/>(n:36)</b> | <b>Grup 4<br/>(n:40)</b>  | <b>p</b>        |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>LVADed (cm)</b>             | 0,83±0,14<br>(0,5-1,4)   | 0,82±0,12<br>(0,6-1)      | 0,87±0,11<br>(0,6-1,1)   | 0,89±0,13<br>(0,6-1,4)    | >0,05           |
| <b>LVed (cm)</b>               | 3,8±0,83<br>(1,9-5,5)    | 3,8±0,86<br>(1,8-5,6)     | 4,4±0,57<br>(3-6)        | 4,4±0,66<br>(2,8-5,8)     | <0,05<br>0,113* |
| <b>LVes (cm)</b>               | 2,3±0,53<br>(1,1-3,7)    | 2,2±0,59<br>(1-3,6)       | 2,5±0,4<br>(1,8-3,4)     | 2,6±0,48<br>(1,8-4)       | <0,05<br>0,441* |
| <b>EF (%)</b>                  | 79±5,4<br>(64,83-88,75)  | 80,6±4,9<br>(64,83-88,54) | 80,9±4,7<br>(71,44-87,5) | 78,7±5,9<br>(63,56-86,61) | >0,05           |
| <b>FS (%)</b>                  | 41±5,1<br>(29,41-51,72)  | 42,5±4,7<br>(29,41-51,43) | 42,8±4,8<br>(34,15-50)   | 40,7±5,4<br>(28,57-48,84) | >0,05           |
| <b>IVSed (cm)</b>              | 0,77±0,12<br>(0,5-1)     | 0,74±0,15<br>(0,4-1)      | 0,79±0,09<br>(0,6-1)     | 0,8±0,1<br>(0,6-1)        | >0,05           |
| <b>RVed (cm)</b>               | 2,4±0,41<br>(1,7-3,4)    | 2,4±0,48<br>(1,4-3,5)     | 2,8±0,48<br>(1,7-3,5)    | 2,7±0,5<br>(1,2-3,7)      | <0,05<br>0,054* |
| <b>LA (cm)</b>                 | 2,5±0,51<br>(1,6-3,7)    | 2,4±0,42<br>(1,8-3,6)     | 2,6±0,28<br>(2,3-3,3)    | 2,9±0,6<br>(1,8-4,1)      | <0,05<br>0,021* |
| <b>Anulus (cm)</b>             | 1,6±0,36<br>(1-2,5)      | 1,6±0,4<br>(0,7-2,4)      | 1,9±0,32<br>(1,4-2,5)    | 1,9±0,48<br>(0,8-2,8)     | <0,05<br>0,040* |
| <b>Aort genişliği<br/>(cm)</b> | 2,2±0,56<br>(1,3-3,2)    | 2,2±0,5<br>(0,9-3)        | 2,6±0,38<br>(2-3,2)      | 2,5±0,62<br>(0,9-3,2)     | <0,05<br>0,888* |
| <b>ΔPmax (mmhg)</b>            | 8,19±3,48<br>(2,6-16)    | 27,8±13,5<br>(14,7-65)    | 8,3±3,3<br>(3,7-14)      | 30,91±13,88<br>(14-73)    | <0,05<br>0,000* |

LVADed: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı enddiyastol, LVed: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, LVes: Sol ventrikül endsistolik çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSed: İnterventriküler septum enddiyastol, RVed: Sağ ventrikül enddiyastolik çapı, LA: Sol atrium çapı, AA: Aortik anulus, ΔPmax: Maksimum basınç gradiyenti

Grup 1: Normal, Grup 2: İzole AS, Grup 3: İzole AY, Grup 4: Kombine (AS+AY)

\*Yaşa göre düzeltilmiş verilerin p değerleri.

#### 4.5.1. Aort Kapak Açılım Tipine Göre Kapak Fonksiyonları

Aort kapak açılım tipine göre; aort kapak fonksiyonu değerlendirildiğinde; süperior-inferior açılımı olan hastaların 34'ünde (%40,5) kapak fonksiyonları normal, 17'sinde (%20,2) izole AS, 24'ünde (%28,6) izole AY, 9'unda (%10,7) ise AS ve AY birlikteydi. Sağ-sol açılımı olan toplam 71 hastanın ise; 12'sinde (%16,9) kapak fonksiyonu normal, 16'sında (%22,5) izole AS, 12'sinde (%16,9) izole AY ve 31'inde (%43,7) AS ile AY'nin birlikte olduğu kombine kapak disfonksiyonu mevcuttu (p<001), (Tablo 11).

İzole AS ve izole AY varlığı, BAK tiplerine göre farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); kombine kapak disfonksiyonu sağ-sol açılıma sahip BAK'lı hastalarda belirgin olarak fazla idi. Bununla birlikte kapak fonksiyonları normal olan hastalarda süperior-inferior açılım belirgin fazla saptandı ( $p=0,001$ ). Süperior-inferior açılımı olan toplam 84 hastanın 34'ünde (%40,5) kapak fonksiyonları normalken; sağ-sol açılımı olan 71 hastanın sadece 12'sinde (%16,9) kapak fonksiyonları normaldi ( $p=0,001$ ). Diğer taraftan süperior-inferior açılımlı hastaların sadece 9'unda (%10,7) kombine kapak fonksiyon bozukluğu saptanırken, sağ-sol açılımlı hastaların 31'inde (%43,7) kombine kapak disfonksiyonu mevcuttu ( $p=0,0001$ ), (Tablo 11).

**Tablo 11.** BAK tiplerinin Aort kapak fonksiyonlarına göre dağılımı

|   | Grup 1<br>(n:46) | Grup 2<br>(n:33) | Grup 3<br>(n:36) | Grup 4<br>(n:40) |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Süperior-inferior<br>açılımlı BAK<br>(n:84) | 34 (%40,5)       | 17 (%20,2)       | 24 (%28,6)       | 9 (%10,7)        |
| Sağ-sol<br>açılımlı BAK<br>(n:71)           | 12 (%16,9)       | 16 (%22,5)       | 12 (%16,9)       | 31 (%43,7)       |
| p   | p<0,001          |                  |                  |                  |

Grup 1: Normal, Grup 2: İzole AS, Grup 3: İzole AY, Grup 4: Kombine (AS+AY)

Aortik kapak açılım tipleri normal ve anormal kapak fonksiyonu açısından karşılaştırıldığında; süperior-inferior BAK'lı hastaların 34'ünde (%40,5) kapak fonksiyonları normal iken, 50'sinde (%59,5) anormal kapak fonksiyonu mevcuttu. Sağ-sol açılımlı BAK'lı hastaların ise 12'sinde (%16,9) kapak fonksiyonları normal saptanırken, 59'unda (%83,1) kapak fonksiyon bozukluğu mevcut idi. Sağ-sol açılım tipine sahip BAK'lı hastalarda aortik kapak fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 12).

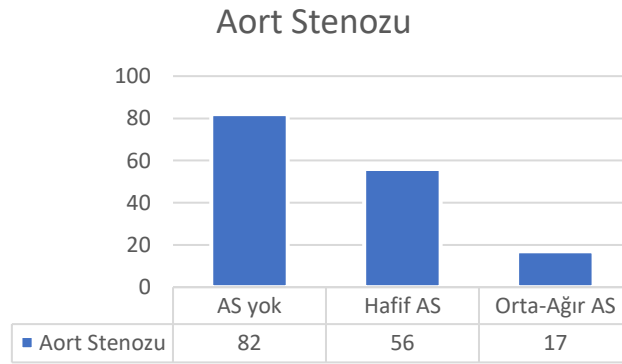
**Tablo 12.** BAK tiplerinin Aort kapağının normal ve anormal fonksiyonlarına göre dağılımı

|                                       | Kapak Fonksiyonu Normal (Grup 1) (n:46) | Kapak Fonksiyonu Anormal (Grup 2, Grup 3, Grup 4) (n:109) |
|---------------------------------------|---|---|
| Süperior-inferior açılımlı BAK (n:84) | 34 (%40,5)                              | 50 (%59,5)  |
| Sağ-sol açılımlı BAK (n:71)           | 12 (%16,9)                              | 59 (%83,1)  |
| p                                     | <0,05                                   |   |

Grup 1: Normal, Grup 2: İzole AS, Grup 3: İzole AY, Grup 4: Kombine (AS+AY)

#### 4.5.2. AS Saptanan Hastaların Verileri

Toplam 155 hastanın 82'sinde (%53) AS yokken, 73'ünde (%47) AS vardı. Aort stenozu olan toplam 73 hastanın 33'ünde (%45,2) izole AS, 40'ında (%54,8) AS ve AY birlikte bulunmaktaydı. Aort stenozunun şiddeti açısından hastalar değerlendirildiğinde; 56'sında (%76,7) hafif AS, 17'sinde (%23,3) orta-ağır AS mevcut idi (Şekil 9).



**Şekil 9.** BAK hastalarında aort stenozu şiddetinin dağılımı

AS olan toplam 73 hastanın 53'si erkek, 20'si kız, ortalama yaş  $8,6 \pm 4,9$  yıl, vücut ağırlığı  $33,5 \pm 20,6$  kg, boy  $133,8 \pm 27,4$  cm, VKİ  $19,5 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı  $97,8 \pm 21,5$  atım/dk, sistolik KB  $104,4 \pm 11,5$  mmHg ve diyastolik KB  $64,3 \pm 9,1$  mmHg idi. AS eşlik etmeyen toplam 82 hastanın ise; 62'si erkek, 20'si kız, ortalama yaş  $9 \pm 4,8$  yıl, vücut ağırlığı  $35 \pm 19,9$  kg, boy  $137,2 \pm 25,1$  cm, VKİ  $18,2 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı  $93,6 \pm 21,1$  atım/dk, sistolik KB  $106,2 \pm 11,5$  mmHg ve diyastolik KB  $65,8 \pm 7,8$  mmHg

olarak saptandı. Gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ), (Tablo 13).

**Tablo 13.** Biküspit aortik kapak açılım şekline göre demografik ve hemodinamik verileri

|   | <b>AS Var<br/>(n:73)</b> | <b>AS Yok<br/>(n:82)</b> |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 53/20                    | 62/20                    |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 8,6±4,9 (0,03-18)        | 9±4,8 (0,08-18)          |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                    | 33,5±20,6 (3,6-100)      | 35±19,9 (5-100)          |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 135,8±27,4 (50-177)      | 137,2±25,1 (75-177)      |
| <b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 19,5±5,1 (12,6-31,4)     | 18,2±4,5 (12,4-32,6)     |
| <b>Kalp hızı (atım/dk)</b>                    | 97,8±21,5 (64-172)       | 93,6±21,1 (60-152)       |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 104,4±11,5 (70-132)      | 106,2±11,5 (70-148)      |
| <b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>           | 64,3±9,1 (40-91)         | 65,8±7,8 (45-86)         |

AS: Aort stenozu, E: Erkek, K: Kız,  $p >0,05$

AS olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik verileri Tablo 14'te verilmiş. AS olan grupta; LVADed 0,85±0,13 cm, LVed 4,1±0,81 cm, LVes 2,4±0,56 cm, IVSed 0,77±0,12 cm, RVed 2,5±0,5 cm, LA 2,7±0,59 cm, AA 1,8±0,47 cm, aort genişliği 2,33±0,58 cm, EF %79,5±5,5 ve FS %41,5±5,1 saptanırken; AS olmayan grupta sırasıyla 0,84±0,12 cm, 4±0,78 cm, 2,37±0,49cm, 0,78±0,1cm, 2,5±0,45 cm, 2,5±0,47 cm, 1,74±0,36 cm, 2,34±0,53 cm, EF %79,8±5,2, FS %41,7±4,9 idi ( $p>0,05$ ), (Tablo 14). Aort kapağında maksimum basınç gradiyenti AS olan grupta 29,4±13,7 mmHg, AS olmayan grupta ise 8,25±3,37 mmHg olarak bulundu. Maksimum basınç gradiyenti, AS olan grupta belirgin fazlayken ( $p=0,0001$ ); diğer ekokardiyografik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ), (Tablo 14).

**Tablo 14.** Aort stenozu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi parametreleri

|                    | AS Var<br>(n:73)     | AS Yok<br>(n:82)     | p değeri |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------|
| LVADed(cm)         | 0,85±0,13 (0,6-1,4)  | 0,84±0,12 (0,5-1,4)  | >0,05    |
| LVed(cm)           | 4,13±0,81 (1,8-5,8)  | 4,08±0,78 (1,9-6)    | >0,05    |
| LVes(cm)           | 2,42±0,56 (1-4)      | 2,37±0,49 (1,1-3,7)  | >0,05    |
| EF(%)              | 79,5±5,5 (63,6-88,5) | 79,8±5,2 (64,8-88,5) | >0,05    |
| FS(%)              | 41,5±5,1 (28,6-51,4) | 41,7±4,9 (29,4-51,7) | >0,05    |
| IVSed(cm)          | 0,77±0,12 (0,4-1)    | 0,78±0,1 (0,5-1)     | >0,05    |
| RVed(cm)           | 2,56±0,5 (1,2-3,7)   | 2,55±0,47 (1,7-3,5)  | >0,05    |
| LA(cm)             | 2,71±0,59 (1,8-4,1)  | 2,55±0,45 (1,6-3,7)  | >0,05    |
| Anulus(cm)         | 1,8±0,47 (0,7-2,8)   | 1,76±0,36 (1-2,5)    | >0,05    |
| Aort genişliği(cm) | 2,33±0,58 (0,9-3,2)  | 2,34±0,53 (1,3-3,2)  | >0,05    |
| ΔPmax (mmhg)       | 29,49±13,7 (14-73)   | 8,25±3,37 (2,6-16)   | 0,000*   |

LVADed: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı enddiyastol, LVed: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, LVes: Sol ventrikül endsistolik çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSed: İnterventriküler septum enddiyastol, RVed: Sağ ventrikül enddiyastolik çapı, LA: Sol atrium çapı, AA: Aortik anulus, ΔPmax: Maksimum basınç gradiyenti

Aort stenozu olan toplam 73 hastanın 26'sında (%35,6) kapak açılımı süperior-inferior yönde, 47'sinde (%64,4) sağ-sol yöndeydi. Aort stenozunun olmayan 82 hastanın ise; 58'inde (%70,7) süperior-inferior açılım, 24'ünde (%29,3) ise sağ-sol açılım vardı. Aort stenozu, sağ-sol açılımı olan BAK'lı hastalarda %66,2 (47/71) oranında görülürken; süperior-inferior açılımı olan hastalarda %31 (26/84) oranında görüldü. Sağ-sol kapak açılımı olanlarda AS belirgin olarak daha fazlaydı (p<0,05), (Tablo 15).

**Tablo 15.** BAK açılım tipi ve AS varlığı

|                         | Süperior-inferior<br>açımlı BAK<br>(n:84) | Sağ-sol açımlı<br>BAK (n:71) | p      |
|-------------------------|---|------------------------------|--------|
| Aort Stenozu (+) (n:73) | 26 (%35,6)                                | 47 (%64,4)                   | 0,0001 |
| Aort Stenozu (-) (n:82) | 58 (%70,7)                                | 24 (%29,3)                   |        |



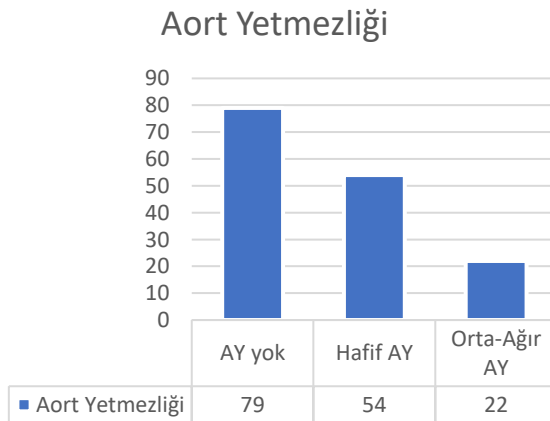
Kapak açılımına göre AS'nin şiddeti incelendiğinde; hafif AS olan 56 hastanın 23'ünde (%41,1) açılım yönü süperior-inferior iken, 33'ünde (%58,9) sağ-sol açılım vardı. AS derecesi orta-ağır olan 17 hastanın ise; 3'ünde (%17,6) süperior-inferior açılım, 14'ünde (%82,4) sağ-sol açılım mevcuttu. Süperior-inferior kapak açılımı olan AS'li hastaların %11,5'inde (3/26) orta-ağır AS varken, sağ-sol açılım olanların %29,8'inde (14/47) AS orta-ağır derecedeydi. Kapak açılımına göre sağ-sol kapak açılımı olan hastalarda, süperior-inferior açılımı olan hastalara göre AS şiddetinin daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ), (Tablo 16).

**Tablo 16.** BAK açılım tipi ve AS şiddeti

|                     | AS (+) Süperior-inferior açılımlı BAK (n:26) | AS (+) Sağ-sol açılımlı BAK (n:47) | p     |
|---------------------|--|------------------------------------|-------|
| Hafif AS (n:56)     | 23 (%41,1)                                   | 33 (%58,9)                         | 0,002 |
| Orta-ağır AS (n:17) | 3 (%17,6)                                    | 14 (%82,4)                         |       |

#### 4.5.3. AY Saptanan Hastaların Verileri

Toplam 155 hastanın 79'unda (%51) AY yokken, 76'sında (%49) AY mevcut idi. Aort yetmezliği bulunan toplam 76 (%49) hastanın 36'sında (%47,4) izole AY, 40'ında (%52,6) AS ve AY birlikte saptandı. Hastalar aort yetmezliği ağırlığı açısından değerlendirildiğinde ise; 54'ünde (%71) hafif AY, 22'sinde (%29) orta ağır AY olduğu görüldü (Şekil 10).



**Şekil 10.** BAK hastalarında aort yetmezliği şiddetinin dağılımı

Aort yetmezliği olan ve olmayan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında; AY olan 76 (%49) hastanın 57'si (%75) erkek, 19'u (%25) kız, ortalama yaş 10,7±4,4 yıl, vücut ağırlığı 41±20 kg, boy 144,5±20,5 cm, VKİ 21±5,1 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 89±15,3 atım/dk, sistolik KB 107,3±10,1 mmHg ve diyastolik KB 65,9±7,8 mmHg idi. AY olmayan 79 (%51) hastanın ise; 58'i (%73,4) erkek, 21'i (26,6) kız, ortalama yaş 7,1±4,7 yıl, vücut ağırlığı 28,0±18,4 kg, boy 128,7±28,0 cm, VKİ 16,9±3,6 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 101,9±24,4 atım/dk, sistolik KB 103,5±12,6 mmHg ve diyastolik KB 64,3±9,1 mmHg olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmazken (p>0,05); yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,05). AY saptanan hastaların, AY saptanmayan hastalara göre yaş ortalaması daha büyüktü (p<0,05). Yaş değişkeninin etkisini ortadan kaldırmak için kovaryans analizi yapıldı. Yapılan kovaryans analiziyle AY bulunan ve bulunmayan gruplar arasında vücut ağırlığı, boy ve VKİ açısından istatistiksel olarak farklılık mevcut olmadığı tespit edildi (p>0,05), (Tablo 17).

**Tablo 17.** AY bulunma durumuna göre demografik ve hemodinamik verileri

|   | <b>AY var<br/>(n:76)</b> | <b>AY yok<br/>(n:79)</b> | <b>p</b>        |
|---|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 57/19                    | 58/21                    | >0,05           |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 10,7±4,4 (2-19)          | 7,1±4,7 (0,03-18)        | <0,05           |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                    | 41±20 (12-100)           | 28±18,4 (3,6-70)         | <0,05<br>0,788* |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 144,5±20,5 (89,8-177)    | 128,7±28 (50-171)        | <0,05<br>0,270* |
| <b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 21±5,1 (12,4-32,7)       | 16,9±3,6 (12,6-26,4)     | <0,05<br>0,085* |
| <b>Kalp hızı (atım/dk)</b>                    | 89±15,3 (60-136)         | 101,9±24,4 (60-172)      | >0,05           |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 107,3±10,1 (89-148)      | 103,5±12,6 (70-137)      | >0,05           |
| <b>Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>          | 65,9±7,8 (50-91)         | 64,3±9,1 (40-86)         | >0,05           |

AY: Aort yetmezliği, E: Erkek, K: Kız

\*Yaşa göre düzeltilmiş verilerin p değerleri.

Aort yetmezliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik parametreleri değerlendirildi. AY olan hastalarda LVADed 0,87±0,12 cm, LVed 4,4±0,6 cm, LVes

2,57±0,44 cm, IVSed 0,79±0,09 cm, RVed 2,76±0,48 cm, LA 2,85±0,5 cm, AA 1,96±0,42 cm, aort genişliği 2,54±0,54 cm, EF %79,7±5,5, FS %41,7±5,2 ve aort maksimum basınç gradiyenti 19,9±15,4 mmHg saptanırken; AY olmayan hastalarda sırasıyla 0,82±0,13 cm, 3,8±0,8 cm, 2,23±0,55 cm, 0,75±0,13 cm, 2,41±0,4 cm, 2,47±0,47 cm, 1,63±0,37 cm, 2,2±0,52 cm, %79,7±5,3, %41,6±5, 16,6±13,3 mmHg idi. EF, FS ve aort kapak maksimum basınç gradiyenti parametreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ), LVADed, LVed, LVes, IVSed RVed, LA, AA ve aort genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 18). Yaş değişkeninin etkisini ortadan kaldırmak için kovaryans analizi yapıldı. Yapılan kovaryans analiziyle LVADed, LVes, IVSed ve aort genişliğindeki istatistiksel farklılıkların gruplar arasındaki yaş farkına bağlı olduğu görüldü ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18** Aort yetmezliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi parametreleri

|                                | <b>AY var<br/>(n:76)</b> | <b>AY yok<br/>(n:79)</b> | <b>p</b>         |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>LVADed (cm)</b>             | 0,87±0,12 (0,6-1,4)      | 0,82±0,13 (0,5-1,4)      | <0,05<br>0,124*  |
| <b>LVed (cm)</b>               | 4,42±0,61 (2,8-6)        | 3,81±0,83 (1,8-5,6)      | <0,05<br>0,039*  |
| <b>LVes (cm)</b>               | 2,57±0,44 (1,8-4)        | 2,23±0,55 (1-3,7)        | <0,05<br>0,219*  |
| <b>EF (%)</b>                  | 79,7±5,5 (63,6-87,5)     | 79,7±5,3 (64,8-88,8)     | >0,05<br>0,622*  |
| <b>FS (%)</b>                  | 41,7±5,2 (28,6-50)       | 41,6±5 (29,4-51,7)       | >0,05<br>0,560*  |
| <b>IVSed (cm)</b>              | 0,79±0,09 (0,6-1)        | 0,75±0,13 (0,4-1)        | <0,05<br>0,812*  |
| <b>RVed (cm)</b>               | 2,76±0,48 (1,2-3,7)      | 2,41±0,43 (1,4-3,5)      | <0,05*<br>0,015* |
| <b>LA (cm)</b>                 | 2,85±0,53 (1,8-4,1)      | 2,47±0,47 (1,6-3,7)      | <0,05<br>0,015*  |
| <b>Anulus (cm)</b>             | 1,96±0,42 (0,8-2,8)      | 1,63±0,37 (0,7-2,5)      | <0,05*<br>0,005* |
| <b>Aort genişliği<br/>(cm)</b> | 2,54±0,54 (0,9-3,2)      | 2,2±0,52 (0,9-2,1)       | <0,05<br>0,758*  |
| <b>ΔPmax (mmhg)</b>            | 19,91±15,42 (3,7-73)     | 16,62±13,37 (2,6-16)     | >0,05            |

*LVADed: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı enddiyastol, LVed: Sol ventrikül enddiyastolik çapı, LVes: Sol ventrikül endsistolik çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSed: İnterventriküler septum enddiyastol, RVed: Sağ ventrikül enddiyastolik çapı, LA: Sol atrium çapı, AA: Aortik anulus, ΔPmax: Maksimum basınç gradiyenti*

\*Yaşa göre düzeltilmiş verilerin p değerleri.

Biküspit aortik kapağa eşlik eden AY'si olan 76 hastanın 33'ünde (%43,4) kapak açılımı süperior-inferior yönündeyken, 43'ünde (%56,6) sağ-sol yönündeydi.

AY bulunmayan 79 BAK hastasının ise; 51'inde (%64,6) süperior-inferior, 28'inde (%35,4) sağ-sol açılım vardı. Sağ-sol kapak açılımı olan hastalarda %60 (43/71) oranında AY varken; süperior-inferior açılımı olan hastalarda %39 (33/84) oranındaydı. AY sağ-sol kapak açılımı olan hastalarda süperior-inferior açılımı olan hastalara göre belirgin olarak daha fazla idi ( $p<0,05$ ), (Tablo 19).

**Tablo 19.** BAK açılım tipi ve AY

|                                   | Süperior-inferior<br>açılımlı BAK (n:84) | Sağ-sol açılımlı<br>BAK (n:71) | p      |
|-----------------------------------|--|--------------------------------|--------|
| <b>Aort Yetmezliği (+) (n:76)</b> | 33 (%43,4)                               | 43 (%56,6)                     | 0,008* |
| <b>Aort Yetmezliği (-) (n:79)</b> | 51 (%64,6)                               | 28 (%35,4)                     |        |

Kapak açılımın tipine göre AY'nin şiddeti incelendiğinde; hafif AY saptanan 54 hastanın 27'sinde (%50) süperior-inferior açılım ve yine 27'sinde (%50) sağ-sol açılım olduğu görülürken; orta-ağır AY olan 22 hastanın 6'sında (%27,2) süperior-inferior açılım, 16'sında (%72,8) sağ-sol açılım vardı. Sağ-sol kapak açılımı ve AY olan hastaların %37,2'sinde (16/43) orta-ağır AY varken, süperior-inferior açılım olanların %18,1'inde (6/33) orta-ağır derecedeydi. Sağ-sol kapak açılımı olanlarda AY şiddeti belirgin olarak daha ağırdı ( $p<0,05$ ), (Tablo 20).

**Tablo 20.** BAK açılım tipi ve AY şiddeti

|                            | AY (+) Süperior-inferior<br>açılımlı BAK (n:33) | AY (+) Sağ-sol<br>açılımlı BAK (n:43) | p      |
|----------------------------|---|---------------------------------------|--------|
| <b>Hafif AY (n:54)</b>     | 27 (%50)  | 27 (%50)                              | 0,002* |
| <b>Orta-ağır AY (n:22)</b> | 6 (%27,2)                                       | 16 (%72,8)                            |        |

#### 4.6. Aort Koarktasyonu

Biküspit aortik kapaklı hastalardan 12'sine (%7,7) aort koarktasyonu eşlik ediyordu. AK olan 12 hastanın verileri incelendiğinde; hastaların 10'u erkek, 2'si kızdı. Hastaların yaş ortalaması  $7\pm 4,5$  yıl, vücut ağırlığı  $29\pm 17,48$  kg, boy  $125,3\pm 19,64$  cm, VKİ  $16,3\pm 5$  kg/m<sup>2</sup> iken; kalp hızı  $96,1\pm 19,2$  atım/dk, sistolik kan basıncı  $108\pm 14,7$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $66,9\pm 10,8$  mmHg olarak saptandı (Tablo 21).

AK olan hastalar, BAK açılımları açısından incelendiğinde; 9 hastada (%75) süperior-inferior açılımı, 3 hastada (%25) sağ-sol açılım saptandı. İstatistiksel olarak farklılık saptanmasa da aort koarktasyonu olan hastalarda süperior-inferior kapak açılım şekli daha fazlaydı ( $p>0,05$ ), (Tablo 21). Raphe 2 (%16,7) hastada, kapakta doming ise 5 (%41,7) hastada mevcuttu.

Aort koarktasyonuna eşlik eden AS ve AY varlığına bakıldığında; 12 aort koarktasyonlu hastanın 8'ine izole AS eşlik ederken, 2'sinde AS ve AY birlikte bulunmaktaydı. İzole AY hiçbir hastada yoktu. İki hastada ise kapak fonksiyonunun normal olduğu, AS ve AY'nin olmadığı görüldü.

AK olan hastaların ekokardiyografik parametreleri incelendiğinde; LVADed  $0,86\pm0,1$  cm, LVed  $4,1\pm0,6$  cm, LVes  $2,5\pm0,6$  cm, IVSed  $0,83\pm0,13$  cm, RVed  $2,6\pm0,48$  cm, LA  $2,6\pm0,5$  cm, AA  $1,6\pm0,32$  cm, aort genişliği  $2,3\pm0,52$  cm, EF % $77,4\pm6,6$ , FS % $39,6\pm6$  ve aort kapak maksimum basınç gradiyenti  $18,8\pm13,2$  mmHg idi.

Aort koarktasyonu olan toplam 12 hastanın 9'unda (%81,9) girişim öyküsü mevcuttu. Bunlardan 2'sine anjioplasti uygulanırken, 7'si opere edilmişti.

**Tablo 21.** Aort Koarktasyonu olan hastaların demografik verileri ve BAK açılım tipi

|   | Aort Koarktasyonu<br>(n:12) |
|---|-----------------------------|
| Cinsiyet (E/K)                              | 10/2                        |
| Yaş (yıl)                                   | $7,1\pm4,5$ (1-17)          |
| Vücut ağırlığı (kg)                         | $29\pm17,5$ (9,1-57)        |
| Boy (cm)                                    | $125,3\pm19,6$ (98,5-151)   |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )                    | $18,6\pm4,4$ (15,2-26,3)    |
| Kalp hızı (atım/dk)                         | $96,2\pm19,2$ (64-135)      |
| Sistolik KB (mmHg)                          | $108\pm14,7$ (90-148)       |
| Diyastolik KB (mmHg)                        | $59,5\pm19,6$ (40-91)       |
| BAK Açılımı<br>(Süperior-inferior/ sağ-sol) | 9/3                         |

E: Erkek, K: Kız

#### 4.7. Aort Dilatasyonu

Asendan aort dilatasyonu 14 (%9) hastada saptandı. Asendan aort dilatasyonu saptanan hastaların 13'ü erkek 1'i kızdı. Yaş ortalaması 12,5±2,9 yıl, vücut ağırlığı 48,2±23,7 kg, boy 154,6±15,8 cm, vücut kitle indeksi 20,6±4,2 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 82,6±9,8 atım/dk, sistolik kan basıncı 108,4±9,3 mmHg ve diyastolik kan basıncı 67±5,3 mmHg olarak saptandı (Tablo 22).

Kapak açılım tipine bakıldığında; 2 (%14,3) hastada süperior-inferior, 12 (%85,7) hastada sağ-sol açılım gözlendi. Asendan aort dilatasyonu olan BAK'lı hastalarda sağ-sol açılım daha fazlaydı (p=0,002), (Tablo 22). Raphe 8 (%57,1) hastada ve doming 7 (%50) hastada izlendi.

Asendan aort dilatasyonuna eşlik eden AS ve AY varlığına bakıldığında; 14 hastanın tamamında kapak disfonksiyonu olduğu görüldü (p=0,0001). Aort stenozu 14 (%100) hastanın hepsinde bulunmaktaydı. AS 3 hastada (%21,4) izoleyken, 11 hastada (%78,6) AY ile birlikteydi. AS ve AY'nin birlikte olduğu hastalarda asendan aort dilatasyonu görülme sıklığı fazlaydı (p=0,0001).

Asendan aort dilatasyonu olan hastaların ekokardiyografik parametreleri incelendiğinde; LVADed 0,92±0,16 cm, LVed 4,7±0,61 cm, LVes 2,8±0,44 cm, IVSed 0,76±0,15 cm, RVed 3±0,37 cm, LA 2,9±0,73 cm, AA 2,1±0,38 cm, aort genişliği 2,8±0,32 cm, EF %78,4±5,1, FS %40,4±4,59 ve aort maksimum gradiyenti 32±16,42 mmHg idi.

**Tablo 22.** Aort dilatasyonu olan hastaların demografik verileri ve BAK açılı tipi

|   | Aort dilatasyonu<br>(n:14) |
|---|----------------------------|
| Cinsiyet (E/K)                              | 14/0                       |
| Yaş (yıl)                                   | 12,5±2,9 (8-18)            |
| Vücut ağırlığı (kg)                         | 48,2±23,7 (17-100)         |
| Boy (cm)                                    | 154,6±15,8 (138-171)       |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )                    | 20,6±4,2 (15,1-26,2)       |
| Kalp hızı (atım/dk)                         | 82,6±9,8 (68-97)           |
| Sistolik KB (mmHg)                          | 108,4±9,3 (95-127)         |
| Diyastolik KB (mmHg)                        | 67±5,3 (55-77)             |
| BAK Açılımı<br>(Süperior-inferior/ sağ-sol) | 2/12                       |

E: Erkek, K: Kız

#### 4.8.Genetik analizlerin değerlendirilmesi

Çalışmamızda, 155 BAK hastası ve 152 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 307 çocukta GATA4, GATA5 ve TBX5 gen bölgeleri değerlendirildi. Toplam dokuz ekzondan oluşan GATA4 geninin 1. ve 4. ekzonları, toplam sekiz ekzondan oluşan GATA5 geninin 1. ekzonu ve on ekzondan oluşan TBX 5 geninin 2, 5, 7, 8. ekzonları incelendi.

BAK grubunda GATA4 geninin 4. ekzonunda (rs55980825) ve TBX5 geninin 2. ekzonunda (rs759976245) mutasyon saptandı. GATA4 geninin 1. ekzonu, GATA5 geninin 1. ekzonu ve TBX5 geninin 5, 7 ve 8. ekzonlarında ise mutasyon gözlenmedi. Kontrol grubundaki hiçbir çocukta GATA4, GATA5 ve TBX5 genlerinde mutasyon yoktu.

GATA4 ekzon 4 ve TBX5 ekzon 2 mutasyonları incelendiğinde; BAK grubundaki 155 çocuğun; 29'unda (%18,7) GATA4 ekzon 4 heterozigot mutasyonu, 27'sinde (%17,4) TBX5 ekzon 2 heterozigot mutasyonunun mevcut olduğu saptandı. GATA4 ekzon 4 heterozigot mutasyonu ve TBX5 ekzon 2 heterozigot mutasyonunun birlikte bulunduğu hastamız yoktu.

##### 4.8.1.GATA4 Ekzon 4 mutasyon analizleri

GATA4 ekzon 4'te, BAK grubundaki 155 hastanın 29'unda (%18,7) heterozigot rs55980825 mutasyonu saptanırken, kontrol grubundaki çocukların ise hiçbirinde mutasyon yoktu. GATA4 rs55980825 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,21 kat arttırdığı görüldü, [p=0,0001 ve OR 2,21 (%95 CI; 1,94-2,51)], (Tablo 23).

**Tablo 23:** BAK ve kontrol gruplarında GATA4 rs55980825 mutasyonu

| GATA4<br>rs55980825 | BAK grubu<br>(n:155) | Kontrol grubu<br>(n:152) | p      | OR(%95 CI)       |
|---------------------|----------------------|--------------------------|--------|------------------|
| Mutasyon var        | 29(%18,7)            | 0(%0)                    | 0,0001 | 2,21 (1,94-2,51) |
| Mutasyon yok        | 126(%81,3)           | 152(%100)                |        |                  |

BAK grubunda GATA4 rs55980825 mutasyonuna sahip olan 29 hastanın verileri incelendiğinde; hastaların 21'i (%72,4) erkek ve 8'i (%27,6) kızdı. Ortalama yaş 6,6±5,07 yıl, vücut ağırlığı 28±20,64 kg, boy 122,5±34,04 cm, vücut kitle indeksi 18,3±4,72 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 102,4±26,27 atım/dk, sistolik kan basıncı 102,7±9,47 mmHg ve diastolik kan basıncı 64,6±7,43 mmHg idi. GATA4 rs55980825 mutasyonu olan ve olmayan grupların; yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik

kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri Tablo 24'te gösterilmiştir. İki grup arasında cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastaların yaşları mutasyon saptanmayanlara göre daha küçüktü ( $p=0,004$ ), (Tablo 24).

**Tablo 24.** BAK grubunda GATA4 rs55980825 mutasyonu bulunan ve bulunmayan vakaların demografik ve hemodinamik verileri

| GATA4 rs55980825                         | Mutasyon var            | Mutasyon yok           | p     |
|--|-------------------------|------------------------|-------|
|  | n:29                    | n:126                  |       |
| Cinsiyet (E/K)                           | 21/8                    | 94/32                  | >0,05 |
| Yaş (yıl)                                | 6,6±5,07 (0,03-17)      | 9,4±4,68 (0,17-19)     | <0,05 |
| Vücut Ağırlığı (kg)                      | 28±20,64 (3,6-69)       | 35,9±19,9 (5-100)      | >0,05 |
| Boy (cm)                                 | 122,5±34,04 (50-172)    | 139±22,91 (75-177)     | >0,05 |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 18,3±4,72 (13,02-26,44) | 18,9±4,86 (12,4-32,65) | >0,05 |
| Kalp Hızı (atım/dk)                      | 102,4±26,27 (60-160)    | 94±19,88 (60-172)      | >0,05 |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)              | 102,7±9,47 (85-130)     | 106±11,94 (70-148)     | >0,05 |
| Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)            | 64,6±7,43 (50-80)       | 65,2±8,72 (40-91)      | >0,05 |

E: Erkek, K: Kız

GATA4 rs55980825 mutasyonu olan hastaların kapak açılımları incelendiğinde; mutasyon saptanan 29 hastanın 20'sinde (%69) süperior-inferior açılım, 9'unda (%31) ise sağ-sol açılım vardı ( $p>0,05$ ), (Tablo 25). GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastaların 12'sinde (%41,3) raphe; 11'inde (%37,9) ise aort kapağında doming mevcuttu. Mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında kapak açılım şekli, raphe varlığı ve kapakta doming açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 25.** BAK grubunda GATA4 rs55980825 mutasyonu ve BAK hastalarının kapak açılım

| GATA4 rs55980825                | GATA4 rs55980825    | GATA4 rs55980825     | p      |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
|                                 | Mutasyon var (n:29) | Mutasyon yok (n:126) |        |
| Süperior-inferior açılım (n:84) | 20 (%69)            | 64 (%50,8)           | p>0,05 |
| Sağ-sol açılı (n:71)            | 9 (%31)             | 62 (%49,2)           |        |



GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastalar ile aort kapak fonksiyonları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; mutasyonu olan toplam 29 hastanın 6'sında (%20,7) kapak fonksiyonları normalken, 12'sinde (%41,4) izole AS, 6'sında (%20,7) izole AY ve 5'inde (%17,2) AY ve AS'nin birlikte olduğu kombine kapak fonksiyon bozukluğu saptandı. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanmayan 126 BAK'lı hastanın ise 40'ında (%31,7) kapak fonksiyonu normaldi. İzole AS 21 hastada (%16,7), izole AY 30 hastada (%23,8) mevcuttu. AY ve AS'nin birlikte olduğu kombine kapak fonksiyon bozukluğu ise 35 hastada (%27,8) vardı ( $p<0,05$ ), (Tablo 26). GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastalarda izole AS görülme oranı mutasyon saptanmayanlara göre daha fazlaydı ( $p=0,003$ ).

**Tablo 26.** BAK hastalarında GATA4 rs55980825 mutasyonu ve aort kapak fonksiyonu

| BAK açılım           | Grup 1<br>(n:46) | Grup 2<br>(n:33) | Grup 3<br>(n:36) | Grup 4<br>(n:40) |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Mutasyon var (n:29)  | 6 (%20,7)        | 12 (%41,4)       | 6 (%20,7)        | 5 (%17,2)        |
| Mutasyon yok (n:126) | 40 (%31,7)       | 21 (%16,7)       | 30 (%23,8)       | 35 (%27,8)       |
| p                    | <0,05            |                  |                  |                  |

Grup 1: Normal, Grup 2: İzole AS, Grup 3: İzole AY, Grup 4: Kombine (AS+AY)

GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan 29 hastanın 17'sinde (%58,6) AS saptanırken 12'sinde (%41,4) AS yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanmayan 126 hastanın ise 59'unda (%44,4) AS varken, 70'inde (%55,6) AS yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda AS varlığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 27).

GATA4 geni rs55980825 mutasyonu saptanan ve aort stenozu olan toplam 17 hastadaki AS şiddeti değerlendirildiğinde; 14 (%82,4) hastada hafif AS, 3 (%17,6) hastada ise orta-ağır AS olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 28).

**Tablo 27.** GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve Aort Stenozu

| Aort Stenozu | GATA4 rs55980825<br>mutasyonu var (n:29) | GATA4 rs55980825<br>mutasyonu yok (n:126) | p     |
|--------------|--|---|-------|
| Var (n:73)   | 17 (%58,6)                               | 56 (%44,4)                                | >0,05 |
| Yok (n:82)   | 12 (%41,4)                               | 70 (%55,6)                                |       |

**Tablo 28.** GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve AS şiddeti

| <b>Aort Stenozu Şiddeti</b> | <b>GATA4 rs55980825 Mutasyon var (n:17)</b> | <b>GATA4 rs55980825 Mutasyon yok (n:56)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------|---|---|----------|
| Hafif AS (n:56)             | 14 (%82,4)                                  | 42 (%75)                                    |          |
| Orta-Ağır AS (n:17)         | 3 (%17,6)                                   | 14 (%25)                                    | >0,05    |

GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan toplam 29 hastanın 11'inde (%37,9) AY saptanırken 18'inde (%62,1) AY yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanmayan 126 hastanın ise; 65'inde (%51,6) AY gözlenirken, 61'inde (%48,4) AY yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonu olan ve olmayan hastalarda AY varlığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 29).

GATA4 rs55980825 mutasyonu olan ve AY saptanan hastaların AY şiddeti değerlendirildiğinde; 8 (%72,7) hastada hafif AY, 3 (%27,3) hastada ise orta-ağır AY mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 30).

**Tablo 29.** GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve Aort yetmezliği

| <b>Aort Yetmezliği</b> | <b>GATA4 rs55980825 Mutasyon var (n:29)</b> | <b>GATA4 rs55980825 Mutasyon yok (n:126)</b> | <b>p</b> |
|------------------------|---|--|----------|
| Var (n:76)             | 11 (%37,9)                                  | 65 (%51,6)                                   |          |
| Yok (n:79)             | 18 (%62,1)                                  | 61 (%48,4)                                   | >0,05    |

**Tablo 30.** GATA 4 rs55980825 mutasyonu ve AY şiddeti

| <b>Aort Yetmezliği Şiddeti</b> | <b>GATA4 rs55980825 Mutasyon var (n:11)</b> | <b>GATA4 rs55980825 Mutasyon yok (n:65)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|---|---|----------|
| Hafif AY (n:54)                | 8 (% 72,7)                                  | 46 (%70,8)                                  |          |
| Orta-Ağır AY (n:22)            | 3 (%27,3)                                   | 19 (%29,2)                                  | >0,05    |

GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan 29 hastadan 2'sinde (%6,9) aort koarktasyonu saptanırken; 27 (%93,1) hastada aort koarktasyonu yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanmayan 126 hastanın ise; 10'unda (%7,9) aort koarktasyonu vardı. GATA4 rs55980825 mutasyonunun varlığı, BAK hastalarında aort koarktasyonu riskini arttırmak açısından anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), (Tablo 31).

GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastaların 2'sinde (%6,9) asendan aort dilatasyonu gözlenirken, 27'sinde (%93,1) asendan aort dilatasyonu yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanmayan hastaların ise 12'sinde (%9,5) asendan

aort dilatasyonu varken, 114'ünde (%90,5) asendan aort dilatasyonu yoktu. GATA4 rs55980825 mutasyonunun varlığı BAK hastalarında asendan aort dilatasyonu riskini arttırmak açısından anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), (Tablo 32).

**Tablo 31.** GATA4 rs55980825 mutasyonu ve aort koarktasyonu

| Aort Koarktasyonu | GATA4 rs55980825 Mutasyonu var (n:29) | GATA4 rs55980825 Mutasyonu yok (n:126) | p     |
|-------------------|---------------------------------------|--|-------|
| Var(n:12)         | 2 (%6,9)                              | 10 (%7,9)                              |       |
| Yok (n:143)       | 27 (%93,1)                            | 116 (%92,1)                            | >0,05 |

**Tablo 32:** GATA4 rs55980825 mutasyonu ve asendan aort dilatasyonu

| Asendan Aort Dilatasyonu | GATA4 rs55980825 Mutasyon var (n:29) | GATA4 rs55980825 Mutasyon yok (n:126) | p     |
|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Var (n:14)               | 2 (%6,9)                             | 12 (%9,5)                             |       |
| Yok (n:141)              | 27 (%93,1)                           | 114 (%90,5)                           | >0,05 |

Birbiri üzerine etkisi olan parametrelerin GATA4 rs55980825 mutasyonu varlığındaki etkilerini görmek için tek değişkenli lojistik regresyon uygulandı. GATA4 rs55980825 mutasyonu olan biküspit aortik kapaklı hastalarda AS, AY varlığı, asendan aort dilatasyonu, aort koarktasyonu ve BAK açılımı etkisinin incelendiği tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yapılan analizde GATA4 rs55980825 mutasyonu olan hastalarda BAK sağ-sol açılımlı olmasının etki büyüklüğünün 3 kat, görülme riskinin 2,153 kat [ $p=0,081$  ve OR 2,158 (%95 CI; 0,910-5,091)], AS varlığının etki büyüklüğünün 1,8 kat, görülme riskinin 1,77 kat arttığı saptandı [ $p=0,171$  ve OR 1,771 (%95 CI; 0,781-4,014)], (Tablo 33).

**Tablo 33.** GATA4 rs55980825 mutasyonu olan hastalarda AS, AY, asendan aort dilatasyonu, aort koarktasyonu ve BAK açılımı etkisinin incelendiği tek değişkenli lojistik regresyon analizi

| RISK FAKTÖRÜ             | p     | O.R.  | Wald  | Güven Aralığı |
|--------------------------|-------|-------|-------|---------------|
| BAK açılımı (sağ-sol)    | 0,081 | 2,153 | 3,048 | 0,910-5,091   |
| AS varlığı               | 0,171 | 1,771 | 1,874 | 0,781-4,014   |
| AY varlığı               | 0,188 | 0,574 | 1,734 | 0,251-1,312   |
| Aort Koarktasyonu        | 0,850 | 0,859 | 0,036 | 0,178-4,150   |
| Asendan Aort Dilatasyonu | 0,658 | 0,704 | 0,196 | 0,149-3,331   |

O.R: Odds ratio, Wald: Etki büyüklüğü

#### 4.8.TBX5 Ekzon 2 mutasyon analizleri

TBX5 ekzon 2'de BAK grubundaki 155 hastanın 27'sinde (%17,4) heterozigot mutasyon (rs759976245) saptanırken, kontrol grubundaki çocukların ise hiçbirinde mutasyon yoktu. TBX5 rs759976245 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,19 kat arttırdığı görüldü, [p=0,0001 ve OR 2,19 (%95 CI; 1,93-2,49)], (Tablo 34).

**Tablo 34.** BAK ve kontrol grubunda TBX5 rs759976245 mutasyonu

| TBX5 rs759976245 | BAK grubu<br>n:155 | Kontrol grubu<br>n:152 | p      | OR(%95 CI)       |
|------------------|--------------------|------------------------|--------|------------------|
| Mutasyon var     | 27 (%17,4)         | 0 (%0)                 | 0,0001 | 2.19 (1,93-2,49) |
| Mutasyon yok     | 128 (%82,6)        | 152 (%100)             |        |                  |

BAK grubunda TBX5 rs759976245 mutasyonuna sahip olan 27 hastanın verileri incelendiğinde; hastaların 25'i (%92,6) erkek ve 2'si (%7,4) kızdı. Ortalama yaş 10,1±3,71, vücut ağırlığı 39,2±19,24 kg, boy 137,6±21 cm, vücut kitle indeksi 17,8±5 kg/m<sup>2</sup>, kalp hızı 90,6±16,74 atım/dk, sistolik kan basıncı 105,3±11,28 mmHg ve diastolik kan basıncı 65,8±6,56 mmHg idi. TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastaların; yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ortalama değerleri Tablo 35'te gösterilmiştir. İki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, kalp hızı, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05). Ancak cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık mevcuttu. TBX5 rs759976245 mutasyonu olan grupta erkek cinsiyet daha fazla idi (p=0,016), (Tablo 35). Erkek cinsiyette, kızlara göre TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunma riskinin 5,54 kat arttığı bulundu [(p=0,02, %95 CI;(1,284-23,920)].

**Tablo 35.** TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunan ve bulunmayan vakaların demografik ve hemodinamik verileri

| <b>TBX5 rs759976245</b>                       | <b>Mutasyon var<br/>(n:27)</b> | <b>Mutasyon yok<br/>(n:128)</b> | <b>p</b> |
|---|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                         | 25/2                           | 90/38                           | <0,05    |
| <b>Yaş (yıl)</b>                              | 10,1±3,71 (2-18)               | 8,6±5,04 (0,03-19)              | >0,05    |
| <b>Vücut ağırlığı (kg)</b>                    | 39,2±19,24 (10,5-76)           | 33,4±20,35 (3,6-100)            | >0,05    |
| <b>Boy (cm)</b>                               | 137,6±21 (107-169)             | 135,6±26,69 (50-177)            | >0,05    |
| <b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 17,8±5 (12,4-26,26)            | 18,9±4,79 (12,63-32,65)         | >0,05    |
| <b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>                    | 90,6±16,74 (62-136)            | 96,7±22,14 (60-172)             | >0,05    |
| <b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>            | 105,3±11,28 (80-125)           | 105,4±11,67 (70-148)            | >0,05    |
| <b>Diastolik Kan Basıncı<br/>(mmHg)</b>       | 65,8±6,56 (50-80)              | 65±8,86 (40-91)                 | >0,05    |

E: Erkek, K: Kız

TBX5 rs759976245 mutasyonu olan hastaların kapak açılımları incelendiğinde; mutasyon saptanan 27 hastanın 12'sinde (%44,4) süperior-inferior açılım, 15'inde (%55,6) ise sağ-sol açılım vardı (Tablo 36). TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan hastaların 16'sında (%59,3) raphe mevcutken; 11'inde (%40,7) raphe yoktu Aort kapağında doming ise 10 (%37) hastada mevcuttu, 17 (%63) hastada izlenmedi. Mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında kapak açılım şekli, raphe varlığı ve kapakta doming açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 36.** TBX5 rs759976245 mutasyonu olan ve olmayan BAK hastalarının kapak açılımı

| <b>BAK açılım</b>                  | <b>TBX5 rs759976245<br/>Mutasyonu var (n:27)</b> | <b>TBX5 rs759976245<br/>Mutasyonu yok (n:128)</b> | <b>p</b> |
|------------------------------------|--|---|----------|
| Süperior-inferior açılım<br>(n:84) | 12 (%44,4)                                       | 72 (%56,3)  | p>0,05   |
| Sağ-sol açılım<br>(n:71)           | 15 (%55,6)                                       | 56 (%43,8)  |          |

TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan hastalar ile aort kapak fonksiyonları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; mutasyonu olan toplam 27 hastanın 5'inde (%18,5) kapak fonksiyonu normalken, 4'ünde (%14,8) izole AS, 11'inde (%40,8) izole

AY ve 7'sinde AY ve AS'nin birlikte olduğu kombine kapak fonksiyon bozukluğu saptandı. TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanmayan 128 BAK'lı hastanın ise; 41'inde (%32) kapak fonksiyonları normaldi. İzole AS 29 hastada (%22,7), izole AY 25 hastada (%19,5) saptandı. AY ve AS'nin birlikte olduğu kombine kapak disfonksiyon 33 hastada (%25,8) mevcuttu ( $p < 0,05$ ), (Tablo 37). TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan hastalarda, izole AY görülme oranı mutasyon saptanmayanlara göre daha fazlaydı ( $p = 0,018$ ), (Tablo 37).

**Tablo 37.** TBX5 rs759976245 mutasyonu olan ve olmayan BAK hastalarının aort kapak fonksiyonu

| <b>TBX5 rs759976245 Mutasyonu</b> | <b>Grup 1 (n:46)</b> | <b>Grup 2 (n:33)</b> | <b>Grup 3 (n:36)</b> | <b>Grup 4 (n:40)</b> |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Mutasyon var (n:27)               | 5 (%18,5)            | 4 (%14,8)            | 11 (%40,8)           | 7 (%25,9)            |
| Mutasyon yok (n:128)              | 41 (%32)             | 29 (%22,7)           | 25 (%19,5)           | 33 (%25,8)           |
| <b>p</b>                          | <b>&lt;0,05</b>      |                      |                      |                      |

*Grup 1: Normal, Grup 2: İzole AS, Grup 3: İzole AY, Grup 4: Kombine (AS+AY)*

TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan 27 hastanın toplam 11'inde (%40,7) AS saptanırken, 16'sinde (%59,3) AS yoktu. TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanmayan 128 hastanın ise 62'sinde (%48,4) AS mevcutken, 66'sında (%51,6) AS bulunmuyordu. TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda AS varlığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $> 0,05$ ), (Tablo 38).

**Tablo 38.** TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AS

| <b>Aort Stenozu</b> | <b>TBX5 rs759976245 Mutasyonu var (n:27)</b> | <b>TBX5 rs759976245 Mutasyonu yok (n:128)</b> | <b>p</b>        |
|---------------------|--|---|-----------------|
| Var (n:73)          | 11 (%40,7)                                   | 62 (%48,4)                                    | <b>&gt;0,05</b> |
| Yok (n:82)          | 16 (%59,3)                                   | 66 (%51,6)                                    |                 |

TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AS saptanan toplam 11 hastanın AS şiddeti değerlendirildiğinde; 8 (%72,7) hastada hafif AS, 3 (%27,3) hastada ise orta-ağır AS mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $> 0,05$ ), (Tablo 39).

**Tablo 39:** TBX5 rs759976245 Mutasyonu ve AS şiddeti

| Aort Stenozu Şiddeti | TBX5 rs759976245     | TBX5 rs759976245     | P     |
|----------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                      | Mutasyonu var (n:11) | Mutasyonu yok (n:62) |       |
| Hafif AS (n:56)      | 8 (%72,7)            | 48 (%77,4)           |       |
| Orta-Ağır AS (n:17)  | 3 (%27,3)            | 14 (%22,6)           | >0,05 |

TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan 27 hastanın 18'inde (%66,7) AY saptanırken, 9'unda (%33,3) AY yoktu. TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanmayan 128 hastanın ise 58'inde (%45,3) AY gözlenirken, 70'inde (%54,7) AY izlenmedi. TBX5 rs759976245 mutasyonu olan hastalarda mutasyon olmayan hastalara göre AY daha fazlaydı (p=0,044), (Tablo 40).

**Tablo 40.** TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AY

| Aort Yetmezliği | TBX5 rs759976245     | TBX5 rs759976245      | P     |
|-----------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                 | Mutasyonu var (n:27) | Mutasyonu yok (n:128) |       |
| Var (n:76)      | 18 (%66,7)           | 58 (%45,3)            |       |
| Yok (n:79)      | 9 (%33,3)            | 70 (%54,7)            | <0,05 |

TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AY'si olan toplam 18 hasta, AY şiddeti açısından değerlendirildiğinde; 12 (%66,7) hastada hafif AY varken, 6 (%33,3) hastada orta-ağır AY olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (>0,05), (Tablo 41).

**Tablo 41:** TBX5 rs759976245 mutasyonu ve AY şiddeti

| Aort Yetmezliği Şiddeti | TBX5 rs759976245     | TBX5 rs759976245     | P     |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                         | Mutasyonu var (n:18) | Mutasyonu yok (n:58) |       |
| Hafif AY (n:54)         | 12 (%66,7)           | 42 (%72,4)           |       |
| Orta-Ağır AY (n:22)     | 6 (%33,3)            | 16 (%27,6)           | >0,05 |

TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan 27 hastanın hiçbirinde aort koarktasyonu yoktu. TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanmayan 128 hastanın ise 12'sinde (%9,4) aort koarktasyonu mevcuttu (p=0,028), (Tablo 42). TBX5 rs759976245 mutasyonu varlığının BAK hastalarında aort koarktasyonu görülme riskini 1,233 kat azalttığı saptandı [(p=0,098 ve OR 1,233 %95 CI:(1,139-1,334)].

**Tablo 42:** TBX5 rs759976245 mutasyonu ve aort koarktasyonu

| Aort Koarktasyonu | TBX5 rs759976245 Mutasyonu var (n:27) | TBX5 rs759976245 Mutasyonu yok (n:128) | p     |
|-------------------|---------------------------------------|--|-------|
| Var (n:12)        | 0 (%0)                                | 12 (%9,4)                              |       |
| Yok (n:143)       | 27 (%100)                             | 116 (%90,6)                            | <0,05 |

TBX5 rs759976245 mutasyonu olan 27 hastanın 4'ünde (%14,8) aort dilatasyonu birlikteliği gözlenirken, TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanmayan 128 hastanın 10'unda (%7,8) aort dilatasyonu mevcuttu. TBX5 rs759976245 mutasyonunun varlığı BAK hastalarında asendan aort dilatasyonu riskini arttırmak açısından anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), (Tablo 43).

**Tablo 43:** TBX5 rs759976245 mutasyonu ve aort dilatasyonu

| Aort Dilatasyonu | TBX5 rs759976245 Mutasyonu var (n:27) | TBX5 rs759976245 Mutasyonu yok (n:27) | p        |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Var (n:14)       | 4 (%14,8)                             | 10 (%7,8)                             |          |
| Yok (n:141)      | 23 (%85,2)                            | 118 (%92,2)                           | $p>0,05$ |

Birbiri üzerine etkisi olan parametrelerin TBX5 rs759976245 mutasyonu varlığındaki etkilerini görmek için tek değişkenli lojistik regresyon uygulandı. TBX5 rs759976245 heterozigot mutasyonu olan biküspit aortik kapaklı hastalarda BAK açılımı, AS, AY varlığı, aort koarktasyonu ve asendan aort dilatasyonu etkisinin incelendiği tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yapılan analizde TBX5 rs759976245 mutasyonu olan hastalarda AY varlığının etki büyüklüğünün 3,9 kat, görülme riskinin 2,4 kat artışı [ $p=0,048$  ve OR 2,414 (%95 CI; 1,009-5,776)]; asendan aort dilatasyonu varlığının ise etki büyüklüğünün 0,8 kat, görülme riskinin 1,52 kat arttığı saptandı [ $p=0,360$  ve OR 1,522 (%95 CI; 0,620-3,741)], (Tablo 44).



**Tablo 44.** TBX5 rs759976245 mutasyonu olan hastalarda AS, AY, asendan aort dilatasyonu, aort koarktasyonu ve BAK açılımı etkisinin incelendiği tek değişkenli lojistik regresyon analizi

| <b>RISK FAKTÖRÜ</b>             | <b>p değeri</b> | <b>O.R.</b> | <b>Wald</b> | <b>Güven Aralığı</b> |
|---------------------------------|-----------------|-------------|-------------|----------------------|
| <b>BAK açılımı</b>              | 0,266           | 0,622       | 1,239       | 0,270-1,435          |
| <b>AS varlığı</b>               | 0,468           | 0,732       | 0,528       | 0,315-1,699          |
| <b>AY varlığı</b>               | 0,048           | 2,414       | 3,918       | 1,009-5,776          |
| <b>Aort Koarktasyonu</b>        | 0,999           | 0,000       | 0,000       | 0,000-0,000          |
| <b>Asendan Aort Dilatasyonu</b> | 0,360           | 1,522       | 0,836       | 0,620-3,741          |

*O.R: Odds ratio, Wald: Etki büyüklüğü*

## 5. TARTIŞMA

Biküspit aortik kapak hastalığı, aort kapağının üç yaprakçık yerine iki yaprakçıklı olması ile karakterize doğumsal bir kalp hastalığıdır. En sık görülen doğumsal kalp hastalıklarından olup, insidansı toplumda %0,5-2 arasında bildirilmektedir (1-3). Bazı vakalar hayat boyu tanı almayabilir. Ek olarak otopsi sırasında veya görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen tanı alan vakalar da bulunmaktadır. Tüm bu nedenlerle, gerçek BAK insidansının belirlenmesi oldukça zordur ve belirtilenden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (46). BAK erkeklerde üç kat daha fazla görülür (1-3). Sillesen ve arkadaşları tarafından Danimarka'da 2016-2018 yılları arasında 25.556 yenidoğanda yapılan bir çalışmada (47); BAK prevalansı %0,77, erkek/kız oranı ise 2,1 olarak bulunmuştur. Tutar ve arkadaşları tarafından ülkemizde 2002-2003 yılları arasında 1075 yenidoğanda yapılan bir tarama çalışmasında ise (48), BAK prevalansı %0,46 olarak saptanmış ve biküspit aortik kapağın erkeklerde 3,7 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Spaziani ve arkadaşları asemptomatik BAK'lı hastalarda yaptıkları çalışmalarında (115), hastaların %77'sinin erkek ve tanı anındaki yaş ortalamasının 7,8 yıl olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, izole biküspit aortik kapağa sahip 981 çocuğun dahil edildiği başka bir çalışmada ise (116), tanı yaşı 8,3 yıl olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan ve az sayıda BAK'lı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada da (117), tanı yaşı ortalama 9,5 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, BAK oranı erkeklerde kızlara göre 2.87 kat daha fazlaydı ve tanı yaşı ortalama  $8,8 \pm 4,86$  yıl olarak saptandı.

BAK izole bir lezyon olarak görülebileceği gibi, diğer doğumsal kalp hastalıkları ile de birliktelik gösterebilir (118). BAK ve doğumsal kalp hastalığı birlikteliğini; Niaz ve arkadaşları %39 olarak (118), Michelene ve arkadaşları ise %13 olarak (119) bildirmişlerdir. Biküspit aortik kapağa eşlik eden en sık görülen doğumsal kalp anomalilerinin ventriküler septal defekt ve patent duktus arteriyosus olduğu bildirilmektedir (120). VSD'nin %5,9, ASD'nin %4, koroner arter anomalilerinin %3,7, PDA'nın %3,3 ve mitral kapak prolapsusunun ise %1,6 oranında biküspit aortik kapağa eşlik ettiği gösterilmiştir (118). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %16,5'inde biküspit aortik kapağa eşlik eden başka bir doğumsal kalp hastalığı bulunmaktaydı ve hastaların %11,6'sında ASD, %2,5'unda PDA, %0,6'sında VSD ve %1,3'ünde MVP vardı.

BAK hastalarında genellikle bebeklik ve çocukluk dönemlerinde semptom görülmez (60). Asemptomatik BAK, yaşam boyu sessiz bir seyir izleyebilir (64). Ancak ilerleyen yaşlarda aort stenozu, aort yetmezliği, aort dilatasyonu, aort koarktasyonu, kalsifik aort hastalığı, torasik aort anevrizması, aort diseksiyonu ve enfektif endokardit eşlik edebilir (1-3,61,62,121). Klinik belirtiler, eşlik eden komplikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar (2). En sık görülen komplikasyon, kapak fonksiyon bozukluğudur (62, 64). Ergenlik döneminde biküspit aortik kapağı bulunan 50 çocuktan 1'inin klinik olarak anlamlı kapak hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir (64). Biküspit aortik kapağa eşlik eden anomaliler nedeniyle çocukluk çağında tanı koyulan hastaların izlemi oldukça önem arz etmektedir. BAK'lı hastalarda, kapakların anormal derecede yüksek gerilimlere maruz kalması, kapağın erken kalınlaşmasına, kalsifikasyonuna ve stenozuna yol açabilir. Anormal akış paternleri, aynı zamanda çıkan aortun dilatasyonunu ve diseksiyonunu da kolaylaştırmaktadır (122).

BAK'lı hastalarda aort kapak fonksiyon bozukluğu; izole aort stenozu, izole aort yetmezliği veya her ikisinin birlikte olduğu kombine kapak disfonksiyonu şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Michelena ve arkadaşları çalışmalarında (123), BAK'lı hastaların %59'unda aort yetmezliği ve %23'ünde aort stenozu olduğunu bildirmişlerdir. Li ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında ise (124), içinde erişkinlerin de bulunduğu BAK'lı hastaların %86,6'sında çeşitli derecelerde aort kapak disfonksiyonu varlığını saptamışlardır. Sıfır ile yirmi yaş arasındaki çocukların %29'unda izole AS, %21'inde izole AY olduğunu ve %33'ünde aort stenozu ve aort yetmezliği ile birlikte olan kombine kapak disfonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (124). Stefek ve arkadaşları izole biküspit aortik kapağı olan 58 çocukta aort hemodinamisini değerlendirmişlerdir (125). Çocukları; kapak fonksiyonu normal olan, izole aort stenozu olan, kombine kapak disfonksiyonu olan ve geçirilmiş valvotomi veya valvüloplasti öyküsüne sahip olanlar, olmak üzere dört gruba ayırmışlardır. İzole AS'yi %32,7 hastada, kombine kapak disfonksiyonunu ise %22,4 hastada bildirmişlerdir. İzole aort stenozu olan çocuklarda yaş ortalaması 14,5 yıl saptanırken, kombine kapak disfonksiyonu olan çocuklarda daha büyük olacak şekilde 17,1 yıl olarak saptanmıştır. Li ve arkadaşları da (124), benzer şekilde kombine kapak disfonksiyonuna sahip olan çocukların yaşlarının daha büyük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da hastalarımızı, kapak fonksiyonuna göre; kapak fonksiyonu normal olan, izole aort stenozu olan, izole aort yetmezliği olan ve kombine kapak disfonksiyonu bulunanlar olmak üzere dört gruba ayırarak inceledik. Literatürle uyumlu olacak şekilde hastalarımızın %21,3'ünde izole AS, %23,2'sinde izole AY ve

%25,8'inde kombine kapak disfonksiyonu olduğunu saptadık. İzole aort yetmezliği ve kombine kapak disfonksiyonu olan hastalardaki yaş ortalaması, izole aort stenozu olan veya kapak fonksiyonları normal olan gruplara göre daha büyüktü. Bu durum; biküspit aortik kapaklı hastalarda, aort yetmezliğinin ilerleyen yaşlarda daha fazla görüldüğünü desteklemektedir.

Literatürde, biküspit aortik kapaklı hastalardaki aort kapak fonksiyonunun değerlendirildiği çalışmalarda, hastaların %12,5-24,4'ünde kapak fonksiyonlarının normal olduğu bildirilmiştir (51,52,124,125). Stefec ve arkadaşlarının çalışmasında (125), hastaların %24,4'ünde kapak fonksiyonları normal saptanmıştır. Çalışmamızda da Stefec ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranda hastaların %29,7'sinde aort kapak fonksiyonları normaldi.

Biküspit aortik kapak, çocuklarda ve ergenlerde görülen aort stenozunun ana nedenidir (67,126,127). Aort kapağının üzerinde bulunan anormal kayma gerilimi, yaş ilerledikçe kalsifikasyona yol açar (128). Bu da triküspit kapağa sahip bireylere göre biküspit kapaklı çocuklarda daha erken yaşta aort stenozu gelişmesine neden olur (122,128). Biküspit aortik kapaklı hastalarda aort stenozu sıklığı literatürdeki çalışmalarda (51, 52, 115, 125), %14-55,8 arasında bildirilmiştir. Kong ve arkadaşları farklı etnik gruplardan oluşan 1427 hastayı inceledikleri çalışmalarında (51), hastaların %55,8'inde çeşitli derecelerde aort stenozu varlığını tespit etmişlerdir. Bu hastaların %17,4'ünde hafif, %17,1'inde orta ve %21,3'ünde ağır aort stenozu saptamışlar ve ırklar arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Spaziani ve arkadaşları 179 BAK'lı hastada yaptıkları çalışmalarında (115), tanı anında hastaların %14'ünde aort stenozu olduğunu saptamışlardır. Stefec ve arkadaşları izole biküspit aortik kapağı olan çocuklarda aort hemodinamisini değerlendirdikleri çalışmalarında (125), hastaların %33'ünde izole aort stenozu bildirmişlerdir. Bu hastaların %28'inin hafif, %4'ünün orta ve %1'inin ağır aort stenozu olduğunu saptamışlardır (125). Yamauchi ve arkadaşları da 2018 yılında yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında (129), BAK'lı çocuk hastaların %20'sinde hafif düzeyde aort stenozu tespit etmişlerdir.

Ülkemizdeki çalışmalar incelendiğinde; Dinç ve arkadaşları aort stenozu saptanan çocukların %77'sinde BAK olduğunu ve bunların %68'inin hafif, %19'unun orta, %13'ünün ise ağır derecede aort stenozu olduğunu bildirmişlerdir (127). Tezol ve arkadaşlarının 80 BAK'lı hastayı incelediği çalışmada ise (117), %33,7 hastada aort stenozu saptanmıştır. Bu çocukların %17,5'inde hafif, %12,5'inde orta ve %3,7'sinde ağır aort stenozu saptanmıştır. Demir ve arkadaşları biküspit aort kapağı veya diğer sol taraflı kardiyovasküler sistem anomalisi olan hastalar ve ailelerinde

yaptıkları çalışmalarında (130), izole biküspit aortik kapağı olan 52 hastanın %42,2'sinde aort stenozu tespit etmişlerdir. İzole biküspit aortik kapaklı hastaların %32,7'sinde hafif-orta şiddette aort stenozu varken, %9,5'inde ciddi aort stenozu olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da Demir ve arkadaşlarının çalışmalarına (130), benzer şekilde BAK'lı çocuklarımızın %47'sinde aort stenozu saptandı. Hafif aort stenozu hastaların %36'sında, orta-ağır aort stenozu ise %11'inde mevcuttu.

Biküspit aortik kapaklı hastalarda görülen komplikasyonlardan bir diğeri de, aort yetmezliğidir (2,63). Biküspit aortik kapaklı çocuk ve ergenlerin çoğunda, genellikle hafif ile orta dereceli aort yetmezliği bulunur. Pediatrik yaşta aort yetmezliğinin şiddetli hale ilerlemesi oldukça nadirdir. Literatürde biküspit aortik kapaklı hastalarda aort yetmezliği, %14,7-72,8 oranında bildirilmiştir (115-117,129-131). Sillesen ve arkadaşları (47), biküspit aortik kapağı olan 196 yenidoğanın %14,7'sinde hafif ve önemsiz derecelerde aort yetmezliği olduğunu saptamışlardır. Spaziani ve arkadaşlarının çalışmalarında (115), 179 izole BAK'lı hastanın tanı anında %49'unda aort yetmezliği bildirilmiştir. Bu hastaların %44'ünde hafif, %5'inde ise orta şiddette aort yetmezliği saptanmıştır. Hastaların 15 yıllık takibi sonunda aort yetmezliğinin %57 oranına arttığı bildirilmiş olup, %16,2'sinde yaşla birlikte progresyon gösterilmiştir. Mahle ve arkadaşları'nın 981 izole biküspit aortik kapaklı hastada yaptıkları çalışmada (116), aort yetmezliği %53 oranında saptanmıştır. Aort yetmezliği şiddeti; hastaların %46'sında hafif, %6'sında orta ve %1'inde ağır şiddette bulunmuştur. Michelena ve arkadaşları yaptıkları 15 yıllık takip çalışmasında (119), 212 biküspit aortik kapak hastasının tanı anında %47'sinde aort yetmezliği bulunduğunu ve bu hastaların hafif şiddette aort yetmezliğine sahip olduğunu bildirmişlerdir. On beş yıllık takip sonunda ise hastaların %2,8'inde müdahale gerektiren aort yetmezliği geliştiğini saptamışlardır. Yamauchi ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada (129), 294 BAK'lı çocuk hastanın %15'inde hafif aort yetmezliği bildirmiş olup, sadece bir hastada izlemde ilerleyici aort yetmezliği nedeniyle ameliyat gereksinimi olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamız, kesitsel olarak yapıldığı için izlem süresinceki aort yetmezliğinin durumu değerlendirilmemiştir.

Ülkemizden yapılan çalışmalarda, biküspit aortik kapaklı hastalarda aort yetmezliği sıklığı %33,7-72 arasında bildirilmiştir (117,130,131). Tezol ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında (117), biküspit aortik kapaklı çocukların %33,7'sinde hafif ve üzeri şiddette aort yetmezliği saptamışlardır. Aort yetmezliği saptanan hastaların ise %20'sinde hafif, %11,2'sinde orta ve %2,5'inde ağır aort yetmezliği olduğunu

bildirmişlerdir (117). Demir ve arkadaşları ise (130), izole biküspit aortik kapaklı 52 hastanın %55,7'sinde aort yetmezliği saptamışlardır. Bu hastaların %50'sinde hafif, %5,7'sinde orta-ağır düzeyde aort yetmezliği tespit edilmiş olup; orta-ağır aort yetmezliği bulunan hastaların, daha büyük yaşta olduğunu bildirmişlerdir. Keçeli ve arkadaşları da (131), biküspit aortik kapaklı çocuk hastaların %62,5'inde aort yetmezliği saptamışlardır. Aort yetmezliği şiddetinin ise; %46,8 hafif, %9,4 orta ve %6,3 ağır şekilde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastalarımızın %49'unda aort yetmezliği saptandı. Aort yetmezliği, hastaların %34,8'inde hafif, %14,8'inde orta-ağır şiddetteydi.

Biküspit aortik kapakta kapak morfolojilerini karakteristik alt tiplere ayırmak için birçok sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar yaprakçıkların yapışıklık yerlerine göre, kapak açılım yönüne göre, raphe varlığına ve sayısına göre yapılmıştır (49,50,53). En çok kullanılan iki sınıflama sistemi; Schaefer sistemi ve Sievers sistemidir (49,50). Schaefer sisteminde; kapak açılımına göre biküspit aortik kapak tiplerini üç tipe ayrılmıştır: tip 1; sağ ve sol koroner yaprakçıkların füzyonunun olduğu süperior-inferior açılım gösteren tip, tip 2; sağ ve non koroner yaprakçıkların füzyonunun olduğu sağ-sol açılım gösteren tip, tip 3 ise sol ve non koroner yaprakçıkların füzyonunun olduğu sağ-sol açılım gösteren tip olarak sınıflandırılmıştır (49). En sık görülen BAK tipi, tip 1'dir ve %70 ile %80 arasında görüldüğü bildirilmektedir (52,132,133). Tip 2 BAK, %20-30 oranında görülürken; BAK tip 3 en nadir görülen tip olup, %3-6 oranında görülmektedir (51,56,71). Çalışmamızda hastalarımızın %54'ünde tip 1 BAK mevcuttu. Yüzde 45'inde tip 2 BAK saptanırken, sadece 1 hastamızda (%0,6) tip 3 BAK vardı.

Biküspit aortik kapak tipleri ile kapak fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur (132,134,135). Sanders ve arkadaşları biküspit aortik kapaklı çocuklarda kapak morfolojisi ile kapak fonksiyonu arasında olası bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (133). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda (124,135), tip 2 biküspit aortik kapaklı hastalarda aort kapak disfonksiyonunun daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Fernandes ve arkadaşları 2004 yılında 1135 çocuk ve ergende yaptıkları çalışmalarında (132), sağ ve non koroner yaprakçıkların füzyonu ile karakterize tip 2 BAK'lı hastalarda, orta veya ağır aort stenozu varlığının en az 2 kat daha fazla olduğunu bildirilmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde sağ-sol kapak açılımı olan tip 2 BAK'lı çocuklarda hem kapak disfonksiyonu,

hem de kapak disfonksiyonunun şiddeti süperior-inferior açılımlı çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla idi.

Aort koarktasyonu genellikle sol subklavian arterin hemen distalinde oluşan lokalize bir anormallik olarak bilinmekle birlikte diffüz bir arteriyopati veya biküspit aort kapağıyla ilişkili olarak da görülebilmektedir (41). Tüm doğumsal kalp hastalıklarının %4 ile %8'inde aort koarktasyonu görülmekte olup, erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (62). Aort koarktasyonu ile en yaygın ilişkilendirilen anomali, biküspit aortik kapak hastalığıdır (64). Literatürde aort koarktasyonu ile biküspit aortik kapak birlikeliği Hesselink ve arkadaşlarının çalışmalarında (136) %62 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda ise (118,135,137), %11,8 ile %36,2 arasında oranlar verilmiştir. Tip 1 biküspit aortik kapak morfolojisine sahip hastalarda aort koarktasyonunun daha fazla olduğu bildirilmektedir (123,135). Bizim çalışmamızda; biküspit aortik kapaklı çocuklarımızın %7,7'sine aort koarktasyonu eşlik ediyordu ve literatürle benzer şekilde aort koarktasyonu olan çocuklarımızın çoğunda tip 1 BAK mevcuttu.

Biküspit aortik kapak aortopatisinin patogenezinde, damar duvarı bütünlüğündeki doğal kusurların etkili olduğu öne sürülmüştür. Tübüler asendan aorttaki kan akışının ve kayma geriliminin, önemli bir tıkanıklık olmasa bile biküspit aortik kapak nedeniyle belirgin şekilde değiştiğine dair kapsamlı kanıtlar mevcuttur (72,73). Aort kapak fonksiyonundan bağımsız olarak aortik sinüslerin, asendan aortanın ve/veya aortik arkın genişlemesi, biküspit aortik kapaklı hastaların yaklaşık %20 ile %40'ında bildirilmiştir (44,71). Biküspit aortik kapağa sahip hastalarda asendan aort büyüme hızı, triküspit aortik kapağa sahip hastalara kıyasla daha yüksektir ve yılda 0,2 ile 1,9 mm aralığında olduğu tahmin edilmektedir (71,138). Ek olarak, büyüme hızı aortun başlangıç boyutundan etkilenmekte ve aort boyutu arttıkça, büyüme süreci daha hızlı ilerlemektedir (71). Yapılan çalışmalarda aort dilatasyonu sıklığı, incelenen popülasyona ve dilatasyonun tanımına bağlı olarak %50'lere kadar çıkmaktadır (64,71). Kong ve arkadaşları biküspit aortik kapağı olan Avrupa ve Asya etnik grubuna ait 1427 hastada asendan aort dilatasyonunu değerlendirmişler (51) ve Avrupalı'larda %8,7, Asyalı'larda ise %10,9 oranında saptamışlardır. Michelena ve arkadaşları yaptıkları takip çalışmasında (64), asemptomatik biküspit aortik kapaklı hastaları yaklaşık 20 yıl takip etmişler ve asendan aort dilatasyonunu başlangıçta %15 iken, takipte %39'a çıktığını saptamışlardır. Beroukhim ve arkadaşları ise normal fonksiyona sahip 101 biküspit aortik kapaklı çocuk hastayı değerlendirmişler ve izlemde asendan aort

dilatasyonunun anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır (138). Biküspit aortik kapaklı hastalarda aort diseksiyonu da görülebilecek ciddi komplikasyonlardandır. Literatürde biküspit aortik kapaklı çocuklarda aort diseksiyonu insidansı %0,1 olarak bildirilmektedir (65,139). Çalışmamızda asendan aort dilatasyonu Kong ve arkadaşlarının (51) Avrupa etnik grubunda bildirdiği oranlara benzer olarak %9 idi. Hastalarımızın hiçbirinde aort diseksiyonu ve anevrizması saptanmadı. Literatürde aort dilatasyonunun tip 2 biküspit aortik kapaklı hastalarda daha fazla olduğu ve aort stenozunun da yüksek oranda aort dilatasyonuna eşlik ettiği bildirilmektedir (49,66) Çalışmamızda da hastalarımızın %86'sında tip 2 biküspit aortik kapak mevcuttu ve aort dilatasyonuna sahip çocuklarımızın tamamında aort stenozu bulunmaktaydı.

Doğumsal kalp hastalıkları etiolojisinde genetik ve genetik dışı nedenler yer almaktadır. Bilinen tüm genetik nedenler, doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık %20-25'lik kısmını açıklayabilmektedir (140). Çabalara rağmen, doğumsal kalp hastalıklarının arkasındaki nedensel genetik mekanizmalar halen tam olarak anlaşılammıştır (7,81). Doğumsal kalp hastalıklarının etiyopatogenezinde genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı, multifaktöriyel bir kalıtımın söz konusu olduğu bilinmektedir. Genetik nedenler arasında öne çıkan faktörler; kromozomal anöploidiler, patojenik CNV ile ilişkili mikrolelesyon sendromları, tek genle ilişkilendirilen sendromlar, CNV içeren aday genler, bu genlerde bulunan mutasyonlar ve epigenetik etmenlerdir (141). Kardiyak gelişim sırasında transkripsiyon faktör ağı, kalp gelişimini kontrol etmek için birbirleriyle ve bir dizi başka transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer (7). Embriyogenezde kalbin çıkış yolları ve atrioventriküler kanal boyunca EMT'nin miyokarddan endokarda ilk indüksiyonu için, BMP2 sinyalinin gerekli olduğu saptanmıştır (31,33,34). BMP'ler; TGF $\beta$  süper ailesinin üyeleridir ve SMAD1/5/8, T-box ailesi, VEGF, NOTCH1 üzerinden de EMT'yi düzenlerler (31). Embriyonik kardiyak gelişimde bulunan bu genlerin mutasyonları ve teratojenler doğuştan kalp hastalıklarına neden olabilir (81,142). NOTCH1, FLT4 ve SMAD6 gibi hastalığa neden olduğu varsayılan genlere sahip bazı aileler, eksik penetrasyonla karakterize edilen bir kalıtım modeli sergilemişlerdir (81). Bu bulgular doğumsal kalp hastalığının genetik heterojenliğini ve karmaşıklığını vurgulamaktadır.

NKX2.5, T-box ailesi, GATA ailesi gibi transkripsiyon faktör genleri; NOTCH1, VEGF, BMP, TGF- $\beta$  gibi hücre sinyal dönüştürücü genler ve kromatin değiştiricilerini kodlayan genler doğumsal kalp hastalıklarının gelişiminde etkili olduğu bilinen genlerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar, kalp gelişiminde önemli olan hücre tipi spesifikasyonuna ve farklılaşmasına müdahale ederek kalp yapısında ve



fonksiyonunda bozulmaya neden olurlar (7,81,143). NOTCH1 mutasyonlarının; kalp lezyonlarına, izole ya da sendromik doğumsal kalp hastalığına veya Alagille sendromuna neden olduğu bildirilmiştir (83). NKX2.5 mutasyonu ise; atriyoventriküler iletim bloğu ve atriyal, ventriküler, konotrunkal septasyon ve atrioventriküler kapak oluşumundaki çeşitli kusurlarla ilişkilendirilmiştir (90,91). GATA4 genindeki mutasyonların veya defektlerin; atriyal ve ventriküler septal defektler ve ventriküler miyokardiyum hipoplazisi de dahil olmak üzere çeşitli doğumsal kalp hastalıklarına yol açtığı bildirilmiştir (6,7,11-13). GATA5 mutasyonlarının; ventriküler ve atriyal septal defekt, fallot tetralojisi ve çift çıkışlı sağ ventrikül dahil olmak üzere doğumsal kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16,22). TBX5 mutasyonu ise; doğumsal kalp defektleri ve ekstremitte anomalileri ile seyreden Holt-Oram sendromunda saptanmıştır (108). Ancak, bu genlerde, özellikle allelik heterojenitenin sıkça gözlemlenmesi ve bu genlerin düşük penetrans göstermeleri nedeniyle, tespit edilen varyantlarla hastalık arasındaki ilişkiyi kurmak zorlaşmaktadır (7). Bu durum, hastalıkla ilişkilendirilmiş genetik varyantların belirlenmesi için gelecekte yapılacak çalışmaların önemini vurgulamaktadır.

Akpınar ve arkadaşları 2014 yılında doğumsal kalp hastalığı olan 255 çocukta yaptıkları çalışmalarında (144), “*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA)*” yöntemiyle BMP4, NKX2.5, CRELD1, GATA4 ve TBX5 gen bölgelerini çalışmışlardır. Hastaların 20’sinde toplam 24 mutasyon (GATA4, TBX5, BMP4, MSR1, CDC45) saptamışlardır. GATA4 geninin ekzon 2, ekzon 4 ve ekzon 6 bölgelerinde, toplam beş adet mutasyon saptanmış olup bu hastaların ikisinde müsküler VSD (birinde ekzon 2, diğerinde ekzon 6), birinde membranöz VSD (ekzon 6) ve ikisinde de sekundum ASD (birinde ekzon 1, diğerinde ekzon 4) tespit etmişlerdir (144). Biz de çalışmamızda biküspit aortik kapaklı çocuklarda GATA4 ve GATA5 ekzonlarını değerlendirdik. Ancak MLPA gen taraması yöntemiyle değil, daha spesifik bir yöntem olan Sanger dizi analiziyle taradık.

Biküspit aortik kapak, en sık görülen doğumsal kalp hastalığı olup, genetik ilişkisi literatürde gösterilmiş ve halen araştırılmaya devam eden heterojen bir hastalık grubudur (1-5,8). Biküspit aortik kapak fenotiplerinin oldukça değişken olması gibi, biküspit aortik kapağın genetik etiyolojileri de çeşitlidir (5). BAK, ailelerdeki karmaşık kalıttan, herhangi bir kalıtım kanıtı olmayan sporadik biküspit aortik kapaklı hastalara kadar değişiklik gösteren multigenetik bir hastalıktır (1). Biküspit aortik kapaklı hastaların çoğunda ekstrakardiyak anomaliler olmamasına rağmen, bilinen

genetik sendromların bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilmektedir (3). BAK ile ilgili ilk genetik bilgiler, ailesel kümelenmenin yüksek insidansını ortaya koymuştur.

Yapılan çalışmalar, biküspit aortik kapağın önemli genetik heterojenliğini vurgulamakta ve oluşumunda birçok ayrı genin rol oynadığını göstermektedir (1,3-6). Biküspit aortik kapak ile ilişkili kalıtsallık konusundaki ortak düşünceye rağmen, bu kardiyak malformasyonun kalıtımını açıklayabilecek tek bir gen modeli mevcut değildir (4,6). Birçok genin ayrı ayrı veya sinerjistik olarak biküspit aortik kapak oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (7). Bu nedenle, son yıllarda, insanlarda ve hayvan modelleri üzerinde çeşitli genetik ve biyokimyasal yaklaşımlarla birlikte bir dizi çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, sporadik veya sendromik olarak ortaya çıkan biküspit aortik kapak patogenezinde rol oynayan çok sayıda genin tanımlanmasına olanak sağlamıştır (3-6, 9-11). Bu genler, transkripsiyon faktörleri, ECM bileşenleri ve kalp dokularında proliferasyon veya apoptoz gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenleyen birçok sinyal yolunda yer almaktadırlar (10,145,146). Genetik temeller üzerine yapılan araştırmalarda, ilk olarak KCJN2 geninin rol oynadığı belirlenmiştir (147). Daha sonra, Garg ve arkadaşları çalışmalarında (148), NOTCH1 mutasyonunun biküspit aortik kapak gelişiminden sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, NOTCH1'deki mutasyonların; aort kapağında erken dönemde gelişim bozukluğuna yol açtığı, sonrasında kalsiyum birikimini ile ilerleyici aort kapak hastalığına neden olduğu saptanmıştır (148). Preuss ve arkadaşları da, NOTCH sinyal yolunun biküspit aortik kapak ve sol ventrikül çıkış yolu anomalilerinde önemli rol oynadığını göstermişler ve bu yolaktaki önemli protein ve genleri tanımlamışlardır (149). Birden fazla ailede biküspit aortik kapağa neden olan varyantların tanımlandığı tek gen, NOTCH1'dir. NOTCH1 geni, sendromik olmayan biküspit aortik kapak hastalarında en sık bildirilen genetik varyanttır. Ancak biküspit aortik kapak hastalarının %6'sından azı NOTCH1 varyasyonu ile açıklanabilmektedir (25). NOTCH1 sinyal yolundan sonra, bu yolak içinde yer alan veya bu yolakla ilişkili işlev gören FBN1, NKX2.5, ACTA2, AXIN1, TGFBR1, TGFBR2, MAT2A, ARHGAP31, MATR3, MAML1, JARID2, ENG, MYH6, MYH7, FBN1, SMAD6, PDIA2, KCNJ2, SMARCA4, JAG1, MUC4, ROBO4, GATA4, GATA5 ve TBX5 genlerinin biküspit aortik kapak ile ilişkili olduğu zaman içinde ortaya çıkmıştır (3,4,8-10,12,21,150-152) Dünya genelinde biküspit aortik kapak ve genetik ilişkisi üzerine yapılan çalışmalara rağmen, ülkemizde biküspit aortik kapak hastalığının genetik yatkınlıkla olan ilişkisi üzerine yapılmış sadece bir çalışma mevcuttur (12).

GATA4 ve GATA5 geni, aort kapak morfogenezinde ve endokardiyal hücre farklılaşmasında önemli rolleri olan, kardiyak gelişim için kritik transkripsiyon faktörleridir (4,13-16,22). GATA4, GATA5 ve NKX2.5 gibi transkripsiyonel faktörler, ANF ve eNOS gibi hedef genlerin ekspresyonunu sinerjistik bir şekilde uyarır. Bu genlerdeki mutasyonlar ile ortaya çıkan fonksiyon kaybının, biküspit aort kapak oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (11). TBX5 geni de kardiyovasküler sistem gelişiminde etkilidir. Kalbin odacıklarının, septumun ve kalbin elektriksel sisteminin gelişiminde rol oynamasının yanı sıra, kardiyak embriyogenezde rol oynayan genleri de aktive eder. GATA4 ve NKX2.5 gibi diğer kalp transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek hedef kalp genlerinin aktif transkripsiyonunu sağlar (21). Bu üç genin de endokardiyal yastık gelişiminde, kardiyak gelişimde ve valvülogenezde rol oynaması, bunun yanında sinerjistik etkileşim içinde olmaları nedeniyle çalışmamızda GATA4, GATA5 ve TBX5 genlerinin biküspit aort kapak gelişimindeki muhtemel rolünü araştırmayı amaçladık. Literatürde GATA4'ün 1 ve 4. ekzonlarının doğumsal kalp hastalıklarının varlığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar olması nedeni ile GATA4 geninin 1. ve 4. ekzonlarını (15,144,153,154); GATA5 ekzon 1'in BAK hastalığı ile ilişkilendirildiği bir çalışma olması nedeni ile GATA5 geninin 1. ekzonunu (26); TBX5 ekzon 2, 5, 7 ve 8. ekzonlarının doğumsal kalp hastalıklarının ile ilişkilendirildiği çalışmalar olması nedeni ile de TBX5 geninin 2, 5, 7 ve 8. ekzonlarını (21, 155,156) araştırdık.

GATA4 geni, 8q23.1 üzerinde bulunan ve dokuz ekzondan oluşan bir çinko parmak transkripsiyon faktörüdür. GATA ailesinin bir üyesidir (11,13). GATA4, miyokardiyal, endokardiyal ve endodermal hücrelerin gelişimi sırasında eksprese edilir ve hücrel aktivitenin temel düzenleyicisidir. NKX2.5 ve TBX5 gibi diğer transkripsiyon faktörleri ile birlikte, kalp farklılaşması için kritik önemde olan üç ana transkripsiyon faktöründen biridir (13,21). GATA4; kardiyak farklılaşmadaki rolüne ek olarak, kardiyomiyosit proliferasyonunda ve septal gelişimin düzenlenmesinde de etkilidir (154,157). GATA4 mutasyonu, GATA4 ve TBX5 arasındaki transkripsiyonel iş birliğini bozarak morfojenetik kusurlarla ilişkili anormal hücrel fonksiyonlara neden olur (106). Maitra ve arkadaşları çalışmalarında (158); GATA4 ve TBX5 homozigot mutasyonu olan farelerin yaşamadığını, GATA4 ve TBX5 heterozigot mutasyonu olan farelerin yaşadığını ancak komplet atriyoventriküler septal defektlerinin olduğunu saptamışlardır. İnsanlarda, GATA4'teki mutasyonlar daha önce atrial, ventriküler septal defektler ve fallot tetralojisinin yanı sıra aort yetmezliği, mitral yetmezlik ve pulmoner stenoz gibi kapak anormallikleri dahil olmak üzere çeşitli

konjenital kalp hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir (106). Garg ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında (159), GATA4 genindeki bir mutasyonun atrioventriküler septal defekt ve pulmoner kapak stenozuna sebep olduğunu göstermişlerdir. Rajagopal ve arkadaşları (160), GATA4 heterozigot mutasyonunun insanlarda endokardiyal yastık defekti ve ASD ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

GATA4'ün endotel hücrelerindeki seçici olarak ablasyonu sonucu, endotel hücrelerinin EMT'ye giremediği ve buna bağlı olarak kapak mezenşimal hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir (106). Huang ve arkadaşları çalışmalarında (107), insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerde endotelial mezenşimal dönüşümde GATA4 etkisini göstermek için BAK ile ilişkili varyantları kapsayan geniş bir genomik segmenti silmişlerdir. Bunun sonucunda insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerde EMT sırasında GATA4 ekspresyonunun azaldığını ve bunun da endotelial mezenşimal dönüşümü bozarak biküspit aortik kapağa neden olduğunu öne sürmüşlerdir.

Literatürde GATA4 ve biküspit aortik kapak ve GATA4 geni arasındaki ilişkiyi değerlendiren sadece beş adet çalışma mevcuttur. Li ve arkadaşları (11), GATA4'ün aort kapak gelişimi için gerekli olduğunu saptamışlar ve GATA4'teki bir fonksiyon kaybı mutasyonunu biküspit aortik kapağa karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirmişlerdir. Yang ve arkadaşları da 466 biküspit aortik kapak hastası ile yaptıkları çalışmalarında (23), GATA4 genindeki *missense variantların* BAK ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Son olarak Gehlen ve arkadaşları 2023 yılında yaptığı genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (3), epitelyal mezenşimal dönüşümde rol oynayan bir gen olan MUC4'teki bir mutasyonu biküspit aortik kapak ile ilişkilendirmişlerdir. Aynı çalışmada GATA4'ün biküspit aortik kapak ile önemli ilişkiye sahip olan riskli bir tek nükleotid polimorfizmini tespit etmişlerdir. Ayrıca GATA4 içinde yer alan bir *missense variant* (p.Ser377Gly) belirlenmiştir. Bu varyant, biküspit aortik kapak ile ilişkilendirilmiş ve potansiyel bir genetik risk faktörü olarak düşünülmüştür (3). Montes ve arkadaşları 2018 yılında 122 biküspit aortik kapaklı hastada yaptıkları çalışmalarlarıyla hem GATA4 hem de GATA5'teki genetik varyantları araştırmışlar ve bu genlerdeki genetik varyantların valvülopati gelişiminde rol oynadıklarını, biküspit aortik kapak gelişimi ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir (15). Bu çalışma, aynı popülasyonda GATA4, GATA5 ve GATA6 genlerinin biküspit aortik kapak hastalığıyla ilişkisinin araştırıldığı ilk eşzamanlı çalışmadır (15). Musfee ve arkadaşları da torasik aort anevrizması ile başvuran BAK hastalarında GATA4, NOTCH1, SMAD6 ve

ROBO4 varyantlarını değerlendirmişler ve bu hastaların %18'inde GATA4, SMAD6 ve ROBO4'ün 11 nadir varyantının varlığını saptamışlardır (27).

Çalışmamızda biküspit aortik kapaklı 155 çocukta GATA4 geninin 1. ve 4. ekzonlarını Sanger dizi analizi ile taradık. Literatürde GATA4 ekzon 1'in doğumsal kalp hastalıklarının varlığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar (153,154) ve GATA4 ekzon 4'ün BAK ile ilişkilendirildiği bir çalışma (15) olması nedeni ile GATA4 geninin 1. ve 4. ekzonunu araştırdık. Hastalarımızın 29'unda GATA4'ün ekzon 4'ünde mutasyon varlığını tespit ettik. GATA4 rs55980825 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,2 kat arttırdığını saptadık. Montes ve arkadaşları biküspit aortik kapaklı 122 hastada yaptıkları çalışmalarında (15), sadece 1 hastada GATA4 rs55980825 geninde mutasyon saptamışlardır. Mutasyon saptadıkları bu hastada hem aort dilatasyonu, hem de aort stenozu olduğunu bildirmişler ancak bu mutasyonun fonksiyonel önemini gösterememişlerdir. Montes ve arkadaşlarının çalışmalarında, çalışmamızdan daha az oranda olacak şekilde bir hastada mutasyon saptanmasının etnik köken farklılığından kaynaklanabileceğini düşündük. Ancak bu genetik mutasyonun etnik temellerini araştırmak için daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yang ve arkadaşları (23), biküspit aortik kapaklı hastalarda GATA4 genindeki mutasyonların hem BAK tipi hem de aort dilatasyonu gelişimi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastalarımızda, istatistiksel olarak farklılık olmamakla birlikte tip 1 BAK kapak morfolojisi daha fazlaydı. Ek olarak, GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastalarda izole aort stenozu görülme oranı mutasyon saptanmayanlara göre daha fazla bulundu. Diğer taraftan, GATA4 rs55980825 geninde mutasyon saptanan hastalarımızın %6,9'unda aort koarktasyonu ve yine %6,9'unda asendan aort dilatasyonu mevcuttu. Ancak GATA4 rs55980825 mutasyonu ile aort koarktasyonu ve aort dilatasyonu varlığı arasında bir ilişki saptanmadı.

GATA5 geni 20q13.33 üzerinde bulunan, GATA tipi çinko parmak içeren sekiz ekzondan oluşan bir transkripsiyon faktörüdür. GATA ailesinin bir üyesidir (16). GATA5'in etkisi endokardiyal hücreler ve endokardiyal yastık ile sınırlıdır. GATA5'in kardiyovasküler gelişim ve valvüler morfogenezde çok önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (16). İn vitro çalışmalar, kardiyojenik öncüllerin endotelden endokardiyal hücrelere farklılaşması için GATA5'e ihtiyaç duyulduğunu ortaya çıkarmıştır (20). GATA5, NOTCH sinyal yolağının da önemli bir düzenleyicisidir (16). GATA5'teki mutasyonların da GATA4 mutasyonlarıyla benzer şekilde ventriküler ve atriyal septal

defekt, fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, aort stenozu ve biküspit aortik kapak dahil olmak üzere çok çeşitli konjenital kardiyovasküler anomalilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (16,22).

Literatürde GATA5 gen mutasyonu ile biküspit aortik kapak arasındaki ilişkiyi değerlendirilen sadece beş çalışma bulunmaktadır. Laforest ve arkadaşları yaptıkları fare çalışmalarında (108), GATA5'i olmayan farelerin kısmen penetran sağ koroner ve non-koroner yaprakçıkların füzyonunun görüldüğü biküspit aortik kapak tipine sahip olduğunu bildirmişlerdir ve insanlarda biküspit aortik kapak hastalığı gelişiminde GATA5'in önemli bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. GATA5'in insan biküspit aortik kapak hastalığındaki rolü ilk olarak Padang ve arkadaşları tarafından yapılan kohort çalışmasında desteklenmiştir (26). Biküspit aortik kapaklı 100 hastada yapılan çalışmada (26), dört nadir eş anlamlı olmayan sekans varyantı tanımlanmıştır. Foffa ve arkadaşları ailesel BAK hastalığı olan bir grup hastada yaptıkları kohortta (25), NOTCH1, GATA5, TGFBR1 ve TGFBR2 genlerindeki bitişik intronik ekzonları ve ayrıca tüm kodlayıcı ekzonları doğrudan dizileyerek taramışlardır. GATA5, TGFBR1 ve TGFBR2 genlerinde patojenik mutasyon saptanmamış olup, yalnızca NOTCH1 geninde mutasyon saptamışlardır. Ancak bu çalışmanın 11 biküspit aortik kapaklı ailesel hastadan oluşması önemli bir sınırlayıcı faktördür (25). Shi ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında (16), biküspit aortik kapaklı 110 hastada ve kontrol grubunda GATA5 mutasyonunu araştırmışlardır. Biküspit aortik kapaklı hastalarda %1,82 mutasyon prevalansı ile, iki heterozigot GATA5 sekans varyasyonu tanımlamışlardır. Mutasyon saptanan biküspit aortik kapaklı hastaların ailelerinde de mutasyon varlığını taramışlar ve tüm aile üyelerinde varyasyonun olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak, biküspit aortik kapağın otozomal dominant kalıtımına sahip iki farklı ailede, iki yeni heterozigot GATA5 mutasyonunu tanımlamışlardır (16). Bonachea ve arkadaşları biküspit aortik kapaklı 78 hastadan oluşan bir kohort çalışmada (22), GATA5 dizi varyantlarını tanımlamak için Sanger dizilimi analizi kullanmışlar ve 2 hastada GATA5 geninde 2 heterozigot mutasyon saptamışlardır. Bu mutasyonun biküspit aortik kapak ve aort koarktasyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte Padang ve arkadaşları, biküspit aortik kapak ve aort koarktasyonlu hasta alt gruplarında herhangi varyant tanımlamamışlardır (26). Bu çalışmalarda belirtilen mutasyon prevalanslarındaki tutarsızlıklar, farklı örneklem büyüklüğü ve etnik köken ile kısmen açıklanabilir. Literatürde GATA5 ekzon 1'in BAK hastalığı ile ilişkilendirildiği bir çalışma (26) olması nedeni ile çalışmamızda GATA5 geninin 1. ekzonunu araştırdık ve hiçbir çocukta herhangi bir mutasyona rastlamadık.

TBX5 geni, 12q24.21 üzerinde bulunan ve on ekzon içeren bir transkripsiyon faktör proteindir. TBX5 geni kardiyovasküler sistem gelişiminde etkilidir. Kalbin odacıklarının, septumunun ve elektriksel sisteminin gelişiminde rol oynamasının yanı sıra, kalbin gelişiminde rol oynayan genleri de aktive eder. TBX5, hedef kalp genlerinin aktif transkripsiyonunu, GATA4 ve NKX2.5 gibi diğer kalp transkripsiyon faktörleriyle olan etkileşimlerle sağlar (21). TBX5 geni, üst ekstremité ve kalp gelişiminde etkili olması nedeni ile Holt-Oram sendromu ile ilişkili olarak bildirilmektedir (24). Ayrıca TBX5 gen mutasyonunun Holt-Oram sendromu olmayan ASD, VSD ve atriyoventriküler septal defektleri ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (24,161). Atrial fibrilasyona sahip hastalarda yapılan birçok çalışmada da TBX5 geninde mutasyon bildirilmiştir (24, 162). Akpınar ve arkadaşlarının ülkemizden yaptığı çalışmada (144), doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda TBX5 gen bölgesinde mutasyon, sadece bir hastada ekzon 4'te saptanmış olup, bu hastanın müküler VSD'sinin olduğu tespit edilmiştir. Jiang ve arkadaşları (21), 178 doğumsal kalp hastalığı ve atrial fibrilasyonu olan hastada, TBX5 mutasyon analizi yapmışlar ve biküspit aortik kapağı olan bir hastada TBX5 heterozigot mutasyonu saptamışlardır. Bu mutasyonun, TBX5 ile GATA4 ve NKX2-5 arasındaki sinerjistik transaktivasyonu bozduğunu göstermişlerdir. Ek olarak, tam ekzon dizileme analizi yapılmış ve hastalıklara neden olabilecek başka gen mutasyonu saptanmamıştır. Bu çalışma; TBX5 genindeki patojenik bir varyantı, ailesel doğumsal kalp hastalığı ve atrial fibrilasyonun yanı sıra biküspit aortik kapak ile ilişkilendirmiş literatürdeki tek çalışmadır (21).

Biz çalışmamızda BAK hastalarında TBX5 geninin 2, 5, 7 ve 8. ekzonlarını inceledik. Literatürde TBX5 ekzon 2, ekzon 5 ve ekzon 7'nin doğumsal kalp hastalıklarının varlığı ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (155,156). BAK ile TBX5 geni arasındaki ilişkiyi değerlendiren ise sadece bir çalışma bulunmaktadır (21). Bu çalışmada da, TBX5 ekzon 8 mutasyonu ile BAK arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda TBX5 geninin 2, 5, 7 ve 8. ekzonlarını araştırdık. Çalışmamızda biküspit aortik kapaklı hastaların 27'sinde TBX5 ekzon 2'de heterozigot mutasyon (rs759976245) olduğunu saptadık. Kontrol grubuna dahil ettiğimiz triküspit aort kapaklı çocuklarımızın ise, hiçbirinde bu mutasyonu saptamadık. TBX5 rs759976245 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,2 kat arttırdığını tespit ettik. TBX5 rs759976245 mutasyonu erkeklerde daha fazla idi. Erkeklerde, kızlara göre TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunma riskinin 5,54 kat arttığı bulundu. Mutasyon saptadığımız hastalar

ile mutasyon saptanmayan hastalar arasında kapak açılım şekli açısından farklılık saptanmadı. TBX5 rs759976245 heterozigot mutasyonu olan çocuklarda kapak disfonksiyonu, mutasyon saptanmayanlara göre belirgin fazlaydı. Mutasyon saptanan çocukların %81,5'inde kapak disfonksiyonu vardı. Aort stenozu %40,7'sinde, aort yetmezliği %66,7'sinde tespit edildi. TBX5 rs759976245 mutasyonu olan hastalarda aort yetmezliği, mutasyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ek olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, mutasyon saptanan çocuklarda orta-ağır şiddette aort yetmezliği bulunma oranı daha fazlaydı. TBX5 rs759976245'de mutasyon saptanan hastaların hiçbirinde aort koarktasyonu saptanmadı. TBX5 rs759976245 mutasyonunun varlığının BAK hastalarında aort koarktasyonu görülme riskini 1,2 kat azalttığı görüldü.

Çalışmamızda, mutasyon tespit ettiğimiz GATA4 rs55980825 ve TBX5 rs759976245 gen polimorfizmlerinin her iki gen bölgesinde de mutasyon saptanan hastamız yoktu. Araştırdığımız gen polimorfizmlerinin sinerjistik etkili olduğu bilinmekte olup, bu genlerde birlikte mutasyon saptanan hastamız bulunmadığı için ortak mutasyonların açığa çıkaracağı sinerjistik etkinin hastalarımızın kliniğine etkisini değerlendiremedik.

Sonuç olarak, biküspit aort kapaklı çocuklarda GATA4, GATA5 ve TBX5 gen bölgelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; GATA4 geninde 1 ve 4. ekzon bölgelerini, GATA5 geninde 1. ekzon bölgesini ve TBX5 geninde 2, 5, 7 ve 8. ekzon bölgelerini inceledik. Biküspit aort kapaklı çocuklarda GATA4 geninin 1. ekzonunda, GATA5 geninin 1. ekzonunda ve TBX5 geninin 5, 7 ve 8. ekzon bölgelerinin hiçbirinde mutasyon saptamazken; 29 hastada GATA4 geninin 4. ekzonunda (rs55980825) ve 27 hastada ise TBX5 geninin 2. ekzonunda (rs759976245) heterozigot mutasyon varlığını tespit ettik. TBX5 rs759976245 mutasyonu, literatürde ilk kez çalışmamızda varlığı gösterilen bir mutasyondur. Çalışmamız biküspit aortik kapaklı hastalarda; sinerjik etki göstermeleri nedeniyle GATA4, GATA5 ve TBX5 genlerini aynı anda araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Sonuçlarımız GATA4 rs55980825 mutasyonu ile TBX5 rs759976245 mutasyonunun biküspit aortik kapak patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, biküspit aortik kapağa eşlik eden aort stenozunun, GATA4 rs55980825 mutasyonu bulunanlarda; aort yetmezliğinin ise TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunanlarda daha fazla olduğunu saptadık. Bu mutasyonların bilinmesinin, biküspit aortik kapak hastalığının ilerleyen evrelerinde oluşabilecek komplikasyonların ve dolayısıyla hastalığın seyrinin öngörülmesine



yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz. Ancak bu sonuçlar, alınan popülasyona özgü olabilir. Bu nedenle farklı etnik kökene sahip popülasyonlarda yapılacak, daha geniş hasta gruplarını içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Biküspit aort kapak hastalığı olan Türk çocuklarında GATA4, GATA5 ve TBX5 gen polimorfizmlerinin belirlendiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmaya alınan toplam 155 BAK'lı hastanın 115'i erkek (%74,2), 40'ı kız (%25,8); kontrol grubunun ise 104'ü erkek (%68,4), 48'i kız (%31,6) idi. Ortalama yaş; BAK grubunda  $8,8 \pm 4,86$  yıl, kontrol grubunda  $9,5 \pm 4,44$  yıl idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).
- Biküspit aortik kapaklı 155 hastamız kapak açılım şekline göre; süperior-inferior ve sağ-sol açılımlı olmak üzere 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Süperior-inferior kapak açılımına sahip 84 hasta (Tip 1), sağ-sol açılıma sahip 71 hasta (Tip 2 ve Tip 3) vardı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
- Raphe; toplam 70 hastada (%45,2), kapak açılımı sırasında doming ise 61 (%41,5) hastada mevcuttu.
- Çalışmaya alınan hastaların 26 (%16,5)'sında BAK'a ek olarak başka bir doğumsal kalp hastalığı vardı. On sekiz (%69,3) hastada sekundum ASD, 4 (%15,4) hastada PDA, 1 (%3,8) hastada muskuler VSD, 1 (%3,8) hastada küçük koroner arteriyovenöz fistül ve 2 (%7,7) hastada MVP mevcuttu.
- Aort kapak fonksiyonu açısından hastalar; kapak fonksiyonu normal olan, izole AS olan, izole AY olan ve AS ile AY'nin birlikte olduğu hastalar olarak 4 gruba ayrılarak değerlendirildi. Dört grup arasında cinsiyet, boy, diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmazken ( $p > 0,05$ ); yaş, vücut ağırlığı, VKİ, kalp hızı ve sistolik KB açısından istatistiksel olarak farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ). Yapılan kovaryans analiziyle, bu farklılıkların gruplar arasındaki yaş farkına bağlı olduğu görüldü. Yaş değişkeninin etkisinin arındırıldığı kovaryans analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
- Aort stenozu olan toplam 73 hastanın 33'ünde (%45,2) izole AS, 40'ında (%54,8) AS ve AY birlikteydi. Hastaların 56'sında (%76,7) hafif AS, 17'sinde (%23,3) orta-ağır AS mevcut idi.
- Biküspit aortik kapağa eşlik eden aort stenozu olan 73 hastanın 26'sında (%35,6) kapak açılımı süperior-inferior yönde, 47'sinde (%64,4) sağ-sol yöndeydi ( $p = 0,0001$ ). Sağ-sol kapak açılımı olanlarda AS belirgin olarak fazlaydı ( $p < 0,05$ ), AS şiddeti de daha ağırdı ( $p = 0,002$ ).

- Aort yetmezliği bulunan toplam 76 (%49) hastanın 36'sında (%47,4) izole AY, 40'ında (%52,6) AS ve AY birlikte saptandı. Hastaların 54'ünde (%71) hafif AY, 22'sinde (%29) orta-ağır AY mevcuttu.
- Biküspit aortik kapağa eşlik eden aort yetmezliği olan 76 hastanın 33'ünde (%43,4) kapak açılımı süperior-inferior yönündeyken, 43'ünde (%56,6) sağ-sol yönündeydi. Sağ-sol kapak açılımı olan hastalarda AY belirgin olarak daha fazlaydı ( $p<0,05$ ), AY şiddeti de daha ağırdı ( $p=0,002$ ).
- Biküspit aortik kapaklı hastalardan 12'sine (%8,2) aort koarktasyonu eşlik ediyordu. Bu hastaların 9'unda (%75) süperior-inferior açılım, 3'ünde (%25) sağ-sol açılım vardı. İstatistiksel olarak farklılık saptanmasa da, aort koarktasyonu olan hastalarda süperior-inferior kapak açılımı daha fazlaydı ( $p>0,05$ ).
- Aort koarktasyonuna eşlik eden AS ve AY varlığına bakıldığında; 12 aort koarktasyonlu hastanın 8'ine (%66,6) izole AS eşlik ederken, 2'sinde (%16,7) AS ve AY birlikte bulunmaktaydı. İzole AY hiçbir hastada yoktu. İki (%16,7) hastada ise kapak fonksiyonunun normal olduğu saptandı ( $p>0,05$ ).
- Biküspit aortik kapaklı hastalardan 14'ünde (%9) aort dilatasyonu mevcuttu. Bu hastaların; 2'sinde (14,3%) süperior-inferior, 12'sinde (85,7%) sağ-sol açılım vardı. Asendan aort dilatasyonu olan BAK'lı hastalarda sağ-sol kapak açılımı daha fazlaydı ( $p<0,05$ ).
- Asendan aort dilatasyonuna eşlik eden AS ve AY varlığına bakıldığında; 14 hastanın tamamında kapak disfonksiyonu olduğu görüldü ( $p=0,0001$ ). Aort stenozu 14 (%100) hastanın hepsinde bulunmaktaydı. AS 3 hastada (%21,4) izoleyken, 11 hastada (%78,6) AY ile birlikteydi. AS ve AY'nin birlikte olduğu hastalarda asendan aort dilatasyonu görölme sıklığı fazlaydı ( $p=0,0001$ ).
- **GATA4 geninin 1. ve 4. ekzonları, GATA5 geninin 1. ekzonu ve TBX 5 geninin 2, 5, 7, 8. ekzonları incelediğimiz çalışmamızda; kontrol grubunu oluşturan trikuspid aortik kapaklı hiçbir çocukta mutasyon saptanmadı.**
- **BAK'lı çocuklarda; GATA4 geninin 1. ekzonunda, GATA5 geninin 1. ekzonunda ve TBX5 geninin 5, 7, 8. ekzonlarında hiçbir mutasyon saptanmadı.**
- **BAK'lı çocuklarda GATA4 geninin 4. ekzonunda (rs55980825) ve TBX5 geninin 2. ekzonunda (rs759976245) mutasyon saptandı.**

- **GATA4 rs55980825 ve TBX5 rs759976245 gen polimorfizmlerinin her iki gen bölgesinde de mutasyon saptanan hastamız yoktu.**

GATA4 rs55980825 gen mutasyonu sonuçları:

- GATA4 rs55980825'te, BAK grubunda 29 (%18,7) hastada heterozigot mutasyon saptanırken, kontrol grubundaki çocukların ise hiçbirinde mutasyon saptanmadı. GATA4 rs55980825 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın biküspit aortik kapak hastalığı gelişme riskini 2,21 kat arttırdığı görüldü, [p=0,0001 ve OR 2,21 (%95 CI; 1,94-2,51)].
- GATA4 rs55980825 mutasyonu olan hastaların kapak açılımları incelendiğinde; 29 hastadan 20'sinde (%69) süperior-inferior açılım, 9'unda (%31) ise sağ-sol açılım vardı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mutasyon saptanan hastalarda süperior-inferior kapak açılım şekli daha fazlaydı (p>0,05).
- GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan toplam 29 hastanın 6'sında (%20,7) kapak fonksiyonu normalken; 12'sinde (%41,4) izole AS, 6'sında (%20,7) izole AY ve 5'inde (%17,2) kombine kapak fonksiyon bozukluğu vardı. GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastalarda mutasyon saptanmayan hastalara göre izole AS görülme oranı daha fazlaydı (p=0,003).
- GATA4 rs55980825 mutasyonu bulunan hastalarda ve bulunmayanlara göre AS varlığı ve AS'nin şiddeti istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazlaydı (p>0,05).
- GATA4 rs55980825 mutasyonu olan ve olmayan hastalarda AY varlığı ve AY şiddeti açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05).
- GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan 29 hastanın 2'sinde (%6,9) aort koarktasyonu vardı. GATA4 rs55980825 mutasyonunun varlığı, BAK hastalarında aort koarktasyonu riskini arttırmak açısından anlamlı değildi (p>0,05).
- GATA4 rs55980825 mutasyonu saptanan hastaların 2'sinde (%6,9) asendan aort dilatasyonu saptandı. GATA4 rs55980825 mutasyonunun varlığı, BAK hastalarında asendan aort dilatasyonu riskini arttırmak açısından anlamlı değildi (p>0,05).

TBX5 rs759976245 gen mutasyonu sonuçları:

- TBX5 rs759976245'te BAK grubunda 27 (%17,4) hastada heterozigot mutasyon saptanırken, kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde mutasyon yoktu. TBX5

- rs759976245 heterozigot mutasyonuna sahip olmanın BAK hastalığı gelişme riskini 2,19 kat arttırdığı görüldü, [p=0,0001 ve OR 2,188 (%95 CI; 1,93-2,49)].
- TBX5 rs759976245 mutasyonu grupta erkek cinsiyet daha fazla idi (p=0,016). Erkek cinsiyette, kızlara göre TBX5 rs759976245 mutasyonu bulunma riskinin 5,54 kat arttığı bulundu (p=0,02).
  - TBX5 rs759976245 mutasyonu olan 27 hastanın kapak açılımları incelendiğinde, mutasyon saptanan 27 hastadan 12'sinde (%44,4) süperior-inferior açılım, 15'inde (%55,6) ise sağ-sol açılım vardı. TBX5 rs759976245 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında biküspit aortik kapak açılım şekli açısından farklılık saptanmadı (p>0,05).
  - TBX5 rs759976245 mutasyonu olan toplam 27 hastanın 5'inde (%18,5) kapak fonksiyonu normalken, 4'ünde (%14,8) izole AS, 11'inde (%40,8) izole AY ve 7'sinde (%25,9) kombine kapak disfonksiyonu saptandı. TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan hastalarda, mutasyon saptanmayan hastalara göre izole AY görülme oranı daha fazlaydı (p=0,018).
  - TBX5 rs759976245 mutasyonu olan hastalarda, olmayanlara göre; aort stenozu varlığı ve şiddeti açısından farklılık gözlenmedi (p>0,05).
  - TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan hastalarda, mutasyon saptanmayan hastalara göre AY daha fazlaydı (p=0,044). Ancak AY şiddeti açısından farklılık saptanmadı (p>0,05).
  - TBX5 rs759976245 mutasyonu saptanan 27 hastanın hiçbirinde aort koarktasyonu saptanmadı. TBX5 rs759976245 mutasyonunun varlığının BAK hastalarında aort koarktasyonu görülme riskini, 1,233 kat azalttığı görüldü [(p=0,098 ve OR 1,233 %95 CI;(1,139-1,334)].
  - TBX5 rs759976245 mutasyonunun varlığı, asendan aort dilatasyonu riskini arttırmak açısından anlamlı bulunmadı (p>0,05).

## KAYNAKLAR

1. Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, Limongelli G, Della Corte A, et al. A Roadmap to Investigate the Genetic Basis of Bicuspid Aortic Valve and its Complications: Insights From the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2014;64(8):832-9.
2. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2789-800.
3. Gehlen J, Stundl A, Debiec R, Fontana F, Krane M, Sharipova D, et al. Elucidation of the genetic causes of bicuspid aortic valve disease. *Cardiovasc Res* 2023;119(3):857-66.
4. Giusti B, Sticchi E, De Cario R, Magi A, Nistri S, Pepe G. Genetic bases of bicuspid aortic valve: The contribution of traditional and high-throughput sequencing approaches on research and diagnosis. *Front Physiol* 2017;8:612.
5. Bravo-Jaimes K, Prakash SK. Genetics in bicuspid aortic valve disease: Where are we? *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(4):398-406.
6. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):138-43.
7. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of Congenital Heart Disease. *Biomolecules* 2019;9(12):879.
8. Dargis N, Lamontagne M, Gaudreault N, Sbarra L, Henry C, Pibarot P, et al. Identification of Gender-Specific Genetic Variants in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *Am. J. Cardiol* 2016;117(3):420-6.
9. Sticchi E, De Cario R, Magi A, Giglio S, Provenzano A, Nistri S, et al. Bicuspid Aortic Valve: Role of Multiple Gene Variants in Influencing the Clinical Phenotype. *Biomed Res Int* 2018; 8386123.
10. Freeze SL, Landis BJ, Ware SM, Helm BM. Bicuspid Aortic Valve: a Review with Recommendations for Genetic Counseling. *J Genet Couns* 2016;25(6):1171-8.
11. Li RG, Xu YJ, Wang J, Liu XY, Yuan F, Huang RT, et al. GATA4 Loss-of-Function Mutation and the Congenitally Bicuspid Aortic Valve. *American Journal of Cardiology* 2018;121(4):469-74.
12. Tükenmez G. Biküspit aort kapak hastalığı olan türk çocuklarında bmp-2, bmp-4 ve smad6 gen polimorfizmlerinin belirlenmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2020.
13. Zhou P, He A, Pu WT. Regulation of GATA4 Transcriptional Activity in Cardiovascular Development and Disease. *Curr Top Dev Biol* 2012;100:143-69.
14. Ang YS, Rivas RN, Ribeiro AJS, Srivas R, Rivera J, Stone NR, et al. Disease Model of GATA4 Mutation Reveals Transcription Factor Cooperativity in Human Cardiogenesis. *Cell* 2016;167(7):1734-49.
15. Alonso-Montes C, Martín M, Martínez-Arias L, Coto E, Naves-Díaz M, Morís C, et al. Variants in cardiac GATA genes associated with bicuspid aortic valve. *Eur J Clin Invest* 2018;48(12):e13027.
16. Shi LM, Tao JW, Qiu XB, Wang J, Yuan F, Xu L, et al. GATA5 loss-of-function mutations associated with congenital bicuspid aortic valve. *Int J Mol Med* 2014;33(5):1219-26.
17. Bernstein D. Congenital heart disease In: Kliegman R, Stanton B, Geme JSt, Schor N, editor. *Nelson's textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia; 2016. s. 2182-250.
18. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:29-46.
19. Hatcher CJ, Goldstein MM, Mah CS, Delia CS, Basson CT. Identification and Localization of TBX5 Transcription Factor During Human Cardiac Morphogenesis. 2000;219(1):90-5.

20. Nemer G, Nemer M. Cooperative interaction between GATA5 and NF-ATc regulates endothelial-endocardial differentiation of cardiogenic cells. *Development* (Cambridge, England) 2002;129(17):4045-55.
21. Jiang WF, Xu YJ, Zhao CM, Wang XH, Qiu XB, Liu X, et al. A novel TBX5 mutation predisposes to familial cardiac septal defects and atrial fibrillation as well as bicuspid aortic valve. *Genet Mol Biol* 2020;43(4):1-10.
22. Bonachea EM, Chang SW, Zender G, Lahaye S, Fitzgerald-Butt S, McBride KL, et al. Rare GATA5 sequence variants identified in individuals with bicuspid aortic valve. *Pediatr Res* 2014;76(2):211-6.
23. Yang B, Zhou W, Jiao J, Nielsen JB, Mathis MR, Heydarpour M, et al. Protein-altering and regulatory genetic variants near GATA4 implicated in bicuspid aortic valve. *Nat Commun* 2017;8:15481.
24. Postma A V, Van De Meerakker JBA, Mathijssen IB, Barnett P, Christoffels VM, Ilgun A, et al. A Gain-of-Function TBX5 Mutation Is Associated With Atypical Holt-Oram Syndrome and Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Res* 2008;102(11):1433-42.
25. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC medical genetics*, 2013;14:44-52.
26. Padang R, Bagnall RD, Richmond DR., Bannon PG, Semsarian C. Rare non-synonymous variations in the transcriptional activation domains of GATA5 in bicuspid aortic valve disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2012;53(2):277-81.
27. Musfee FI, Guo D, Pinard AC, Hostetler EM, Blue EE, Nickerson DA, et al. Rare deleterious variants of NOTCH1, GATA4, SMAD6, and ROBO4 are enriched in BAV with early onset complications but not in BAV with heritable thoracic aortic disease. *Molecular Genetics Genomic Medicine* 2020;8(10):e140-6.
28. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004;25(3):191-200.
29. Sadler TW. Cardiovascular System. In: Sadler TW, editor. *Langman's medical embryology* 12 th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2012:162-200.
30. Schroeder JA, Jackson LF, Lee DC, Camenisch TD. Form and function of developing heart valves: coordination by extracellular matrix and growth factor signaling. *J Mol Med* 2003;81(7):392-403.
31. Combs MD, Yutzey KE. Heart valve development: regulatory networks in development and disease. *Circ Res* 2009;105(5):408-21.
32. Wirrig EE, Yutzey KE. Conserved transcriptional regulatory mechanisms in aortic valve development and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(4):737-41.
33. Ma L, Lu MF, Schwartz RJ, Martin JF. Bmp2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development* 2005;132(24):5601-11.
34. Nakajima Y, Yamagishi T, Hokari S, Nakamura H. Invited Review Mechanisms Involved in Valvuloseptal Endocardial Cushion Formation in Early Cardiogenesis: Roles of Transforming Growth Factor (TGF)-and Bone Morphogenetic Protein (BMP). *Anat Rec* 2000;258:119-27.
35. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(21):2241-7.
36. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: Prevalence at livebirth: The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol* 1985;121(1):31-6.
37. Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995;16(3):103-13.
38. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(9):470-522.

39. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(9):470-522.
40. Kusner JJ, Brown JY, Gleason TG, Edelman ER. The Natural History of Bicuspid Aortic Valve Disease. *Structural Heart* 2023;7(2):100119.
41. Abbott M. II. Coarctation of the aorta of the adult type A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *Am. Heart J.*, 3; 1928:3;381-421.
42. Campbell M, Kauntze R. Congenital aortic valvular stenosis. *Br. Heart J.* 1953;15(2):179-94.
43. Michelena HI, Corte A Della, Prakash SK, Milewicz DM, Evangelista A, Enriquez-Sarano M. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance. *Int J Cardiol* 2015;201:400-7.
44. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-231.
45. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, rwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143(5):e72-227.
46. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, Maleszewski JJ, Edwards WD, Roman MJ, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162(3):e383-414.
47. Sillesen AS, Vøgg O, Pihl C, Raja AA, Sundberg K, Vedel C, et al. Prevalence of Bicuspid Aortic Valve and Associated Aortopathy in Newborns in Copenhagen, Denmark. *JAMA* 2021;325(6):561-7.
48. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150(3):513-5.
49. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94(12):1634-8.
50. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(5):1226-33.
51. Kong WKF, Regeer M V., Poh KK, Yip JW, Van Rosendaal PJ, Yeo TC, et al. Inter-ethnic differences in valve morphology, valvular dysfunction, and aortopathy between Asian and European patients with bicuspid aortic valve. *Eur Heart J* 2018;39(15):1308-13.
52. Kang JW, Song HG, Yang DH, Baek S, Kim DH, Song JM, et al. Association Between Bicuspid Aortic Valve Phenotype and Patterns of Valvular Dysfunction and Bicuspid Aortopathy: Comprehensive Evaluation Using MDCT and Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):150-61.
53. Michelena HI. Speaking a common language: the international consensus on bicuspid aortic valve nomenclature and classification. *Ann Cardiothorac Surg* 2022;11(4):402-17.



54. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation* 2002;106(8):900-4.
55. Evangelista A. Bicuspid aortic valve and aortic root disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13(3):234-41.
56. Fernández B, Durán AC, Fernández-Gallego T, Fernández MC, Such M, Arqué JM, et al. Bicuspid Aortic Valves With Different Spatial Orientations of the Leaflets Are Distinct Etiological Entities. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2312-8.
57. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal Aortic Valve Development in Mice Lacking Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation* 2000;101(20):2345-8.
58. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC, Aaluri SR, Mukhtar O, Sekar PC. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am Heart J* 2000;139(6):1071-6.
59. Chandra S, Lang RM, Nicolarsen J, Gayat E, Spencer KT, Mor-Avi V, et al. Bicuspid Aortic Valve: Inter-Racial Difference in Frequency and Aortic Dimensions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(10):981-9.
60. Bulut HI, Arjomandi Rad A, Syrengela AA, Ttofi I, Djordjevic J, Kaur R, et al. A Comprehensive Review of Management Strategies for Bicuspid Aortic Valve (BAV): Exploring Epidemiology, Aetiology, Aortopathy, and Interventions in Light of Recent Guidelines. *J. cardiovasc. dev. dis.* 2023;10(9):398-413.
61. Roberts WC, Ko JM. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation* 2005;111(7):920-5.
62. Park MK. Specific Congenital Heart Defects. In: Park MK, editor. *Pediatric Cardiology of Practitioners*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2021:146-52.
63. Park MK. Valvular Heart Disease. In: Park MK, editor. *Pediatric Cardiology of Practitioners* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2021:288-96.
64. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural History of Asymptomatic Patients With Normally Functioning or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. *Circulation* 2008;117(21):2776-84.
65. Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, Svensson LG, Sabik JF, Roselli EE, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016;151(6):1650-9.
66. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *American Journal of Medicine* 2017;130(3):253-63.
67. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet* 2009;373(9667):956-66.
68. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(19):1854-63.
69. Ehrlich T, de Kerchove L, Vojacek J, Boodhwani M, El-Hamamsy I, De Paulis R, et al. State-of-the art bicuspid aortic valve repair in 2020. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(4):457-64.
70. Bhatt AB, Lantin-Hermoso MR, Daniels CJ, Jaquiss R, Landis BJ, Marino BS, et al. Isolated Coarctation of the Aorta: Current Concepts and Perspectives. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:817-866.
71. Verma R, Cohen G, Colbert J, Fedak PWM. Bicuspid aortic valve associated aortopathy: 2022 guideline update. *Curr Opin Cardiol* 2023;38(2):61-7.
72. Yassine NM, Shahram JT, Body SC. Pathogenic mechanisms of bicuspid aortic valve aortopathy. *Front Physiol* 2017;8:687-703
73. Shan Y, Li J, Wang Y, Wu B, Barker AJ, Markl M, et al. Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency. *J. cardiovasc. dev. dis.* 2017;153(6):1263-72.

74. Pereira SC, Abrantes AL, António PS, Morais P, Sousa C, David C, et al. Infective endocarditis risk in patients with bicuspid aortic valve: Systematic review and meta-analysis. *IJC Heart Vasculature* 2023;47:1012-49.
75. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(2):252-89.
76. Dice JE, Bhatia J. Patent Ductus Arteriosus: An Overview. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2007;12(3):138-46.
77. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4(1):1-9.
78. Spiridon MR, Petris AO, Gorduza EV, Petras AS, Popescu R, Caba L. Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res* 2018;9(5):324-9.
79. Abhinav P, Zhang GF, Zhao CM, Xu YJ, Wang J, Yang YQ. A novel KLF13 mutation underlying congenital patent ductus arteriosus and ventricular septal defect, as well as bicuspid aortic valve. *Exp Ther Med* 2022;23(4):1-9.
80. Nussbaum RL. The Human Genome and the Chromosomal Basis of Heredity. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HM, editor. *Genetics in Medicine* 7th ed. San Francisco: Thompson & Thompson 2007:5-23.
81. Diab NS, Barish S, Dong W, Zhao S, Allington G, Yu X, et al. Molecular Genetics and Complex Inheritance of Congenital Heart Disease. *Genes* 2021;12(7):1020.
82. Zhang TN, Wu QJ, Liu YS, Lv J Le, Sun H, Chang Q, et al. Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses With More Than 120 Million Participants. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:640-729.
83. Chapman G, Moreau JLM, I P E, Szot JO, Iyer KR, Shi H, et al. Functional genomics and gene-environment interaction highlight the complexity of congenital heart disease caused by Notch pathway variants. *Hum Mol Genet* 2020;29(4):566-79.
84. Reuter MS, Jobling R, Chaturvedi RR, Manshaei R, Costain G, Heung T, et al. Haploinsufficiency of vascular endothelial growth factor related signaling genes is associated with tetralogy of Fallot. *Genet. Med.* 2019;21(4):1001-7.
85. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013 498:7453 2013;498(7453):220-3.
86. Glessner JT, Bick AG, Ito K, Homsy JG, Rodriguez-Murillo L, Fromer M, et al. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. *Circ Res* 2014;115(10):884-96.
87. Shang J, Li QZ, Zhang JY, Yuan HJ. Roles of notch signaling pathway and endothelial-mesenchymal transition in vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(19):6492-9.
88. Wang H, Zang C, Liu XS, Aster JC. The Role of Notch Receptors in Transcriptional Regulation. *J Cell Physiol* 2015;230(5):982- 988.
89. MacGrogan D, Luxán G, de la Pompa JL. Genetic and functional genomics approaches targeting the Notch pathway in cardiac development and congenital heart disease. *Brief Funct Genomics* 2014;13(1):15-27.
90. Reamon-Buettner SM, Borlak J. NKX2-5: an update on this hypermutable homeodomain protein and its role in human congenital heart disease (CHD). *Hum Mutat* 2010;31(11):1185-94.
91. Cao C, Li L, Zhang Q, Li H, Wang Z, Wang A, et al. Nkx2.5: a crucial regulator of cardiac development, regeneration and diseases. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1270951.

92. de Waard V, Postma A V. Editorial commentary: Another notch for bicuspid aortic valve aortopathy? *Trends Cardiovasc Med* 2019;29(2):69-70.
93. Chen J, Ryzhova LM, Sewell-Loftin MK, Brown CB, Huppert SS, Baldwin HS, et al. Notch1 mutation leads to valvular calcification through enhanced myofibroblast mechanotransduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(7):1597-605.
94. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, Cottrill C, Zhang Y, Riggs S, et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest* 1999;104(11):1567-73.
95. Qu, X. K., Qiu, X. B., Yuan, F., Wang, J., Zhao, C. M., Liu, et. A novel NKX2.5 loss-of-function mutation associated with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*, 2014;114(12):1891-1895.
96. Bobos D, Soufla G, Angouras DC, Lekakis I, Georgopoulos S, Melissari E. Investigation of the Role of BMP2 and -4 in ASD, VSD and Complex Congenital Heart Disease. *Diagnostics* 2023;13(16):2717.
97. Garside VC, Chang AC, Karsan A, Hoodless PA. Co-ordinating Notch, BMP, and TGF- $\beta$  signaling during heart valve development. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(16):2899-917.
98. Ahluwalia, N., Gelb, B. D. A de novo pathogenic BMP2 variant-related phenotype with the novel finding of bicuspid aortic valve. *Am J Med Genet A* 2021;185(2):575-578.
99. Arrington CB, Sower CT, Chuckwuk N, Stevens J, Leppert MF, Yetman AT, et al. Absence of TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Patients With Bicuspid Aortic Valve and Aortic Dilatation. *Am J Cardiol* 2008;102(5):629-31.
100. Girdauskas E, Schulz S, Borger MA, Mierzwa M, Kuntze T. Transforming growth factor-beta receptor type II mutation in a patient with bicuspid aortic valve disease and intraoperative aortic Dissection. *Annals of Thoracic Surgery* 2011;91(5):e70-e71.
101. Bunton TE, Jensen Biery N, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic Alteration of Vascular Smooth Muscle Cells Precedes Elastolysis in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Circ Res* 2001;88(1):37-43.
102. Milleron O, Ropers J, Arnoult F, Bouleti C, Delorme G, Langeois M, et al. Clinical Significance of Aortic Root Modification Associated With Bicuspid Aortic Valve in Marfan Syndrome: An Observational Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12(3):8129.
103. Luyckx I, Verstraeten A, Goumans MJ, Loeys B. SMAD6-deficiency in human genetic disorders. *NPJ Genomic Medicine* 2022;7(1):1-11.
104. Tan HL, Glen E, Töpf A, Hall D, O'Sullivan JJ, Sneddon L, et al. Nonsynonymous variants in the SMAD6 gene predispose to congenital cardiovascular malformation. *Hum Mutat* 2012;33(4):720-7.
105. Luyckx I, MacCarrick G, Kempers M, Meester J, Geryl C, Rombouts O, et al. Confirmation of the role of pathogenic SMAD6 variants in bicuspid aortic valve-related aortopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019;27(7):1044-53.
106. Rivera-Feliciano J, Lee KH, Kong SW, Rajagopal S, Ma Q, Springer Z, et al. Development of heart valves requires Gata4 expression in endothelial-derived cells. *Development* 2006;133(18):3607-18.
107. Huang T, Cheng J, Feng H, Zhou W, Qiu P, Zhou D, et al. Bicuspid Aortic Valve-Associated Regulatory Regions Reveal GATA4 Regulation and Function during Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Based Endothelial-Mesenchymal Transition - Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023;43(2):312-22.
108. Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest* 2011;121(7):2876-87.
109. Steimle JD, Moskowitz IP. TBX5: A Key Regulator of Heart Development. *Curr Top Dev Biol* 2017;122:195.
110. Zhao Y, Deng W, Wang Z, Wang Y, Zheng H, Zhou K, et al. Genetics of congenital heart disease. *Clinica Chimica Acta* 2024;552:117683.

111. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072-83.
112. Pombo JF, Troy BL, Russell RO. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 1971;43(4):480-90.
113. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(11):2141-51.
114. Gurses D, Ozyürek AR, Levent E, Ulger Z. Elastic properties of the abdominal aorta in the children with bicuspid aortic valve: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12:413-9.
115. Spaziani G, Ballo P, Favilli S, Fibbi V, Buonincontri L, Pollini I, et al. Clinical outcome, valve dysfunction, and progressive aortic dilation in a pediatric population with isolated bicuspid aortic valve. *Pediatric cardiology* 2014;35(5): 803-9.
116. Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *J Pediatr.* 2010;157(3):445-9.
117. Tezol Ö, Demetgül H, Hallıoğlu O. Biküspit Aortik Kapak Olgularının İrdelenmesi İki Yıllık Retrospektif Analiz, Mersin Üniv. Sağlık Bilim Derg 2015;6(3):25-8.
118. Niaz T, Poterucha JT, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T, Palfreeman J, et al. Incidence, morphology, and progression of bicuspid aortic valve in pediatric and young adult subjects with coexisting congenital heart defects. *Congenit. Heart Dis.* 2017;12(3):261-9.
119. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA,* 2011;306(10):1104-12.
120. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart,* 2000;83(1):81-5.
121. Beekman RH. Coarctation of the aorta. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and 94 Adolescents: Including the Fetus and Young Adults.* 8th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1467-8
122. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail?. *The Annals of thoracic surgery* 2004;77(1), 177-85.
123. Szöcs K, Toprak B, Schön G, Rybczynski M, Brinken T, Mahlmann A, et al. Concomitant cardiovascular malformations in isolated bicuspid aortic valve disease: a retrospective cross-sectional study and meta-analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2022;12(4):400-14.
124. Li Y, Wei X, Zhao Z, Liao Y, He J, Xiong T, et al. Prevalence and Complications of Bicuspid Aortic Valve in Chinese According to Echocardiographic Database. *Am J Cardiol* 2017;120(2):287-91.
125. Stefek HA, Berhane H, Robinson JD, Reilly B, Ruh A, Markl M et al. Comprehensive MR analysis of cardiac function, aortic hemodynamics and left ventricular strain in pediatric cohort with isolated bicuspid aortic valve. *Pediatr Cardiol* 2019;40:1450-9.
126. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004; 93: 661-3.
127. Dinç B. Aort Darlığı Olan Çocukların Klinik İzlem Sonuçları (Tıpta Uzmanlık Tezi) İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2014.
128. Campbell, M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. *Br. Heart J.* 1968;30(5): 606-16.
129. Yamauchi MSW, Puchalski MD, Weng HT, Pinto NM, Etheridge SP, Presson AP, et al. Disease progression and variation in clinical practice for isolated bicuspid aortic valve in children. *Congenital heart disease* 2018;13(3):432-9.

130. Demir F. Biküspid aort kapağı veya diğer sol taraf kardiyovasküler anomalisi olan hasta ailelerinde kardiyovasküler anomali sıklığı ve ekokardiyografik özelliklerin değerlendirilmesi (Yan dal uzmanlık tezi). Ankara:Ankara Üniversitesi;2011.
131. Keçeli A.M., Bozkuş E., Arslan D. Biküspit Aort Kapağı Olan Çocuklarda Torasik Aort Değerlendirmesi: Manyetik Rezonans Anjiyografinin Katkısı, *Mev Med Sci* 2021;1(2):55-62
132. Fernandes, S. M., Sanders, S. P., Khairy, P., Jenkins, K. J., Gauvreau, K., Lang, P., et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J. Am. Coll. Cardiol* 2004;44(8):1648-1651.
133. Sabet, H. Y., Edwards, W. D., Tazelaar, H. D., Daly, R. C. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proceedings* 1999;74(1):14-26.
134. Sanders, S. P., Morris Simonds, H., Jameson, S. M. Noninvasive Evaluation of Aortic Valve Anatomy. *Echocardiography* 1996;13(3):315-324.
135. Ciotti, G. R., Vlahos, A. P., Silverman, N. H. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006;98(8):1096-1102.
136. Roos-Hesselink J, Schölzel B, Heijdra R, Spitaels SE, Meijboom FJ, Boersma E, et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 2003;89:1074-7.
137. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis.* 1995;4(6):581-90.
138. Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006;98(6):828-30.
139. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*, 2008;300(11):1317-25.
140. Chung WK. Genetic Basis of Congenital Heart Disease, In: Geoffrey S. Ginsburg, Huntington F. Willard, *Genomic and Precision Medicine 3rd ed.*, Cambridge: Academic Press 2018:221-34.
141. Geddes GC, Earing MG. Genetic evaluation of patients with congenital heart disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018;30(6):707-13.
142. Buijtenlijk MFJ, Barnett P, Van den Hoff MJB. Development of the human heart. *Am. J. Med Genet, C Semin Med Genet.* 2020;184:7-22.
143. Bolunduğ AC, Lazea C, Mişu CM. Genetic Alterations of Transcription Factors and Signaling Molecules Involved in the Development of Congenital Heart Defects-A Narrative Review. *Children (Basel)* 2023;10(5):812-29.
144. Akpınar, A. Konjenital kalp hastalıklarında GATA4, NKX2-5, TBX5, CRELD1 ve BMP4 gen bölgelerinin MLPA yöntemi ile değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2014.
145. Pepe G, De Carlo R, Sticchi E, Giusti B, Abbate R, Gensini G, Nistri S. Bicuspid aortic valve syndrome and fibrillinopathies: potential impact on clinical approach. In *International Cardiovascular Forum Journal* 2015;1-4;167-74.
146. Laforest, B., Nemer, M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiol. Res. Pract.*, 2012:180297.
147. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71:663-8.
148. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.

149. Preuss C, Capredon M, Wünnemann F, Chetaille P, Prince A, Godard B, et al. Family based whole exome sequencing reveals the multifaceted role of notch signaling in congenital heart disease. *PLoS Genet* 2016;12:1006335.
150. Gould RA, Aziz H, Woods CE., Seman-Senderos MA., Sparks E, Preuss C, et al. ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm. *Nature genetics* 2019;51(1):42-50.
151. Attanasio M, Lapini I, Evangelisti L, Lucarini L, Giusti B, Porciani MC, et al. FBN1 mutation screening of patients with Marfan syndrome and related disorders: detection of 46 novel FBN1 mutations. *Clinical genetics*, 2008;74(1):39-46.
152. Gillis E, Kumar AA, Luyckx I, Preuss C, Cannaeerts E, Beek G van de, et al. Candidate Gene Resequencing in a Large Bicuspid Aortic Valve-Associated Thoracic Aortic Aneurysm Cohort: SMAD6 as an Important Contributor. *Frontiers in Physiology* 2017;8:400-10.
153. Peng T, Wang L, Zhou SF, Li X. Mutations of the GATA4 and NKX2.5 genes in Chinese pediatric patients with non-familial congenital heart disease. *Genetica*, 2010;138:1231-40.
154. Alur İ, Tetik A, Dodurga Y, Tevfik G, Gökşin İ. Biküspit aort kapak ve asendan aort anevrizmalı olgularda matriks metalloproteinaz gen polimorfizminin literatür eşliğinde değerlendirilmesi, *İzmir Üniv Tıp Dergisi* 2015;2:17-21.
155. Chen HX, Zhang X, Hou HT, Wang J, Yang Q, Wang XL, He GW. Identification of a novel and functional mutation in the TBX5 gene in a patient by screening from 354 patients with isolated ventricular septal defect. *Eur. J. Med. Genet* 2017;60(7):385-90.
156. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X, et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clinical genetics* 2017;91(3):349-54.
157. Rojas A, Kong SW, Agarwal P, Gilliss B, Pu WT, Black BL. GATA4 is a direct transcriptional activator of cyclin D2 and Cdk4 and is required for cardiomyocyte proliferation in anterior heart field-derived myocardium. *Cell. Mol. Biol.* 2018;28(17):5420-31.
158. Maitra M, Schluterman MK, Nichols HA, Richardson JA, Lo CW, Srivastava D, Garg V. Interaction of Gata4 and Gata6 with Tbx5 is critical for normal cardiac development. *Dev Biol* 2009;326(2):368-87.
159. Garg, V., Kathiriya, I. S., Barnes, R., Schluterman, M. K., King, I. N., Butler, C. A., et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003;424(6947):443-47.
160. Rajagopal SK, Ma Q, Obler D, Shen J, Manichaikul A, Tomita-Mitchell A, et al. Spectrum of heart disease associated with murine and human GATA4 mutation. *J Mol Cell Cardiol* 2007;43(6):677-95.
161. Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX5 mutations in non-Holt-Oram syndrome (HOS) malformed hearts. *Human Mutation* 2004;24(1):104-11.
162. Guo DF, Li RG, Yuan F, Shi HY, Hou XM, Qu XK, et al. TBX5 loss-of-function mutation contributes to atrial fibrillation and atypical Holt-Oram syndrome. *Mol. Med. Rep.* 2016;13(5):4349-56.