

SIYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDA HEMATOLOJİK BULGU VE KOMPLİKASYONLAR

Tamer BAYSAL, Sevim KARAASLAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA

ÖZET

Amaç: Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında hematolojik belirti ve bulgular derlenmiştir. **Ana bulgular:** Siyanotik doğumsal kalp hastalıklı hastalarda hematolojik yan etkilerin görülme ihtimali yüksektir. Polisitemi, trombositopeni, faktör eksiklikleri, demir eksikliği anemisi ve yaygın damar içi pıhtılaşması gibi birçok bulgu ve belirtiler bildirilmiştir. Siyanotik doğumsal kalp hastalarında azalmış arteriyel oksijen saturasyonu hemoglobin ve hematokrit değerlerinde kompanzatuvar artışlara yol açar. Eritrositöz siyanotik doğumsal kalp hastalarında yeterli oksijenizasyonu sağlamak için ortaya çıkan bir cevaptır. Ancak hematokrit değerleri çok artmış hastalarda hiperviskozite bulguları ortaya çıkabilir. Siyanotik doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda demir eksikliği hemoglobin değerleri yüksek olduğu için gözden kaçabilir. Hemostatik anormalliklerin zamanında tespiti ve uygun tedavi yaklaşımları ile yan etkiler azaltılabilir. **Sonuç:** Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan çocuklar hem tromboz hem de kanamaya eğilimlidir. Bu çocukların hematolojik açıdan takipleri az ilgi çekmektedir. Bu hastalara yönelik olarak pratik tedavi yaklaşımları geliştirilmediği için siyanotik doğumsal kalp hastalıklı çocuklara yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Siyanotik doğumsal kalp hastalığı, hematolojik bulgu, hematolojik komplikasyonlar.

Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 113-122

SUMMARY

THE HEMATOLOGICAL SIGN AND COMPLICATIONS OF CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASES

Aim: This review sought to determine the relationship between cyanosis and hematological signs and findings. **Main finding:** Patients with cyanotic congenital heart disease are susceptible to develop hematological side effects. Several findings, including polycythemia, thrombocytopenia, factor deficiencies, iron-deficiency anemia and disseminated intravascular coagulation have been reported. Decreased arterial oxygen saturation in cyanotic congenital heart disease causes compensatory

Haberleşme Adresi : **Dr. Tamer BAYSAL**

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beyşehir Yolu 42080-KONYA

e-posta: **tbaysal2@yahoo.com**

Geliş Tarihi: **22.12.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **12.09.2007**

rise in hemoglobin and haematocrit levels. Erythrocytosis is an adaptive response to improve oxygen transport in cyanotic congenital heart disease. However, at highly increased haematocrit levels patients may experience hyperviscosity symptoms. Iron-deficiency in cyanotic congenital heart disease patients is often overlooked due to elevated hemoglobin concentrations. The detection of a hemostatic abnormality and its correction by appropriate therapy are likely to minimize the side effects. **Results:** Children with cyanotic congenital heart disease are prone to both thrombosis and hemorrhage. Hematological management of cyanotic congenital heart disease has received little attention. The lack of practical therapeutic guidelines forced us to consolidate our observations on patients with cyanotic congenital heart disease.

Key words: Cyanotic congenital heart disease, hematological sign, hematological complication.

Siyanoz, kanda indirgenmiş hemoglobin konsantrasyonunun artması sonucu cildde ve mukozalarda görülen mavimsi renk değişikliği olarak tanımlanabilir. Normalde venöz kanda indirgenmiş hemoglobin düzeyi 2 g/100 mL'dir. Klinik olarak siyanozun ortaya çıkması için periferik venlerde indirgenmiş hemoglobin konsantrasyonunun 5 g / 100 mL seviyesinin üzerine çıkması gerekir. Periferik venlerde indirgenmiş hemoglobin konsantrasyonunun yükselmesi ya arteriyel kanda oksijen saturasyonunun düşmesi, ya da periferik dokularda oksijen kullanımının artması sonucu ortaya çıkar. Hemoglobin değerleri yüksek hastalarda daha yüksek arteriyel oksijen saturasyonu düzeylerinde siyanoz ortaya çıkarken anemili hastalarda siyanozun belirgin olması için arteriyel oksijen saturasyonunun çok düşmesi gerekir(1, 2). Siyanoz bir çok nedenle ortaya çıkabilir (tablo 1) (1).

1-SİYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARININ ERİTROSİTLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

A- POLİSİTEMİ / ERİTROSİTOZ

Eritrositoz, eritrosit konsantrasyonundaki artış ifade eder. Genellikle, hemoglobin ve hematokritin, yaşa uygun hemoglobin ve hematokrit ortalama değerlerinin 2 standart sapmasından daha yüksek olması hastada eritrositoz bulunduğunu gösterir (2). Düzeltme ameliyatı yapılmayan veya sadece yardımcı ameliyat uygulanan siyanotik hastalarda, sağ-sol şanta bağlı olarak kronik hipoksi gelişir. Arteriyel hipoksi sonucu renal sensör hücreler uyarılarak eritropoetin salgılanır ve bunun sonucunda eritrosit kitlesinde artış

meydana gelir (3). Eritropoetin düzeyi yüksek olan hastalarda daha düşük Pa O₂ ve eritrositlerin içinde daha yüksek miktarlarda 2,3-difosfogliserat mevcuttur (4). Eritrosit kitlesindeki artış sonucunda doku oksijenizasyonu yeterli bir artış gösterirse eritropoetin salınımı sabitleşir ve daha yüksek hematokrit düzeylerinde bir denge kurulur. Buna kompanse eritrositoz ismi verilir. Bazı hastalarda ise böyle bir denge kurulamaz ve eritrosit kitlesi artmaya devam eder. Bunun sonucunda hiperviskozitenin artışı dokulara oksijen salınımını bozar ve dekompanse eritrositoz gelişir (5). Polisitemi, eritrosit, lökosit ve trombosit kitlesinin artışı ile karakterli bir bulgudur ve bu özelliği ile kronik hipoksiye bağlı sadece eritrosit kitle artışı gelişen eritrositozdan farklıdır (6).

B-HİPERVİSKOZİTE VE TEDAVİSİ

Hipoksi sonucu eritrosit kitlesindeki ılımlı artış doku oksijenlenmesini artırır (7). Ancak çok yüksek hematokrit düzeyleri kan viskozitesini yükselterek hayati organlardaki kan akımında azalmaya neden olur. Eritrosit kitlesinin aşırı artışı sonucunda hiperviskozite semptomları gelişir. Hiperviskozite, baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, şuur bulanıklığı, görme bozuklukları (diplopi, görmede bulanıklık), scotoma, tinnitus, el ve ayak parmaklarında uyuşukluk, yorgunluk, sersemlik ve miyalji gibi şikayetlere neden olur (3, 8). Hiperviskozite aynı hastada aynı semptomlarla seyreder. Hiperviskozite semptomları hafif, orta veya ağır şiddette olabilir (3). Kompense eritrositozda hematokrit düzeyi sabittir, demir eksikliği yoktur, hematokrit ve demir arasında denge ku-

Tablo 1. Siyanoz nedenleri

| Azalmış arteriyel oksijen saturasyonu | Periferik siyanoz | Anormal hemoglobin yapısı |
|---|--|---|
| A: Yetersiz alveoler ventilasyon - santral sinir sistemi baskılanması - yetersiz ventilasyon kapasitesi (şişmanlık, pickvician sendromu) - hava yolu tıkanıklıkları - akciğerlerde yapısal değişiklikler (pnömoni, kistik fibrozis, hyalen membran hastalığı, pulmoner ödem, konjestif kalp yetersizliği) - solunum kaslarının güçsüzlüğü B: Desatüre kanın alveoler dokuyu bypas etmesi - kalp içi sağ-sol şantlar - akciğer içi şantlar - pulmoner arteriovenöz fistüller - kronik karaciğer hastalıklarına bağlı gelişmiş akciğer içindeki mikrovasküler fistüller | - Şok - Konjestif kalp yetersizliği - Yenidoğanın akrosiyanozu | - Methemoglobinemi - Karbonmonoksit zehirlenmesi |

bulmuştur. Kompanse eritrositozda, hiperviskozite semptomları yok, hafif veya orta şiddettedir. Dekompanse eritrositozda hematokrit yükselmesi kontrol altına alınamamıştır, demir eksikliği vardır ve bu hastalarda ağır hiperviskozite semptomları görülür (6). Hafif-orta derecedeki hiperviskozite durumunda hastanın sadece bazı aktiviteleri bozulmuştur. Ağır hiperviskozitesi bulunanlarda aktivitelerinin çoğu veya tümü etkilenmiştir (8).

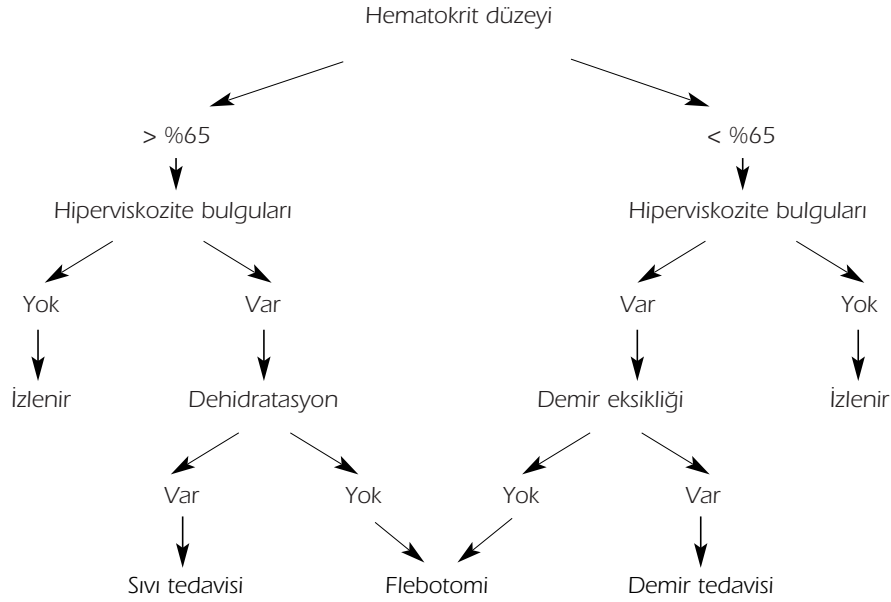
Hiperviskozitenin esas tedavisi zemindeki siyanotik doğumsal kalp hastalığının cerrahi olarak düzeltilmesidir. Cerrahi tedavi uygulanamayan vakalarda hiperviskozitenin tedavisi flebotomidir. Ancak tekrarlanan flebotomiler demir eksikliği anemisine sebep olarak hiperviskozite semptomlarının daha da ağırlaşmasına neden olur. Bu sebeple flebotomi sadece dekompanse eritrositoz vakalarında yapılmalıdır (9). Demir eksikliği varlığında hiperviskozite semptomlarının daha düşük eritrosit değerlerinde ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Normositik eritrositozda, 65 ve onun altındaki hematokrit düzeylerinde hiperviskozite semptomları nadiren gelişebilmesine rağmen, demir eksikliği anemisi bulunması ha-

linde daha düşük hematokrit düzeylerinde de hiperviskozite semptomları görülebilmektedir. Bu durumda tedavi flebotomi değil demir tedavisi olmalıdır (3, 10). Ayrıca, aşırı sıcaklık, ateş, ishal, kusma sonucu ortaya çıkan dehidratasyona bağlı olarak hiperviskozite semptomları gelişebilir. Bu tip hastalar intravenöz (İV) sıvı verilerek tedavi edilmelidir (3). Hiperviskozitesi bulunan hastaların tedavisinde izlenecek yol şematik olarak Şekil-1'de gösterilmiştir (8).

Flebotomi ve flebotominin yapılışı

İngilterede yapılan bir çalışmada siyanotik doğumsal kalp hastalıkları ile ilgilenen kardiologların %97'sinin flebotomi yaptıkları belirlenmiştir. Bu çalışmada, kardiologların %51'inin yüksek hemoglobin, %78'inin yüksek hematokrit ve %83'ünün ise hiperviskozite semptomlarını göz önüne alarak flebotomi yaptıkları saptanmıştır (11). Flebotominin çeşitli yararları vardır. Hastanın kilosu başına 10-20 ml kan alınıp plazma verilerek 1-2 saatte gerçekleştirildiğinde kanama eğilimini ve hiperviskozite bulgularını düzelttiği saptanmıştır (12, 13). Diğer yandan flebotomiden

Şekil 1. Hematokrit düzeyi yüksek olan hastaların tedavisinde izlenecek prensipler



sonra istirahat ve egzersiz sırasındaki kalp debisinde artış meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca total oksijen yakalama oranında artış olduğu da bildirilmektedir. Bu sonuçlar, flebotomiye takiben hastalarda görülen subjektif düzelmelerin gelişen hemodinamik fizyolojik değişikliklere bağlı olduğunu göstermektedir (14). Flebotominin yararları yanında istenmeyen bazı etkileri de vardır. Örneğin flebotomi yapılan Eisenmengerli hastalarda 2 kat daha fazla hemoptizi geliştiği, serebral komplikasyon oluşumunun azalmadığı ve %20' sinde demir eksikliği anemisinin meydana geldiği belirlenmiştir (15). Bu nedenle bir kaide olarak flebotomi yapılan hastalara demir takviyesi yapılmalıdır (3).

Flebotomi siyanotik hastalarda istirahat halinde iken ve çok dikkatli olarak yapılmalıdır (7). Öncesinde veya eşzamanlı sıvı replasmanı eşliğinde uygulanmalıdır. Kan alınırken eşit volümde taze dondurulmuş plazma veya normal salin solüsyonu (eğer kalp yetersizliği varsa dextran) kullanılabilir (3). Sadece kan alınır sıvı verilmezse vasküler kollaps, viskozite artışı, konvülsiyon ve hatta stroke gelişebilir (7). Eisenmenger sendromlu vakalara flebotomi

uygulanırken hastalar çok yakından izlenmelidirler.

Demir eksikliği anemisi ve tedavisi

Demir eksikliği çocukluk çağında beslenme yetersizliğine bağlı görülen en sık bozukluktur. Ayrıca kan kayıpları sonucu da görülebilir. Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliği durumunun en ciddi ve son bulgusudur. Yani, demir eksikliği anemi gelişmeden de görülebilir. Sebebi ne olursa olsun demir eksikliğinin ilk bulgusu depo demirinin tükenmesidir. Bu durum serum ferritin düzeyindeki düşüklük ile belirlenebilir. Bir sonraki aşama ise serum demir seviyesi düşerken serum demir bağlama kapasitesinin yükselmesidir. Sonuçta eritrositler, yetersiz hemoglobin düzeyi ile küçülür (MCV düşer), hipokromi (MCH düşer) gelişir. Eritrositler çeşitli şekiller alır (anizositoz) ve bu durum RDW artışı ile belirlenir. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olanlarda demir eksikliği gelişmesinden kaçınmak gereklidir. Anemi olsun ya da olmasın, demir eksikliği gelişen hastalarda tromboz ve serebral vasküler olay gelişme riski artar (2).

Demir eksikliği anemisi, siyanotik doğumsal kalp hastalarında çok çeşitli nedenlere bağlı

olarak gelişebilir. Örneğin hemoptizi, epistaksis, aşırı menstrüel kanama veya uygunsuz yapılan flebotomiler bu nedenlerin başında gelmektedir (3). Ayrıca siyanotik doğumsal kalp hastalarındaki hemoglobinin kitlesindeki artış, kanama olmasa bile demir gereksinimini artırarak demir eksikliği anemisinin kolayca gelişmesine neden olabilmektedir (7). Yapılan bir çalışmada 33 siyanotik doğumsal kalp hastasının %18.2'sinde demir eksikliği anemisinin geliştiği gösterilmiştir (10). Siyanotik doğumsal kalp hastalarında demirin azalması oksihemoglobin ayrışma eğrisinin daha fazla sağa deviye olmasına yol açar (16). Demir eksikliği anemisinin bu hastalardaki en olumsuz etkisi ise meydana gelen mikrositoza bağlı olarak kan viskozitesinin artmasıdır. Demir eksikliği gelişen hastalarda bu nedenle serebrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır (17).

Demir eksikliği anemisi, demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu, ferritin gibi çeşitli laboratuvar incelemeleri ile gösterilebilir. Ancak bu yöntemlerden daha ucuz, daha az kan isteyen ve kısa sürede sonuç alınabilen basit yöntemler de mevcuttur. Olcay ve arkadaşları (18), siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda hemoglobin, eritrosit değerleri ve ortalama eritrosit hacminin demir eksikliği anemisi tanısında yeterli olduğunu bildirirken, Karagöz ve arkadaşları (19), ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobinin demir eksikliğini göstermede ferritin yerine kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun demir eksikliğini göstermede güvenilir bir parametre olduğu bildirilmiştir (20).

Demir eksikliği tespit edildiğinde hematokritin yükselmesi veya demirin normal değerlere erişmesine kadar oral demir verilmelidir. Oral demiri tolere edemeyen hastalarda intravenöz demir ilaçları kullanılabilir (3).

Hiperviskozitede diğer tedaviler

Antitrombotik ilaçlar tedavide etkili bulunmamıştır (21). Eritropoezi yavaşlatma özelliği

olan hidroksiüre bu hastalarda denenmiş, flebotomi endikasyonu ve demir kaybının azaldığı, demir verilmesi sırasında polistemi nöbetlerinin azaldığı bildirilmiştir. Ancak bazı vakalarda ortaya çıkan trombositopeni nedeniyle ilaç kesilmek veya azaltılmak mecburiyetinde kalınmıştır (22). Yine bu konuda denen diğer bir ilaçta pentoksifilin olmuştur. Bu ilaçla kan viskozitesinde azalma gösterilmiş ancak bazı hastaların tedavisi sırasında ciddi kanamalar ortaya çıkmıştır (23).

C- HEMOLİTİK ANEMİ

Kalp hastalıklarında çeşitli nedenlere bağlı olarak hemolitik anemi geliştiği gösterilmiştir.

Ciddi kapak hastalığı bulunan bir çok hastada klinik bulgu gelişmeden intravasküler hemoliz meydana gelmektedir. Özellikle aortaya olmak üzere, prostetik kapak takıldıktan sonra hemoliz ve buna bağlı anemi geliştiği bildirilmektedir (2, 7). Kompanse hemoliz prostetik kapak takılan hastaların çoğunda gelişmektedir. Prostetik aort kapağı takılan hastaların %5-12'sinde, mitral kapak takılanların %2'sinde ciddi hemolitik anemi meydana gelmektedir (13). Aynı duruma septal defektlerin Dakron yama ile (Waring blender sendromu) veya sütür ile kapatılmasından sonra da rastlanabilmektedir. Vakaların çoğunda hemoliz direkt mekanik bir travma sonucu gelişmektedir. Yamaların epitelizeşyonundaki başarısızlık, prostetik kapaklarda trombüs gelişimi, kapakların perforasyonu veya uygun şekilde yerleştirilmemiş olması, sütür çizgilerindeki yetersizlik mekanik travmanın başlıca nedenleridir. Ancak normal fonksiyon gören prostetik kapaklarda da mekanik travmaya bağlı olarak anemi gelişmektedir. Bu olayın sonunda intravasküler tipte bir hemolitik anemi meydana gelmektedir (2, 7). Ameliyat sonrası gelişen hemolitik aneminin nadir rastlanan diğer bir sebebi ise gecikmiş başlangıçlı hemolitik transfüzyon reaksiyonudur (alloimmun hemolitik anemi) (2).

Periferik yaymada şekli bozulmuş (fragmente) ve polikromatofilik eritrositlerin bulunması, hemoglobinemide ve hemoglobüri, serum laktik asit dehidrojenaz (LDH) yüksekliği,

haptoglobülinde azalma, direkt Coomb's testinin negatif bulunuşu ile tanı konulabilir. Aneminin gelişmesi hemolizin ağırlığına bağlıdır (2, 7).

Hemolizin ağırlık derecesi :

Hafif hemoliz: Hemosiderinüri, azalmış haptoglobülin, şistosit sayısının 10/1000 eritrositten düşük olması, retikülosit sayısının %5' ten ve LDH' ın 500 IU den daha az olması.

Orta ağırlıktaki hemoliz: Hemosiderinüri, azalmış haptoglobülin, şistosit sayısının 10/1000 eritrositten fazla olması, retikülositin %5' ten ve LDH'ın 500 IU'den yüksek olması.

Ağır hemoliz: Orta derecede hemoliz kriterleri ve hemoglobinürinin bulunmasıdır(24). Eğer intravasküler tipte bir hemolitik anemi varsa hemoglobinemide ve sıklıkla hemoglobüri ile birlikte seyreder. Bu tip hastalarda vücut demirinin hemosiderin şeklinde kaybı ile hızlı bir şekilde demir eksikliği anemisi gelişir. Demir eksikliğinin başlaması klinik açıdan önemlidir. Demir eksikliğinde hipokromik mikrositer hücreler daha serttir ve mekanik parçalanmaya daha duyarlıdır. Hemoliz ile plazma haptoglobülin ve hemopexin seviyeleri düşer. Hemolizin derecesine göre anemi gelişir veya gelişmez. Anemiye sebep olan bozukluğun cerrahi olarak düzeltilmesi mümkün olmadığında tedavi olarak hastaya demir ve folat verilmeli ve eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Cerrahi olarak düzeltilemeyen hastalarda propranolol'un dolaşım velositesini ve eritrosit ile damar duvarı arasındaki gerilme kuvvetini azaltarak eritrosit yıkımını hafiflettiği bildirilmektedir. Eritrositlerin yıkımı sonucunda kan potasyum düzeyinin artarak ventriküler aritmilere neden olabileceği unutulmamalıdır (7).

Girişimsel İşlem Sonrası Gelişen Hemolitik Anemiler: Giderek artan bir şekilde duktusun intraluminal yöntemlerle kapatılmasından sonra intravasküler hemoliz geliştiği bildirilmektedir (7). Kullanılan hipertonic kontrast maddeye bağlı olarak anjiyokardiyografik incelemelerden sonra da hemoliz gelişebildiği gösterilmiştir (13).

Enfektif Endokardit: Enfektif endokarditli hastalarda otoimmün hemolitik anemi gelişebilmektedir. Aneminin şiddeti hastalık ilerledikçe artar ve anemi demir tedavisine yanıt vermez (7, 13).

Howell-Jolly cisimcikleri: Siyanotik doğumsal kalp hastalarında dalak kanlanması azalması sonucunda gelişebilen fonksiyonel hipospleniye bağlı olarak periferik kanda Howell-Jolly cisimciklerine rastlanabilmektedir. Aynı bulgu aspleni sendromlarında da görülebilmektedir(7).

2-SİYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARININ LÖKOSİTLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Doğumsal kalp hastalıklarında kullanılan bazı ilaçlar (kaptopril, hidralazin, metildopa, prokainamid, propranolol, kinidin gibi) nötropeniye neden olabilmektedir. Bu ilaçlar, kemik iliğini baskılayarak veya dolaşımdaki lökositleri tahrip (sıklıkla antikör veya toksik mekanizmalarla) ederek nötropeniye sebep olmaktadır (2). Bunun aksine, yenidoğan bebeklere duktusu açık tutmak amacı ile yapılan prostoglandin E1 infüzyonlarının ise lökositöze sebep olabileceği bildirilmektedir (25). Lökositlerde görülen bu sayısal değişikliklere ek olarak lökosit fonksiyonlarında da bazı değişikliklerin meydana geldiği bildirilmektedir. Parikh ve arkadaşları (26) siyanotik ve asiyanotik doğumsal kalp hastalarında lökositlerin bakterisidal ve fagositik fonksiyonlarını azalmış bulmalarına karşın kemotaktik fonksiyonların etkilenmediğini bildirdiler. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı bulunan genç erişkin hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da nötrofillerde aktivasyon artışı tespit edilmiş ancak aktivasyonun sebebi gösterilememiştir (27).

3-SİYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARININ PIHTILAŞMA ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Eritrositöz bulunan siyanotik hastalarda artmış kanama ve trombüs gelişme eğilimi arasında hassas bir denge vardır (28). Bir çalışmada, siyanotik doğumsal kalp hastalıklı ço-

cukların %59 unda çeşitli pıhtılaşma bozukluklarına ait laboratuvar bulgularının bulunduğu gösterilmiştir(29). Bu pıhtılaşma bozukluklarının çoğu kalp ameliyatlarından sonra düzelmektedir. Siyanotik hastalarda görülen bu trombüs ve kanamaya eğilimin nedenleri kesin olarak ortaya konulamamıştır (13). Bu konu ile ilgili olarak yapılan çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır (7, 29-32). Birbiri ile çelişen veriler, siyanotik kalp hastalarında görülen pıhtılaşma bozukluklarının çok sebepli olduğunu düşündürmektedir. Veriler kalp hastalıklarının bazı pıhtılaşma bozuklukları ile birlikte olabileceğini göstermiştir. Mitral valv prolapsusunun faktör VIII bozuklukları ile birlikte olabilmesi buna bir örnektir (7, 13).

Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarının trombositler üzerine etkisi: Doğumsal kalp hastalarında en sık rastlanan pıhtılaşma bozukluğunun sebebi trombositlerle ilgili olanlardır. Siyanotik doğumsal kalp hastalarında trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluklarına rastlanmasına karşın asiyanoitik doğumsal kalp hastalarında daha çok trombosit fonksiyon defektleri görülmektedir (2). Siyanotik doğumsal kalp hastalarındaki trombositopeninin nedeni ise tam olarak anlaşılamamıştır ancak bazı çalışmalarda trombosit ömrünün kıaldığı gösterilmiştir (2, 7). Prostetik kalp kapağı bulunan çocuk ve erişkinlerde trombositlerin yaşam sürelerinin kısalması trombositlerin mekanik hasarına veya yabancı materyale yapışmasına bağlanmıştır (7). Ayrıca kullanılan bazı ilaçlar veya dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesi doğumsal kalp hastalarında trombositopeninin diğer nedenleridir (2).

Siyanotik doğumsal kalp hastalarında çeşitli trombosit fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir. Bu hastalardan alınan trombositlerin, adenosin difosfat (ADP), epinefrin ve kollajene anormal agregasyon cevaplarının olduğu gösterilmiştir (7). Başka çalışmalarda hastaların %50' sinin trombositlerinin cama yapışkanlığında bir azalma olduğu (33), ADP, kollajen veya adrenalin ilavesinde normal kişilerin trombositlerinden daha hızlı bir agregas-

yon cevabı verdikleri saptanmıştır (34). Ayrıca polistemi bulunan hastalarda ADP'ye cevap olarak meydana gelen trombosit agregatlarının asiyanoitik ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha küçük olduğu bildirilmiştir (35). Hastaların %70 kadarında trombosit agregasyonunun ikinci dalgasının geciktiği veya bulunmadığı ve disagregasyon saptandığı ifade edilmektedir. Bunların dışındaki bazı çalışmalarda, trombosit fonksiyon bozukluklarının trombosit serbestleşme mekanizmasındaki defektlere bağlı olduğu ileri sürülmüştür (7). Hematokrit düzeyi %60' ın üstünde bulunan siyanotik doğumsal kalp hastalarında trombosit mikropartiküllerin yapımında belirgin artış olduğu gösterilmiş ve bu hastalarda rastlanan pıhtılaşma bozukluklarında bu artışın rol oynamasının muhtemel olduğu bildirilmiştir (36). Trombositopeni ve çeşitli trombosit fonksiyon bozuklukları kanamaya neden olurken, trombositlerin aktive olmasının trombotik bozuklukların patogeneğinde etkili olabileceği bildirilmektedir (37-39). Trombosit aktivasyonunun nedeni bilinmemekle birlikte hemodinamik bozuklukların bu olayı başlattığı düşünülmektedir (40).

Doğumsal kalp hastalıklarının trombosit dışında sebep olduğu pıhtılaşma bozuklukları:

Artmış kapiller frajilite, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama, anormal pıhtı retraksiyonu, hipofibrinogenemi, faktör V,VII,VIII ve X düzeylerinde azalma, fibrinolizis ve fibrin yıkım ürünlerinde artma gibi pıhtılaşma bozuklukları doğumsal kalp hastalarında bildirilmiştir (3, 7, 13, 32). Siyanotik doğumsal kalp hastalarında görülen kanama eğiliminin önemli nedenlerinden biri karaciğerde sentez edilen faktörlerin azalmasıdır. Karaciğerdeki faktör sentezindeki azalmada, viskozitenin artışı sonucunda mikrosirkülasyonun yavaşlaması ve doku hipoksisinin etkili olduğu ileri sürülmektedir (30). Özellikle hipoplastik sol kalp sendromu veya aort koarktasyonu bulunan yenidoğan bebeklerde hepatik nekroz ve buna bağlı kanama görülebilmektedir. Siyanotik hastalarda rastlanan kanama eğilimi sıklıkla hafif ve yü-

zeyeldir. Kolay gelişen ekimoz, peteşi veya mukoza kanaması bulguları ile seyreder. Bu yüzeysel kanamalar sıklıkla kendini sınırlar (3). Aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve heparin gibi kanamayı artırıcı ilaçlardan ve nazal oksijen uygulamasından kaçınmak genellikle yeterlidir (3, 8). Bazen kanama eğilimi daha şiddetlidir, epistaksis veya hemoptiziye neden olabilir. Bundan daha ciddi olarak yaralanma veya cerrahi girişimlerde (girişim sırasında veya sonrasında) ölümcül kanamalara rastlanabilir (8, 13).

Ağır spontan kanama gelişen hastalarda spesifik hemostatik bozukluğun tedavisi yapılmalıdır (3). Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalarda polisitemi ve hipoksi düzeltilindiğinde çoğunlukla trombosit sayısı ve fonksiyonları normale gelmektedir (2). Flebotomi ile hematokrit düzeyinin %50-60'lara indirilmesi sıklıkla 3 gün içinde trombosit fonksiyonlarının normalleşmesine neden olmaktadır (12, 13). Ancak nadiren durdurulamayan kanamalarda trombosit süspansiyonu transfüzyonlarına gereksinim duyulur (2, 3). Major cerrahi girişim uygulanacak siyanotik hastalara ameliyat sırasında ve sonrası dönemde kanama eğilimini azaltmak için flebotomi yapmak gereklidir (3). Flebotomiye rağmen ameliyat öncesi trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/

mm³) devam ediyor veya kanama zamanı 15 dakikadan uzun ise vücudun metrekaresi başına 6 ünite tam kandan elde edilmiş (veya 1 ünite aferez ile elde edilmiş) yoğun trombosit süspansiyonu verilmeli, bu miktar ameliyattan bittikten sonra tekrarlanmalı ve ameliyat sonrası 2 gün boyunca veya kanama kontrol altına alınıncaya kadar günlük olarak verilmeye devam edilmelidir (13).

Sonuç olarak: Kalp ve dolaşan kan arasında eşsiz bir ilişki vardır. Bunların birinin yapısında veya fonksiyonlarında olabilecek bir bozukluk diğerini de etkiler. Kan viskozitesi, oksijen basıncı, oksijen salınımı, hemostaz ve immünsistem gibi temel fizyolojik fonksiyonlardaki bozukluklar ya kandaki primer hastalıklara veya kalbdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlıdır. Siyanotik doğumsal kalp hastalıklı hastalarda hematolojik yan etkilerin görülme ihtimali yüksektir. Polisitemi, trombositopeni, faktör eksiklikleri, demir eksikliği anemisi ve yaygın damar içi pıhtılaşması gibi birçok bulgu ve belirtiler bildirilmiştir. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan çocuklar hem tromboz hem de kanamaya eğilimlidir. Bu hastalara yönelik olarak pratik tedavi yaklaşımları geliştirilmediği için siyanotik doğumsal kalp hastalıklı çocuklara yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Park MK, Pathophysiology of cyanotic congenital heart defects. In: Park MK; ed. Pediatric cardiology for practitioners. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002: 313-6.
2. Corrigan JJ. Hematologic aspects of cardiology. In: Allen DH, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins USA; 2001: 1446-57.
3. Therrien J, Webb GD. Medical management of cyanotic congenital heart disease In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W B Saunders Company USA; 2001: 1617-19.
4. Gidding SS, Stockman JA . Erythropoietin in cyanotic heart disease. Am Heart J 1988; 116: 128-32.
5. Ryan T, Harrison JK. Congenital heart disease in the adult. In: DuPont HL, Gardner LB, Griffin JW, Harris ED, Hazzard WR, King TE, Loriaux DL, Nabel EG, Todd RF, Traber PG, eds. Kelley's Textbook of Internal Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins USA; 2000: 521-40.
6. Marelli AJ, Moodie DS. Adult congenital heart disease. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins USA; 1998: 769-816.

7. Stockman JA. III, Ezekowitz R AB. Hematologic manifestations of systemic disease. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W. B. Saunders company USA; 1998: 1841-4.
8. Marelli AJ. Congenital heart disease in adults. In: Goldman L, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of Medicine Philadelphia: W.B. Saunders Company USA; 2000: 279-91.
9. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1954-9.
10. Gaiha M, Sethi HP, Sudha R, Arora R, Acharya NR. A clinico-hematological study of iron deficiency anemia and its correlation with hyperviscosity symptoms in cyanotic congenital heart disease. *Indian Heart J* 1993; 45: 53-5.
11. Swan L, Birnie DH, Hillis WS. The haematological management of patients with cyanotic congenital heart disease. A time for consensus ? *Eur Heart J* 1997; 18: 1973-6.
12. Maurer HM, McCue CM, Robertson LW, Haggins JC. Correction of platelet dysfunction and bleeding in cyanotic congenital heart disease by simple red cell volume reduction. *Am J Cardiol* 1975; 35: 831-5.
13. Dreyer ZE, Mahoney DH, McClain KL, Poplack DG. Hematologic issues of importance for the pediatric cardiologist. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Baltimore: Williams &Wilkins USA; 1997: 2733-57.
14. Oldershaw PJ, Sutton MC. Haemodynamic effects of haematocrit reduction in patients with polycythaemia secondary to cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1980; 44: 584-8.
15. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-55.
16. Gidding SS, Stockman JA 3rd. Effect of iron deficiency on tissue oxygen delivery in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 605-7.
17. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adults patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768-72.
18. Olcay L, Özer S, Gürgey A, Saraçlar M, Özme Ş, Bilgiç A, et al. Parameters of iron deficiency in children with cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 150-4.
19. Karagöz L, Ertuğ H, Akçurin G, Kardelen F. Siyanotik konjenital kalp hastalıklarında demir eksikliği. *M. N. Kardiyoloji Dergisi* 2000; 7: 237-40.
20. Drossos C, Thanapoulos B, Papadimitrou T, Milingos M, Papadimitrou A, Kostantelloy E, et al. Incidence of anaemia in congenital heart disease. *Pediatr Med Chir* 1981; 3: 309-12.
21. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease:hematologic management. *Ann Intern Med* 1988; 109: 406-13.
22. Cornu P. Long-term hematological management of cyanotic congenital heart diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 1413-20.
23. Berman W jr, Berman N, Pathak D, Wood SC. Effects of pentoxifylline (Trental) on blood flow, viscosity and oxygen transport in young adults with inoperable cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1994; 15: 66-70.
24. Mahoney DH, McClain KL, Dreyer ZE. Hematologic issues of importance for the pediatric cardiologist. In: Garson A, Bricker TJ, McNamara DG, eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Philadelphia: Lea&Febiger USA; 1990: 2328-49.
25. Arav-Boger R, Baggett HC, Spevak PJ, Willoughby RE. Leukocytosis caused by prostaglandin E1 in neonates. *J Pediatr* 2001; 138: 263-5.
26. Parikh S, Bharucha B, Kamdar S, Kshirsagar N. Polymorphonuclear leukocyte functions in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Indian Pediatr* 1993; 30: 883-90.
27. McLeod KA, Martin P, Williams G, Walker DR. Neutrophil activation and morbidity in young adults with cyanotic congenital heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5:17-22.
28. Bernstein D. Laboratory evaluation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W.B.Saunders Company USA; 2000: 1351-61.
29. Maurer HM, McCue CM, Caul J, Stil WJ. Impairment in platelet aggregation in congenital heart disease. *Blood* 1972; 40: 207-16.
30. Henriksson P, Varendh G, Lundstorm NR. Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1979; 41: 23-7.
31. Walderman JD, Czapek EE, Paul MH, Schwartz AD, Levin DL, Schindler S. Shortened platelet survival in cyanotic heart disease. *J Pediatr* 1975; 87: 77-9.
32. Goel M, Shome DK, Singh ZN, Bhattacharjee J, Khalil A. Haemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Indian Heart J* 2000; 52: 559-63.

33. Bhargava M, Sanyal SK, Thapar MK, Kumar S, Hooja V. Impairment of platelet adhesiveness and platelet factor3 activity in cyanotic congenital heart disease. *Acta Haematol* 1976; 55: 216-23.
34. Goldschmidt B, Sorland SJ. The young platelet population in children with cyanotic congenital heart disease. *Thromb Haemost* 1976; 35: 342- 9.
35. Ware JA, Reaves WH, Horak JK, Solis RT. Defective platelet aggregation in patients undergoing surgical repair of cyanotic congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 289-94.
36. Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, Nagasawa T, Matsui A. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1072-7.
37. Nowak Gottl U, Kreuz WD, Krackhardt B, Freund H, Funk M, Linde R, et al. Physiologic blood coagulation studies in idiopathic arterial thrombosis. *Monatsschr-Kinderheilkd* 1992; 140: 183-7.
38. Kierzkowska B, Stanczyk J, Wiectawska B, Rozalski M, Boncler M, Chrul S, et al. Activation of circulating platelets and platelet response to activating agents in children with cyanotic congenital heart disease:their relevance to palliative systemic-pulmonary shunt. *Int J Cardiol* 2001; 79: 49-59.
39. Olgun N, Uysal KM, İrken G, Ünal N, Ündar B, Akkoç N, et al. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 566-9.
40. Brandt CM, Lanza F, Gachet C, Hemmendinger S, Cazenave JP. Platelet activation revealed by reduced serotonin content in various left ventricular hypertrophic states. *Acta Cardiol* 1992; 47: 271-4.