

İzole Ventrikül Septum Defektinde Doğal Seyir

Prof. Dr. Teoman ONAT ve Uz. Dr. Gülhis BATMAZ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

İzole VSD'de hemodinamik sınıfın yaşa bağlı dağılım ve seyrini ortaya çıkarmak amacıyla Cerrahpaşa Çocuk Kliniği'nde izlenen 355 hastanın 1701 hasta yılında varılan sonuçlar, 288 izlenmeyen hastanın bulguları ile mukayese edilmiştir. Materyelin özelliği, geniş bir spektrum içermesine rağmen, opere edilenlerin % 2.8 ve mortalitenin % 1.7 gibi düşüklüğü yüzünden, tabii seyirdeki kayıpların % 3.1 gibi çok az bir oranla doğal seyrin iyi temsil edilmiş olmasıdır. Yaşa bağlı hemodinamik sınıf dağılımına göre 6 aydan küçüklerdeki çok yüksek pulmoner hipertansiyon (PH) oranı (% 75-80) yaş ilerledikçe % 5'e inmektedir; küçük defektlerin oranı % 5'ten % 67'ye çıkmaktadır; yaşla sol-sağ şantın miktarı azalmakta ve defekti kapananların oranı artmaktadır.

PH'u olanları sol-sağ şantı bol (b) ve az (a) olan, klinik tabloları ve prognozları açısından farklı iki gruba ayırmakta fayda vardır. Her iki grupta da ilk yaşta rastlanan PH'un oranı yaşla giderek azalırken, az şantlı küçük defekte dönüşenlerin veya defekti kapananların oranı artmıştır. Sol-sağ şantı az olan **II a grubunda** PH'un devam etme oranı 5 yıldan fazla izlenenlerde % 0'a düşmüştür. Büyük çoğunluğunda (% 64) ise az miktarda şant devam etmiştir. Kapananların oranı % 33 civarındadır. Buna karşılık **II b grubunda** PH'u devam edenlerin oranı % 9, bol şantı devam edenlerin oranı % 20'dir, % 70 kadarında şant önemli derecede azalmıştır: % 51'inde II b'ler I a'ya dönüşmüş; % 18'inde ise kapanma gözlenmiştir.

Değişik başlangıç yaşındakileri içeren bol şantlı ve pulmoner hipertansiyonsuz (**I b**) sınıftaki 81 vakada, ≤ 2 yaşından itibaren izlenen 63 vakda ve ≤ 1 yaştan itibaren izlenen 48 vakada elde edilen sonuçlara göre: 1) PH daha sonradan hiçbirinde gelişmemiştir; 2) I b'de kalanların oranı izleme süresine bağlı olarak % 12-20 arasındadır, defektin küçülüp şantın önemli derecede azalması % 65, defektin kapanması ise % 20 civarındadır. Az şantlı **I a** grubundakilerin: 1) Çoğunluğunda (% 50-62.5) defekt kapanmıştır; 2) % 30-35'inde defekt küçük olarak devam etmiştir; 3) PH'a dönüşüne hiç rastlanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Ventrikül septum defekti, doğal seyir, pulmoner hipertansiyon, sol-sağ şantı, kapanma

İzole ventrikül septum defektinde (VSD) pulmoner basıncın yüksekliği ve sol-sağ şantın miktarı prognoz açısından önemlidir. Bu iki dinamik parametre sabit olmayıp yaşla ve zamanla çok önemli olarak değişebilmektedir (1-9). Bu yüzden, belirli hemodinamik durumda ameliyatla düzeltme endikasyonu konurken bunun da zamanla değişebileceği gözönünde tutulmalıdır. Bu nedenle VSD'leri hemodinamik sınıflara ayırmanın (2,3,5,6,10,11) yanında, bu sınıfların doğal olarak nasıl seyredeceği bilinmezse, birçok hasta gereksiz yere operatif ve postoperatif kısa ve uzun vadeli rizikolara veya bunların getirdiği dezavantajlara maruz bırakılmış olur (2,8,9,12-16).

İzole VSD'nin doğal seyri hakkında bütün spektrumu içeren ve geniş materyelde güvenilir bilgi gereklidir. Hemodinamik açıdan iyi izlenen hastalar genellikle ameliyat endikasyonu bulunan ağır vakalardır. Bunların doğal seyri hem tüm VSD'lerini temsil etmez, hem de ameliyat olmaları ile doğal seyir ortadan kaldırılmış olur. Asemptomatik hastalar ise operasyon endikasyonu göstermediği için kontrol muayeneleri genellikle hastalar tarafından bırakılır veya operasyon endikasyonu olanların lehine derin tetkiklerden vazgeçilir. Literatürde şimdiye kadar doğal seyir hakkında yapılan birçok çalışmanın yukarıda zikredilen eksiklikleri vardır. Bu yüzden değişik materyele dayanan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmış olması sürpriz bulgu olarak görülmemelidir.

Bu makalede gerek mortalitenin düşüklüğü, gerekse opere olanların oranının çok düşük olması ve tüm bir fakültesinin çocuk kliniğine müracaat edenleri, yenidoğanları, ölenler dahil izole VSD'de geniş spektrumu içermeleri açısından, doğal seyrin iyi müessili olan 355 iyi incelenmiş hastanın 1701 hasta yılında elde edilen bulgu ve sonuçları sunulacaktır.

HASTA MATERYELİ ve METOD

VSD'nin prognozu hakkındaki bu çalışmanın temelini, Cerrahpaşa Çocuk Kliniği'nde 1965-1986 yılları arasında nisbeten uzun süre izlenirken teşhiste şüphesi kalmayan ve olanlarda kalp kateterizasyonu veya ekokardiyografi (Eko-KG) yoluyla bunun izole edildiği 355 izole VSD vakası teşkil etmiştir. VSD ile birlikte bulunan ASD, PDA, aort stenozu veya koarktasyonu ve valvüler pulmoner stenoz (PS) gibi ek anomaliler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Ancak, izleme süresince infundibuler PS'un geliştiği saptanabilen 8 vaka tüm izlenen 355 vakadan ayrı olarak mütalaa edilmişlerdir. Buna karşılık, aynı yıllarda 3 aydan daha az bir süre içerisinde tetkikleri tamamlanmış olan ve teşhis açısından şüpheli bulunmayan fakat daha sonra izlenememiş bulunan 288 vaka yaş gruplarında varılan hemodinamik dağılım açısından bir kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Cerrahpaşa Çocuk Kliniği materyelinin tümünün eksiksiz içerilmesi açısından tüm ölüm vakaları ve otopsi ile çocuk kliniğinden düzeltilmesi için kalp cerrahisine yollanmış bütün vakalar taranmıştır. Bu suretle kalbe bağlı veya başka sebeplerden ölenler ve opere olanlar dahil Cerrahpaşa'ya müracaat etmiş ve tetkikleri yapılmış olan tüm vakalar bir arada mütalaa edilmiş bulunmaktadır.

Hemodinamik sınıflandırma metodu: Bütün parametrelere dayanarak temelde iki önemli konu olan pulmoner basıncın yükseklik derecesi ile sol-sağ şantın miktarına göre bütün VSD'ler her dönem muayeneleri için aşağıdaki hemodinamik sınıflandırmaya tabi tutulmuştur (Tablo 1).

Grup I a ve I b'de pulmoner hipertansiyon yoktur. Ia' daki defekt küçüktür; Qp: Qs <2'dir. Çoğunda 1.5'in altındadır. EKG'de ventrikül hipertrofisi (VH) yoktur; kardiyotorasik oran (CTR) ≤ 0.51'dir, buna karşılık I b'de Qp: Qs >2'dir. Röntgende CTR ≥ 0.52, vasküler imajlar artmıştır, EKG'de sol VH vardır; S3 veya middiastolik üfürüm bulunabilir (Tablo 1). II-III. grupta hafif ile orta derecede pulmoner hipertansiyon vardır. Şantı bol olan grupta (b) EKG'de biventriküler hipertrofi bulunur, akciğer vasküler imajlar artmıştır. II a grubunda klinik sol-sağ şant belirtileri azdır. VSD IV grubunda ise sistemik seviyede pulmoner basınç bulunur. Sol-sağ şant minimaldir, sağ-sol şant ön plandadır, istirahatte siyanoz olabilir. P2 tek ve

şiddetlidir. EKG yalnız sağ VH gösterir. Akciğere, özellikle santral damarlar artmıştır. Bunlara dayanarak bütün kesit muayenelerinde sınıflandırma için 5 kriterden 3 veya daha fazlasının doldurulmuş olması şartı aranmıştır. Tereddüt halinde Eko-KG tekrarlanmıştır.

Vakaların değerlendirilmesi

Mevcut olan 189 Eko-KG'da sol atriyum ve sol ventrikülün yaşa göre nisbi genişliği, defekt çapının vücut alanına ve aort çapına oranı ile LV-RV basınç gradiyentinin küçüklüğü sol-sağ şantın göstergesi olarak kabul edilmiştir. Pulmoner debinin (Qp) sistemik debiye (Qs) olan oranı son 1.5 yılda uygulanan renkli Doppler tekniğiyle ancak 15 vakada veya daha önce kateter uygulanan 45 vakada oksimetri yoluyla saptanmıştır. Anjiyo-KG'da arterlerin genişliği, sıklığı, sol atriyum (LA) ile sol ventrikülün (LV) büyüklüğü şantın ayrı birer göstergesi olarak değerlendirilmiştir (11). Eko-KG'da ayrıca VSD'nin lokalizasyonu perimembranöz, müsküler, subarteryel olmak üzere 3 sınıfta toplanmıştır. Bunlar dışında ventrikül septum anevrizmasının (VSA) bulunup bulunmadığına dikkat edilmiştir.

Pulmoner arter sistolik basıncı (PAP) M-mode Eko-KG'den, pulmoner hipertansiyon (PH) var yok diye değerlendirilmiştir. Doppler tekniği uygulanan 58 vakada ise LV-RV gradiyentinden hesaplanan sağ ventrikül sistolik (RV) basıncına dayandırılmış veya 45'inde kalp kateterizasyonunda ölçülmüştür. Ancak, bu gibi ölçümlerin bulunmadığı dönemlerde EKG'deki sağ ventrikül hipertrofi kriterlerine dayandırılmıştır. Eko-KG ile klinik bulgular arasındaki bağlantılar ayrı bir çalışma konusunu teşkil etmiştir (21).

Klinik dayanaklardan oskültasyon daima tecrübeli uzman ve çoğunlukla aynı kişi tarafından değerlendirilmiştir. VSD I a olduğu bilinen hastalarda suflun devamlı olarak kaybolması defektin kapanması (VSD 0) olarak kabul edilmiştir. Bu durumun Eko-KG ile teyid olunmasına çalışılmıştır. Radyolojik olarak akciğer vasküler imajları ve kardiyotorasik oran (CTR) teleradyografiden şöyle değerlendirilmiştir: Vasküler imajlar sıklıkları ile hilus, orta ve periferdeki kesitlerinin genişliklerine göre normal (N), şüpheli artış (±), 1+ ve 2+ olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Ayrıca sağ aşağı inen pulmoner arter çapının genişliği Onat'ın yaşa bağlı nomogramına göre değerlendirilmiştir (17). Vasküler imajları normal veya ±

Tablo 1. Longitudinal izleme muayenelerinde sınıflandırma metodumuz*

| | Röntgen | | EKG | | Oskültasyon | | Hemodinamik | |
|-----|---------|------------|-----|-----|-------------------------|---------|-------------|---------|
| | CTR | Akc.Vasc. | RVH | LVH | S3 /Middiastolik üfürüm | P2 | P pa | Qp : Qs |
| Ia | < 0.51 | N | - | - | - | Normal | N | < 2.0 |
| Ib | ≥ 0.52 | + | - | + | ± | N /çift | N | >2.0 |
| IIa | + /N | ±N | + | - | - | N /+ | +/++ | <2.0 |
| IIb | + | +/++ | + | + | + | N /+ | +/++ | >2.0 |
| IV | ++ | santral ++ | ++ | - | - /midsistolik | Tek /+ | +++ | R-L |

* 5 kriterden 3 ve daha fazlasının doldurulmuş olması şartı aranmıştır; tereddüt halinde ECHO tekrarlanmıştır.

olanlar: az sol-sağ şanlı (a), 1+ veya 2+ olanlar: bol sol-sağ şanlı (b) grubuna ayrılmışlardır.

Kardiyotorasik oranı (CTR) kalbin transversal kutrunun, toraksın genişliğine bölünmesinden elde edilmiştir. Bu oranın gerek payı gerekse paydası nefes alış pozisyonuna çok bağlıdır. Bu nedenle Onat'ın (18) diafragma pozisyonunu gözönünde tutan metoduna göre standardize edilmiştir. Gene bu oranı etkileyen röntgen tüpünden olan mesafe bebekler dahil olmak üzere 182 cm'den telekardiografi çekilerek standart tutulmuştur. Bu suretle CTR'ı hemodinamik dışında etkileyen önemli faktörlerin rolü bir minimuma indirilmeye çalışılmıştır. Aşağı kadar inen timus gölgesinin kalbi büyütme derecesi hata payı içindedir.

EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi'nin derecesi pulmoner basıncın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (11,19-20). Bunun için EKG'de V3R ve V1 derivasyonlarındaki R amplitüdü, QR süresi, R/S oranı ile, V5-V6 derivasyonlarındaki S amplitüdündeki yaşa bağlı üst sınırlar gözönünde tutulmuştur (11). Sol-sağ şantın bir göstergesi olarak V1'deki S amplitüdü ile, V5'deki R amplitüdü ve bunların toplamı kullanılmıştır. Yaşa bağlı üst normal sınırlar aşanlarda EKG'de sol ventrikül hipertrofisi (LVH) olduğu kabul edilmiştir. Ancak radyolojik sol-sağ şant göstergesi olan akciğer vasküler imajlarında artma ve CTR'de büyüme yoksa, klinik olarak 3. ses duyulmuyorsa, EKG'deki LVH hastanın düşük elektrikli deri direncine bağlı olarak yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. Keza, aynı kişide uzun vadeli takipte göğüs derivasyonlarındaki farklar değerlendirilirken önce standart derivasyonlardaki oynamalara da dikkat edilmiş ve eğer genel voltajda büyük farklar varsa bunlar da gözönünde tutulmuştur.

İzlemenin başlangıç yaşına göre süreleri ve bunların dağılımları Tablo 2'de sunulmuştur. Örneğin median değere göre (50. persentil) izlemenin başlangıç yaşı 0.75 olup bunlar 3.92 yıl süre ile izlenmiştir. ≤ 1 yaştan itibaren izlenenlerin sayısı 210 ve > 1 yaştan sonra izlenenlerin adedi 145'tir. Buna göre toplam 355 vakadaki 1701 hasta yılı olan izleme süresinin ortalaması 4.79, süt çağı içerenerlerde 4.49; 1 yaştan sonrakilerde ise 5.23 yıl tutmuştur.

| Dağılım | İzlemenin başlangıç yaşı | | | İzleme süresi | | |
|-----------|--------------------------|-----------|--------|---------------|-----------|--------|
| | ≤1yaştan | >1 yaştan | Toplam | ≤1yaştan | >1 yaştan | Toplam |
| Persentil | yaş | yaş | yaş | yıl | yıl | yıl |
| 0.10 | 0.08 | 1.33 | 0.17 | 0.53 | 1:00 | 0.67 |
| 0.25 | 0.17 | 1.87 | 0.25 | 1.36 | 2.00 | 1.59 |
| 0.50 | 0.33 | 3.25 | 0.75 | 3.47 | 4.09 | 3.92 |
| 0.75 | 0.58 | 5.75 | 2.50 | 6.75 | 7.21 | 6.96 |
| 0.90 | 0.81 | 9.00 | 6.00 | 9.82 | 10.17 | 10.00 |
| min. | 0.08 | 1.08 | 0.08 | 0.16 | 0.33 | 0.16 |
| \bar{x} | 0.41 | 4.18 | 1.95 | 4.49 | 5.23 | 4.79 |
| ±SD | 0.27 | 2.89 | 2.62 | 3.83 | 4.34 | 4.06 |
| N | 210 | 145 | 355 | 210 | 145 | 355 |

Tablo 2. İzlemenin başlangıç yaşı ve süresinin dağılımı

BULGULAR

Mortalite ve opere edilen vakalar

Takip edilen 355 vakada 1 ve takip edilmeyen 288 vakada 10 olmak üzere toplam 643 izole VSD vakasında ölüm 11 vaka ile % 1.71 oranındadır. Pnömoni 10 vakada ana sebeptir. VSD birinde tek sebep, ikisinde ana sebebi pnömoninin yanında etkenidir. Buna göre izole VSD'den ölüm tabii seyirde % 1.56 birincil ve % 3.12'sinde ikincil faktördür. Süt çağında ölen 9 vakanın 7'sinde ağırlık 5 kg'ın ve yaş 5 ayın altındaydı.

Aynı klinikte 1979-89 yıllarında gözlenen 1823 ölümün % 6'sını izole VSD teşkil etmektedir. Bu toplam yatan 24087 hastanın % 9.35'idir. Süt çağında rastladığımız 342 hastadaki 7 ölüm % 2.05'lik bir mortalite tutmaktadır ve hastaların çoğunda birlikte bulunan pnömoniden aynı klinik ve yaşta ölüm oranı olan % 2.11 değerinden fazla değildir.

İzlediğimiz 355 hastanın 10'u (% 2.8) 0 mortalite ile opere edilmiştir. Bunların preoperatif izleme süresince elde edilen değerleri doğal seyri temsil ettikleri için çalışmaya dahil edilmişlerdir. Opere edilenlerin oranı % 2.8 olduğundan bunların postoperatif dönemdeki tabii seyirde bıraktıkları gedik yarım kabul edilirse, genel materyeldeki operasyona bağlı eksiklik % 1.4 gibi küçük ve önemsenmeyecek bir orandadır. Buna ölüm sebebi yüzünden izlenemeyen % 1.71'lik oran eklenirse vardığımız sonuçlarda doğal seyirde eksik kalan hasta materyeli % 3.1 gibi tıpta istisna sayılacak bir düzeydedir.

Yaşa bağlı hemodinamik sınıf dağılımı

İzlenen 355 hastada VSD gruplarının yaşa bağlı dağılımları Tablo 3'de sunulmuştur. PH'luların oranı 6 aydan küçüklerde % 77 iken yaşla giderek azalmış ve 3. yılda % 26'ya 6 yaştan sonra % 3 civarına inmiştir. Bu dönemde az şanlı küçük defektlerin (I a) oranı % 5'den, % 65-70'e çıkmıştır. Defekti kapananların oranı ise yaşla artmıştır. PH'suz bol sol-sağ şanlı olan I b grubu ilk 2 yılda artıp daha sonra giderek azalmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. VSD gruplarının yaşa bağlı dağılımları (İzlenen 355 hastanın 1448 ve izlenmeyen 288 hastanın kesit muayenesinde)

| İZLENEN GRUP | Y A Ş | | | | | | | | | |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|
| | <0.5 | 0.5-<1 | 1-<2 | 2-<3 | 3-<6 | 6-<9 | 9-<12 | 12-<16 | 16-<29 | Toplam |
| IV | % 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 1.36 | 0.84 | 3.45 | 0.00 | 0.48 |
| II-III | % 77.13 | 63.33 | 48.10 | 25.93 | 11.35 | 3.62 | 3.36 | 5.17 | 0.00 | 29.63 |
| I b | % 17.55 | 28.33 | 34.60 | 33.33 | 25.46 | 23.08 | 13.45 | 0.00 | 5.88 | 24.45 |
| I a | % 5.32 | 7.50 | 13.50 | 35.80 | 55.83 | 65.61 | 71.43 | 65.52 | 64.71 | 39.36 |
| O | % 0.00 | 0.83 | 3.80 | 4.94 | 7.06 | 6.33 | 10.92 | 25.86 | 29.41 | 6.08 |
| N | 188 | 120 | 237 | 162 | 326 | 221 | 119 | 58 | 17 | 1448 |
| İZLENMEYEN GRUP | | | | | | | | | | |
| II-III | % 79.05 | 59.26 | 45.00 | 20.00 | 14.89 | 12.50 | 15.38 | 0.00 | - | 46.53 |
| I b | % 17.14 | 29.63 | 32.50 | 40.00 | 23.40 | 28.13 | 7.69 | 25.00 | - | 23.96 |
| I a | % 3.81 | 11.11 | 22.50 | 40.00 | 61.70 | 59.38 | 76.92 | 75.00 | - | 29.51 |
| N | 105 | 27 | 40 | 20 | 47 | 32 | 13 | 4 | - | 288 |
| TÜMÜNDE GRUP | | | | | | | | | | |
| IV | % 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.27 | 1.19 | 0.76 | 3.23 | 0.00 | 0.40 |
| II-III | % 77.81 | 62.59 | 47.65 | 25.27 | 11.80 | 4.74 | 4.55 | 4.84 | 0.00 | 32.43 |
| I b | % 17.41 | 28.57 | 34.30 | 34.07 | 25.20 | 23.72 | 12.88 | 1.61 | 5.88 | 24.37 |
| I a | % 4.78 | 8.16 | 14.80 | 36.26 | 56.57 | 64.82 | 71.97 | 66.23 | 64.71 | 37.73 |
| O | % 0.00 | 0.68 | 3.25 | 4.40 | 6.17 | 5.53 | 9.85 | 24.19 | 29.41 | 5.07 |
| N | 293 | 147 | 277 | 182 | 373 | 253 | 132 | 62 | 17 | 1736 |

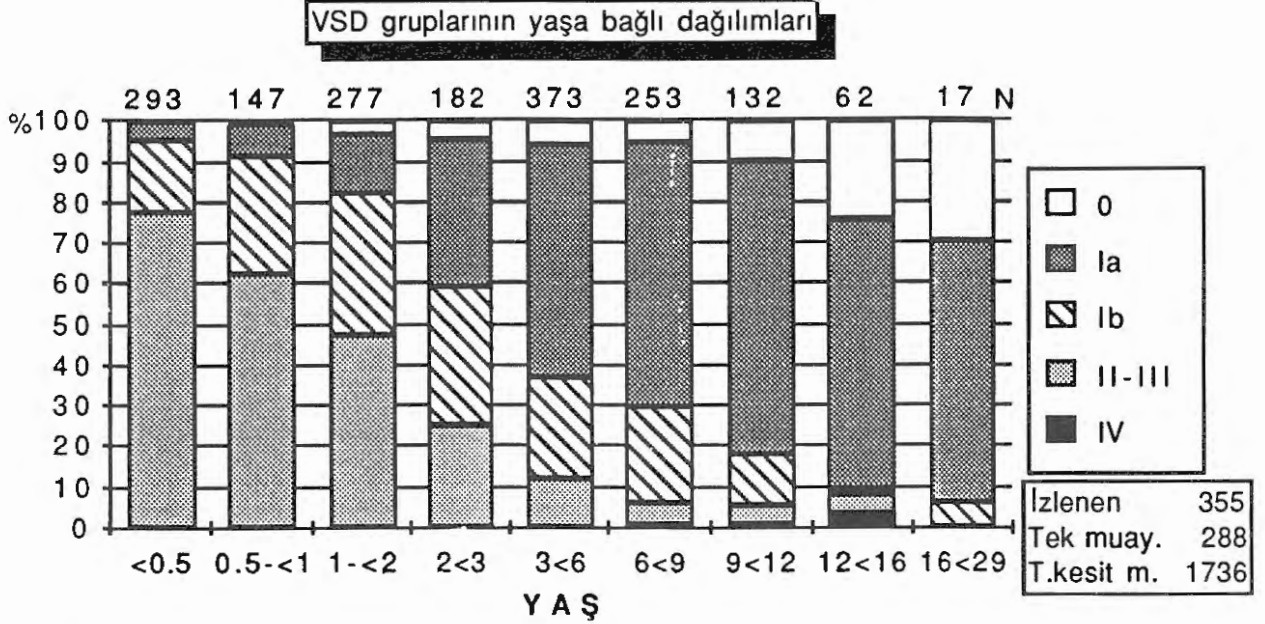
İzlenmeyen 288 hastada VSD gruplarının yaşa bağlı dağılımları izlenenlerinkinden anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 3). Bu grupta da 6 aydan küçüklerde % 79 oranında olan PH, 3. yaşta % 20'ye ve daha sonra 12 yaşına kadar % 15 civarına düşmektedir. Buna karşılık yaş ilerledikçe az şanlı küçük defektlerin (I a) oranı giderek artmaktadır. Bol sol sağ şanlıların (I b) oranı 9 yaşından sonra azalmaktadır. İzlenmeyen bu hastalarda defekti kapananın olmaması beklenen bir sonuçtur.

Tüm izlenen ve izlenmeyenlerde yaşa bağlı dağılımlarda anlamlı farkın bulunmayışı izlenenlerde özel bir seçime tâbi vaka kaybı olmadığına işaret etmektedir. Diğer taraftan farkın bulunmaması her iki grubun bir araya getirilerek bir sonuca varılmasında sakınca olmadığını belirtmektedir. Nitekim, birleşimden elde edilen bulgular Tablo 3 ve Şekil 1'de sunulmuştur. Buna göre, PH oranının 6 aydan küçüklerde % 78'den giderek azalarak % 5'e indiği saptanmıştır. Küçük defektlerin (I a) oranı ise % 5'den 12-16 yaşında % 67'ye çıkmaktadır. PH'suz bol sol sağ şanlı defektlerin (I b) oranı 9 yaşından sonra azalmaktadır. Kapananların oranı da yaş ilerledikçe artmaktadır. İzlenmeyenlerin birleştirilmesi yüzünden defekti kapananların oranı düşmektedir. Bu

hususla izlenenlerdeki ayrıntılı sonuçlar ayrı bir makalenin konusunu teşkil edecektir.

Hemodinamik sınıflardaki yaş ve izleme sürelerine ait dağılımlar: Aynı sınıftakilerde izleme süresinde nasıl ve ne oranda değişim olduğunu bunların grup halinde değerlendirilmesi gösterecektir. Başlangıçtaki hemodinamik sınıflara göre izlemenin başlangıç yaşı ile sürelerinin dağılımları Tablo 4'de sunulmuştur. Değişik gruplardaki izleme sürelerinin dağılımlarının ortalamaları 4-5 yıl arasında oynamakta olup aradaki farklar anlamlı değildir ($p > 0.10-0.80$).

Başlangıç yaşlarının ortalamaları ve median değerlerine göre bunun sınıf ağırlık derecesiyle ters orantılı gittiği görülmektedir. Şöyle ki, II b ve II a grubunda müracaat daha erkendir (median 0.33 ve 0.50; ortalama 0.73 ve 0.93 yaşlarında). Buna karşılık I a grubunda başlangıç yaşı median 4.00, ortalama 4.52'dir. Buna göre II a ve II b grupları hariç, diğer grupların başlangıç yaşları anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.001$). Bunun böyle olması, ağır vakaların daha erken, hafiflerin ise daha geç müracaat etmesi yoluyla izah edilebilir. Ayrıca müracaat esnasında yaş daha büyük olanların daha önce diğer sınıflardan bu



Şekil 1.

Tablo 4. VSD sınıfına göre izlemenin başlangıç yaşı ve izleme süresinin dağılımı

* VSD IV olarak başlayıp devam eden (N.C.) tek vaka dahil değildir.

ilk muayenede saptanan sınıfa geçmiş olduklarına işaret etmektedir. Bu yüzden bunları değerlendirirken 1-2 yaşından küçük olanları daha büyüklerden ayrı olarak mütalâa etmekte fayda vardır.

Aynı hemodinamik sınıfta ≤ 2 yaştan itibaren izlenenlerde doğal seyir

İki yaşından küçüklerden itibaren izlenen 169 PH'lu vakadaki değişik izleme sürelerinde ve toplamında vardıkları son hemodinamik sınıfın dağılımı Tablo 5 ile Şekil 2'de sunulmuştur. Buna göre tüm materiyelin % 32'sinde PH devam etmekte, % 68'inde PH

gerileyip değişik sınıflara dönüşmektedir. İzleme süresi arttıkça PH'u devam edenlerin oranı % 6'ya kadar düşmekte, % 57'si I a'ya dönüşürken, % 25'i kapanmaktadır (Tablo 5).

VSD II b grubunda olup ≤ 2 yaştan itibaren izlenen 98 vakada başlangıca göre değişik izleme sürelerinde varılan hemodinamik sınıflar Tablo 5'de sunulmuştur. İzleme süresi arttıkça PH'lu olanların oranı 5 yıldan fazla izlenenlerde % 9'a inerken, kapananların oranı % 18'e ve küçük defekte dönenlerin oranı % 52'ye çıkmaktadır.

Tablo 5. 2 yaşından küçüklerde değişik izleme sürelerinde varılan VSD sınıf dağılımı

Önce II-III:

| Sonra | > 1 yıl | > 2 yıl | > 3yıl | > 4 yıl | > 5 yıl |
|----------|---------|---------|--------|---------|---------|
| II-III % | 21.17 | 12.73 | 8.89 | 8.00 | 6.15 |
| I b % | 19.71 | 18.18 | 17.78 | 14.67 | 12.31 |
| I a % | 40.88 | 49.09 | 50.00 | 54.67 | 56.92 |
| O % | 18.25 | 20.00 | 23.33 | 22.67 | 24.62 |
| N | 137 | 110 | 90 | 75 | 65 |

Önce II b:

| Sonra | > 1 yıl | > 2 yıl | > 3yıl | > 4 yıl | > 5 yıl |
|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| II % | 25.97 | 14.24 | 11.11 | 10.26 | 9.09 |
| I b % | 29.87 | 28.07 | 24.44 | 20.51 | 21.21 |
| I a % | 36.36 | 47.37 | 51.11 | 53.85 | 51.52 |
| O % | 7.79 | 10.52 | 13.33 | 15.38 | 18.18 |
| N | 77 | 57 | 45 | 39 | 33 |

Önce II a:

| Sonra | > 1 yıl | > 2 yıl | > 3yıl | > 4 yıl | > 5 yıl |
|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| II % | 11.67 | 9.62 | 4.65 | 2.94 | 0.00 |
| I b % | 6.67 | 5.77 | 6.98 | 2.94 | 3.23 |
| I a % | 50.00 | 53.85 | 53.49 | 61.76 | 64.52 |
| O % | 31.67 | 30.77 | 34.88 | 32.35 | 32.26 |
| N | 60 | 52 | 43 | 34 | 31 |

Önce I b:

| Sonra | > 1 yıl | > 2 yıl | > 3yıl | > 4 yıl | > 5 yıl |
|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| I b % | 33.33 | 26.67 | 23.08 | 20.59 | 21.74 |
| I a % | 48.15 | 51.11 | 58.98 | 58.82 | 65.22 |
| O % | 18.52 | 22.22 | 17.95 | 20.59 | 13.04 |
| N | 54 | 45 | 39 | 34 | 23 |

Önce Ia:

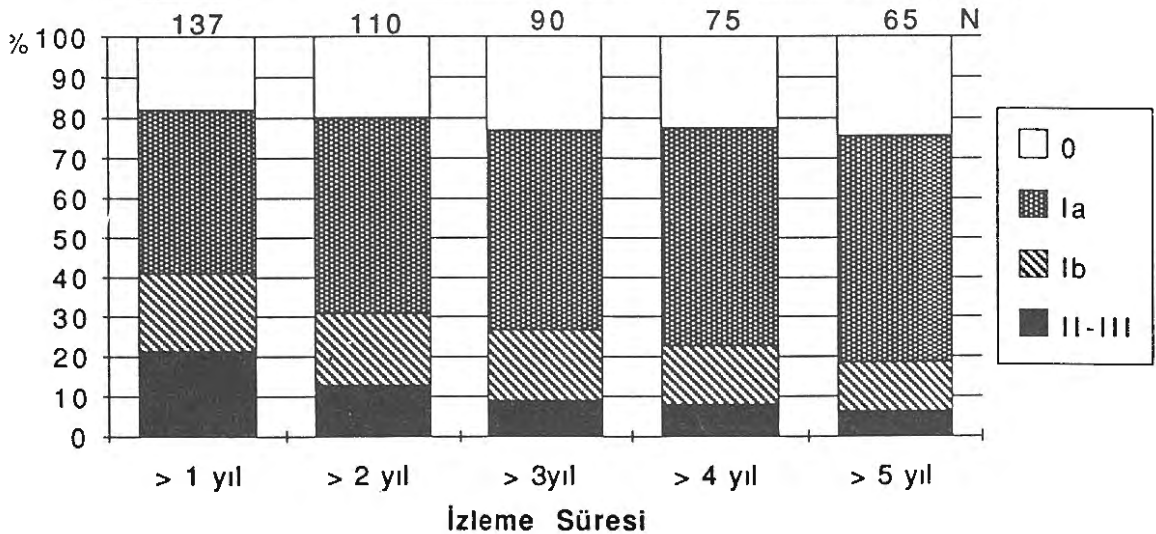
| Sonra | > 1 yıl | > 2 yıl | > 3yıl | > 4 yıl | > 5 yıl |
|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| I b % | 4.55 | 5.56 | 7.69 | 9.09 | 10.00 |
| I a % | 50.00 | 50.00 | 46.15 | 36.36 | 40.00 |
| O % | 45.45 | 44.44 | 46.15 | 54.55 | 50.00 |
| N | 22 | 18 | 13 | 11 | 10 |

VSD II a grubunda olup ≤ 2 yaştan itibaren izlenen 71 vakada varılan hemodinamik sınıf dağılımı Tablo 3 ve Şekil 2'de sunulmuştur. İzleme süresi arttıkça PH'u devam edenlerin oranı % 0'a kadar inmektedir. Diğer taraftan, I a'ya dönüşenlerin oranı 5 yıldan fazla izlenenlerde % 65 ve kapananların oranı % 32'dir.

VSD I b grubunda olup ≤ 2 yaştan itibaren izlenen 63 vakanın izleme süresine göre vardıkları sınıfların dağılımı Tablo 5'de sunulmuştur. Buna göre I b'de kalanların oranı izleme süresi arttıkça % 21'e düşmekte, % 60 kadarı küçük defekte dönüşmekte ve % 20 kadarı kapanmaktadır. Başlangıçta bulunmayan PH sonradan hiçbirinde gelişmemiştir (Tablo 5).

VSD I a grubunda olup ≤ 2 yaştan itibaren izlenen 24 hastada artan izleme sürelerine göre varılan son durum Tablo 5'de sunulmuştur. Buna göre defekt, hastaların % 50-55'inde kapanmış, geri kalanlar bir istisna ile aynı sınıfta devam etmişlerdir. PH hiçbirinde gelişmemiştir. Ayrıca ≤ 1 yaştan itibaren izlenen 14 vakada 1-4 yıllık izleme süresi içinde bunların % 62-64'ünde defekt kendiliğinden kapanmıştır, % 25-33'ünde defekt küçük olarak kalmış, PH gelişen vaka olmamıştır.

VSD II-III grubunda değişik sürelerde varılan sınıfların dağılımı (≤ 2 yaştan itibaren izlenenlerde)



Şekil 2.

TARTIŞMA

Hasta materyeline ait özelliklerin sonuçlara etkisi

Amacının izole ventrikül septum defektinde (VSD) doğal seyri öğrenmek olduğu bir çalışmada ilk akla gelen hasta materyelinin izole VSD'nin tüm spektrumunu ve yaşlarını ne derecede iyi temsil ettiği. Burada, özellikle süt çağını içerip uzun yıllarda bunların nasıl seyrettikleri konusu önemlidir. Bu açıdan izlenen hasta materyelinin çoğunluğu, 1 yaşından küçük ve tüm Cerrahpaşa Çocuk Kliniği'nde rastlanan hafif ve ağır bütün spektrumu dengeli olarak içeren vakalardan oluşmaktadır. Çocuk Kardiyoloji Bölümü dışında yatan veya başka sebeple ölen bütün hastaları da kapsamakta ve bütün bir merkezi eksiksiz temsil etmektedir. Ayrıca izlemenin kesintiye uğrama sebebi sayılacak ölüm vakaları ile ameliyat olanların toplamı % 3.1'i geçmemektedir. İzlenenlerde yaş gruplarında bildirilen hemodinamik sınıfların dağılımları 12 yaşına kadar 120'nin üstünde, 16 yaşına kadar 56 vakaya dayanmaktadır. Ancak, 16-29 yaşları arasına girebilmiş vaka sayısı 17 ile şimdilik azdır.

Yukarda zikredilen ve izlenenlerden elde edilen sonuçlar, teşhisi kesin olup izlenemeyen 288 vaka ile kontrol edilmiş ve bunların, yaşa bağlı hemodinamik sınıf dağılımları itibarıyla izlenenlerden farklı olmadığı saptanmıştır. Bu, vaka adedini artırıcı bir nitelik getirmektedir. Diğer taraftan, izlemde kalanların yaş gruplarındaki hemodinamik sınıf dağılımlarının, izlenemeyen vakalarınkine benzerliği, takipten çıkanların selektif bir metoda tabi olmadan rastgele kaybolduklarına işaret etmektedir.

Hemodinamik sınıflandırma dayanakları

İzleme süresince aynı kişilerin her kesit muayenesinde direkt hemodinamik ölçümlerinin yapılmış olma imkânı yoktur. Buna ne hemodinamik laboratuvarlarının zamanı, ne de hastalar müsaade verir. Aslında şimdiye kadar edinilen tecrübeler ve klinik bulgularla hemodinamik bulgular arasındaki korelasyon araştırmalarına ait sonuçlar, gerek pulmoner hipertansiyon (PH) gerekse sol-sağ şantın miktarı açısından klinik göstergelerin hayli güvenilir olduğunu geniş materyelde göstermişlerdir (11.20.21).

Değişik izleme dönemlerinde Eko-KG ve kalp kate-terizasyonuna dayanmayan kesit muayenelerinde telekardiyografideki pulmoner vasküler imajlar, sağ alt pulmoner arter, CTR ve EKG'de V1S ile V5R gibi Tablo 1'de sunulan klinik göstergelerin teker teker güvenilirlik ve hassasiyetini artıran standardizasyona gidilmiştir. Ayrıca hepsi bir arada değerlendirilerek sınıf tayini yapılmıştır. Bu suretle değişik boyutlar içerildiğinde, örneğin her üç yöntemde rastlanabilecek 0.10'luk hata payı birlikte aynı yöne işaret ediyorsa hata oranı 0.001 gibi çok küçük bir miktara ulaşır ve o zaman tek bir Eko-KG bulgusu veya kateter bulgusundan daha güvenilir olur (11.20). Nitekim Qp: Qs açısından birçok kliniğin materyelini biraraya getirip multifaktöryel regresyon analizi yapan Weidman et al. (20) 679 vakaya dayanan materyellerinde, hemodinamik metod ile klinik parametreler arasında korelasyon kat sayısını çok yüksek düzeyde bulmuşlardır ($r=0.84$). Dolayısıyla rutin klinik muayenelerde vardığımız sol-sağ şant ve pulmoner hipertansiyonun kritik dereceleri açısından hata payı mahzurlu addedilecek bir miktarda değildir (11.19.21).

Klinik metodumuza göre EKG'deki sağ VH, yanlış pozitifliği ve yanlış negatifliği çok düşük olması nedeni ile (11.19.20) pulmoner basıncın ağırlıklı bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Oysa dinamik olan pulmoner basıncın düşmesine göre daha statik olan hipertrofinin EKG'de gerileyip normale dönüşünün gözlenebilmesi için 9-12 aylık bir periyoda ihtiyaç vardır. Zira hipertrofinin geri gitmesi için, pulmoner stenoz ameliyatlarından ve fizyolojik hipertrofinin geri gitmesinden edindiğimiz tecrübelerimize göre, basınç yükünün ortadan kalkmasından sonra, 1 yıl kadar bir süre geçmesi gerekir. Bu nedenle pulmoner basıncın normale döndüğü zamanın, klinik materyelde EKG'de tesbit ettiklerimizdeki gerçek değerlerden 1 yıl önce olduğu beklenbilir. Örneğin VSD II'nin VSD I'e dönüştüğünü saptadığımız yaşlarda yanılma payı muhtemelen 1 yıl daha önce olabilir, ama daha sonraki yaşlarda verdiğimiz oranlar gerçeği aksettirmektedir.

Mortalite

İzole VSD'de ölüm nadir sayılır. Nitekim 355 izlenen ve 288 izlenmeyen toplam 643 izole VSD vakasında 11 kişi (% 1.71) kaybedilmiştir. Bunlarda

sebepe büyük çoğunluğunda süt çocukluğu çağında rastlanan pnömoniydi. Buna rağmen, sütçaağını içerenlerdeki % 2.05'lik olan bu oran, aynı hastanede aynı yaşta pnömoniden ölüme ait % 2.11'lik orandan daha fazla değildi. Literatür verilerinde sütçaağında ölüm oranı % 2 ile 27 arasında oynamaktadır (9.16.22-25). Fakat bunlarda aynı yaşta ve dönemde operatif mortalite daha yüksek olmuştur (6); I b grubunda % 17'ye karşı % 23; II b grubunda % 20'ye karşı % 43. Değişik yayınlarda süt çaağındaki cerrahi mortalite % 7-46 arasında bildirilmiştir (2.6.13.16.25-27). İlk yılda kalp yetersizliği gösterenlerde doğal seyirde ölüm oranının, % 0-4 ile hayli düşük olması (28.29) bizim bulgularımızı teyid etmektedir. İki yaşından sonra ölüm oranı önemli derecede azalmaktadır ve çalışmamızda VSD dışında rabdomyosarkoma bağı bir vaka (% 0.28) ve ileri pulmoner vasküler hastalığa bağı bir diğeri (% 0.28) ile çok nadirdir denebilir.

Nitekim, literatürde verilen ölüm oranı oyan ve okul çaağında çok düşüktür ve daha sonra tek önemli ölüm sebebi, pulmoner vasküler hastalık sonucu sağ kalp yetersizliğine bağı olmaktadır (4.8.30-32). Erişkin yaşta mortalitenin en önemli sebebi pulmoner vasküler hastalıktır (30,32).

İzlediklerimizde rastlamadığımız ve literatürden bilinen diğeri bir sebep enfeksiyöz endokardittir (2.30.33). Bunlarda eskiden ölüm % 5-9 (2.30,33) ve morbidite sıklığı ortalama % 0 2 civarındadır (33). Ancak son yıllarda enfeksiyöz endokardit görülme sıklığı azalmış ve buna bağı mortalite de 0'a inmiştir (8.12.15). Bizim klinikteki tecrübelerimize göre çocukluk çaağındaki genelde enfeksiyöz endokarditin en sık sebebi diş caries ve abseleridir. Buna 1701 hasta yılda rastlamamızın sebebi ailelere devamlı yaptığımız diş hijyeni ve enfeksiyonlarda yoğun ve uzun süreli antibiotik kullanılması ile ilgili uyarılar olsa gerekir. Ameliyatla defekti kapananlarda enfeksiyöz endokardit oranı daha az değildir (14.25.33-35).

Hemodinamik durum, bulgularımıza göre sabit kalmayıp yaşla değişmektedir ve özet olarak ilk 2 yıldaki bol sağ-sol şanlılar ile PH'luların oranı daha sonraki yıllarda giderek azalmaktadır. Bu yüzden, hemodinamik sınıfların dağılımını hastaların muayeneye başladığı yaş ile bunların izlenme süresi etkilemektedir.

Sol-sağ şantın seyri

Sol-sağ şantın miktarı pulmoner vasküler direnç ile ters orantılı ve defektin mutlak ve nisbi çapı ile doğru orantılı gider. VSD'de her iki parametre de sabit değildir ve yaşla değişir. Hasta materyelimizde az şanlı ve PH'suz olan I a grubundakilerin oranının, sütçaağındaki % 5'den 12 yaşından itibaren % 65-70'e çıkması, kapananların oranının ise % 25'i geçmesi, CTR'ın giderek küçülmesi, ayrıca ilk yaştaki pnömoni ve kalp yetersizliği sorunlarının da kalması, şantın yaş ilerledikçe azaldığının delilleridir.

Yenidoğandaki yüksek pulmoner vasküler direnç düştükten sonra şantın giderek azalması, defektin küçülmesine veya çocuğun hızlı büyümesi sonucunda sabit kalan defektte şant miktarının vücut alanına göre nisbeten azalmasına bağı olabilir. Bu konuda renkli flow-Doppler muayenesi ile en geniş olduğu kesitten ölçülmüş olan defekt çapının yaşla ilişkisi tarafımızdan sabit bulunmuştur (36). Yaşla vücut alanı ve kalp debisi önemli derecede arttığından, vücut alanının m²'sine düşen defekt çapı yaşla anlamlı olarak azalmıştır (36). Defekt çapı küçülme dahi -ki gösterebildiğimiz gibi, bir kısmında küçülme veya kapanmaktadır- yaş ve vücut alanı artıkça nisbeten küçülmesi, şantın nisbeten azalmasına yol açmaktadır. Yaşla sol-sağ şant göstergelerinden olan 3. ses, kardiomegali, radyolojik vasküler imajların artışı ve EKG'de sol VH belirtilerinin gerilemesi gibi değişiklikler, şantın nisbeten azaldığını klinik olarak doğrulayan bulgulardır.

Pulmoner hipertansiyonun seyri

Hayatın ilk aylarındaki fizyolojik pulmoner hipertansiyon 1-4 ay sürer. Fetal hayattan sonra doğumla gelişen değişikliklere pulmoner matürasyon, yani vasküler olgunlaşma süreci denir. İzole VSD'de pulmoner matürasyon gecikmektedir (13.37-40). Nitekim bulgularımızda PH'un göstergesi olarak sağ VH alındığında bu 2-3 yıl sürmektedir. Bunun 6-12 ayı, sağ VH'nin basınç düştükten sonra devam etmesi olarak kabul edilse, gene de VSD'de fizyolojik PH'un (vasküler hastalık olmadan) gerilemesinin 1.5 yıl kadar sürdüğü kabul edilebilir. Vakalarımızda PH oranının 3 yaşından önce hızlı, sonra çok daha yavaş olarak geri gitmesi bu nedenle olsa gerekir.

Pratik olarak önemli nokta süt çağında rastlanan PH'un, bulgularımıza göre % 70 oranından % 5 civarına düşeceğinin bilinmesidir. Nitekim bu sonuçlar aynı konulardaki yayınlarda da teyid olmaktadır (22,41-43). Diğer önemli bir husus ise 2-3 yaşından sonraki PH'un daha kalıcı olabileceği ve ona göre karar açısından bu yaşın beklenmesinin gerekli olduğudur. Aksi takdirde, pulmoner vasküler hastalıktan korunmak amacıyla gederek daha küçük yaşta operasyon kararına gidilmesiyle kendiliğinden geri gidecek PH'lu birçok hasta lüzumsuz yere ameliyat edilmiş olur. Nitekim, pulmoner vasküler hastalığın önlenmesi amacıyla ameliyat yaşının 2-5'ten < 1 yaşına indirildiğinde, postoperatif olarak anlamlı bir düzeyde PH'un geri gitmesi sonuçları (26) doğrudan bu fizyolojik olaya bağlı olsa gerektir. Ameliyat sonuçlarının yaşla ilişkilerini inceleyen Friedli et al.'ın (44) rakamları ve yorumları da bu yöndedir. PH'un değişik hasta materyellerinde değişik oranda bulunması çalışmalarda bir taraftan izlemenin başlangıç yaşı ile sürelerinin eş olmamaları, diğer taraftan hastalığın spektrumunun, özellikle operasyon endikasyonları olanları içermesinden kaynaklanır. Nitekim, süt çağında seri kateterizasyon yapılanlarda PH'u devam edenlerin oranı % 2.5-32 gibi çok oynamaktadır (4,25,42). Değişik yaş gruplarını içermekle beraber yine seri kateter metodu ile incelenmiş hasta gruplarında, keza PH'lu kalmaların oranı % 0-43 olup ortalamaları % 10 civarındadır (1,5,15,43,45). Oysa süt çağından itibaren izlenen ve değişik hemodinamik sınıflardaki hastaları dengeli bir oranda içeren çalışmalarda PH % 0-16 oranındadır (2,7,9,46,47); değişik yaştaki hastaları kapsayan çalışmalarda ise PH % 0-8 oranlarında (2,6,7,9,10,23,41) kalmaktadır.

İzah edilmesi güç olan nokta pulmoner vasküler hastalığın öngörülebilmesi hususudur. Burada iki hipotetik etken vardır:

- 1) Pulmoner preasiner endotellerdeki fizyolojik değişim (37,38) olmadan fetal durumun devam etmesi.
- 2) Büyük defektlerde daha sıklıkla bulunan hafif - orta derecedeki PH'un zamanla damarları yıpratarak vasküler hastalığın ilerlemesi.

Az şanlı ve nisbeten küçük defektli grubumuzda süt çağından itibaren izleyebildiklerimizde 5 yaşından sonra PH'u olana hiç rastlamadık. Ayrıca pul-

moner basınçla defekt çapı arasındaki korelasyon katsayısı, 58 vakayı içeren başka bir çalışmamızda 0.67 ile hayli yüksekti (48). Ayrıca literatürde Eisenmenger sendromu gösterenlerde defekt daima büyük bulunmuştur (2,9,40,47). Bu bakımdan büyük defektlerde yüksek sistolik sol ventrikül basıncının direkt olarak pulmoner artere yansması sonucu bunlarda PH'un devam etmesi hipotezi öne sürülmüştür (2,4). Fakat süt çağında PH'un çoğunlukla geri gitmesi, sol ventriküldeki yüksek basıncın intikalinin azaldığı ve nonrestriktif bir defekt olma özelliğini yitirdiğini gösterir. Bu da ilk 2 yılda hızlı büyüme esnasında ventrikül volümü hızla artarken defektin sabit kalması veya biraz küçülmesi sonucu iki ventrikül arasında restriktif bir rol almasından ileri gelebilir. Böylece sol ventrikül basıncının intikali azalır. Ayrıca, şantın nisbeten azalması, pulmoner hipertansiyonun hiperkinetik komponentini azaltır.

Pulmoner vasküler hastalığa bağlı Eisenmenger gibi damar değişiklikleri çok uzun süre alabilir ve bu hayatın ilk iki dekadında ve çocukları içeren çalışmalarda ortaya çıkmayabilir. Eğer bu doğru olsa idi, o zaman hafif ile orta derecede bir PH'un buna zemin hazırlaması gerekirdi. Zira PH'u olma-yan gruba (I b-I a) dönüşenlerde daha sonradan PH olduğuna hiç rastlamadık. Ayrıca PH olanlarda bunun ilk iki yıl haricinde çocukluk çağında Eisenmenger'e dönüştüğünü de gözlemlemedik. Keza, literatürde de başlangıçta PH'u olmayan hastalarda daha sonradan PH gelişme oranı % 0-9 arasında verilmiştir (2,6,15,41,43). Ancak aynı hastaların izlenmesine dayanmayan fakat geniş materyel üstünde yapılan çalışmalar PH'un hayatın 3.-5. dekadında daha sık olduğunu göstermiştir (2,5-10,32,42,45).

Eisenmenger tablosunun gelişmesi için muhtemelen yukarıda ileri sürülen her iki hipotez de geçerlidir. Eisenmenger'in sebebi bir kısmında doğumun ilk haftasından başlamaktadır. Ancak büyük defektleri içeren diğerlerinde, PH'u 2-3 yaşından sonra devam edenlerin bir kısmında vasküler hastalık çok yavaş olarak ilerlemektedir (13). O yüzden çocukluk çağında Eisenmenger oranı çok düşüktür. Buna karşılık, erişkinde rastlanan Eisenmenger sendromlarının oranından büyük bir indirim yapmak icab eder, zira defekti kapananlar ile opere edilenler gibi geniş bir materyel erişkin çağının istatistiklerine dahil değildirler.

KAYNAKLAR

1. Adams P, Anderson RC, Allen P, et al: Physiologic changes with age in ventricular septal defect. *Circulation* 18:857, 1957
2. Bloomfield DK: The natural history of ventricular septal defect in patients surviving infancy. *Circulation* 29:914, 1964
3. Collins G, Calder L, Rose V, et al: Ventricular septal defect: Clinical and hemodynamic changes in the first five years of life. *Am Heart J* 84:695, 1972
4. Hoffman JIE, Rudolph AM: The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 16:634, 1965
5. Kachaner J, Ivanczak F, Thibert M, et al: Histoire naturelle des communications intraventriculaires du nourrisson. Etude longitudinale de 341 cas. *Coeur Special Issue* 353, 1973
6. Keith JD, Rose V, Collins G, et al: Ventricular septal defect: Incidence, morbidity and mortality in various age groups. *Brit Heart J* 33:Suppl, 81, 1971
7. Kidd L, Rose V, Collins G, et al: The hemodynamics in ventricular septal defect in childhood. *Am Heart J* 70:732, 1965
8. Walker WJ, Garcia-Gonzalez E, Hall RJ, et al: Interventricular septal defect. Analysis of 415 catheterized cases, ninety with serial hemodynamic studies. *Circulation* 31:54, 1965
9. Weidman WH, Blount Jr SG, Dushane JW et al: Clinical course in ventricular septal defect. *Circulation Suppl*, 56:56, 1977
10. Corone P, Doyon F, Gaudeau S, et al: Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 Cases. *Circulation* 55:908, 1977
11. Schad N, Künzler R, Onat T: Differentialdiagnose Kongenitaler Herzfehler. Synopsis von Röntgenbild, Elektrokardiogramm und Phonokardioramm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963
12. Dickinson DF, Arnold R, Wilkinson JL: Ventricular septal defect in children born in Liverpool 1960 to 1969. Evaluation of natural course and surgical implications in an unselected population. *Br Heart J* 46:47, 1981
13. Haworth SG: Pulmonary vascular disease in ventricular septal defect: Structural and functional correlations in lung biopsies from 85 patients, with outcome of intra-cardiac repair. *J Pathol* 152:157, 1987
14. McNamara DG, Latson LA: Long-term follow-up of patients with malformations for which definitive surgical repair has been available for 25 years or more. *Am J Cardiol* 50:560, 1982
15. Mudd JG, Aykent Y, Willman VL, et al: The natural and postoperative history of 252 patients with proved ventricular septal defects. *Am J Med* 39:946, 1965
16. Ritter DG, Feldt RH, Weidman WH, et al: Ventricular septal defect. *Circulation Suppl* III. 31:42, 1965
17. Ayataç O, Onat T: Toraks p.a. grafisindeki sağ alt pulmoner arter çapının normal ve kongenital kalp anomalili çocuklarda mukayeseli etüdü. *İstanbul Tıp Fak Mec* 35:400, 1972
18. Onat T: Influence of the respiratory cycle on the configuration of the heart and vessels in the chest X-rays of children. *Cardiology* 55:281, 1970
19. Onat T: Elektrokardiyogramda çocuklarda sağ ventrikül hipertrofisi teşhisi ve kriterleri. *İst Çocuk Kliniği* 1:27, 1965
20. Weldman WH, Gersony WM, Nugent EW, et al: Indirect assessment of severity in ventricular septal defect. *Circulation* 56:Suppl I, 24, 1977
21. Ahunbay G, Onat T, Sarıoğlu A, Batmaz G: İzole ventrikül septum defektinde (VSD) klinik bulguların ekokardiyografik bulgularla ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 20, 1992
22. Ash R: Natural history of ventricular septal defects in childhood lesion with predominant arteriovenous shunts. *J Pediat* 64:45, 1964
23. Kaplan S, Daoud GI, Benzing G, et al: Natural history of ventricular septal defect. *Amer J Dis Child* 105:81, 1963
24. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 63:323, 1971
25. Van Hare GF, Soffer LJ, Sivakoff MC, et al: Twenty-five year experience with ventricular septal defect in infants and children. *Am Heart J* 114:606, 1987
26. Arciniegas E, Farooki ZQ, Hakimi M, et al: Surgical closure of ventricular septal defect during the first twelve months of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:921, 1980
27. Yeager SB, Freed MD, Keane JF, et al: Primary surgical closure of ventricular septal defect in the first year of life: Results in 128 infants. *J Am Coll Cardiol* 3/5, 1269, 1986
28. Capelli H, Marantz P, Kreutzer G: Echocardiographic type of ventricular septal defect present in patients who survived heart failure in the first year. in: Doyle EF, Engle MA, Gersony WM, Rashkind WJ, Talner NS: *Pediatric Cardiology, Proceedings of the Second World Congress*. Springer Verlag 1986. pp 166
29. Lynfield J, Gasul BM, Luan LL: Hemodynamic findings in 30 patients below one year of age with ventricular septal defects. *Circulation* 20:733, 1959 (Abstract)
30. Becu LM, Fontana RS, DuShane JW, et al: Anatomic and pathologic studies in ventricular septal defect. *Circulation* 14:349, 1956
31. Campbell M: Natural history of ventricular septal defect. *Brit Heart J* 33:246, 1971
32. Weidman WH, Dushane W, Ellison RC: Clinical course in adults with ventricular septal defect. *Circulation Suppl* I, 56:78, 1977
33. Gersony WM, Hayes CJ: Bacterial endocarditis in patients with pulmonary stenosis, aortic stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation Suppl* I, 56:84, 1977
34. Moller JH, Patton C, Varco RL, et al: Postoperative ventricular septal defect. Twenty-four-to-thirty year follow-up of 245 patients. in: Doyle EF, Engle MA, Gersony WM, Rashkind WJ, Talner NS: *Pediatric Cardiology, Proceedings of the Second World Congress* Springer Verlag 1986. pp 1278
35. Shah P, Singh WSA, Rose V, et al: Incidence of bacterial endocarditis in ventricular septal defects. *Circulation* 34:127, 1966
36. Ahunbay G, Sağın G, Onat T ve ark: Ventrikül septum defekti çapının yaş ve büyüme ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19:439, 1991

37. **Haworth SG:** Pulmonary Vascular Remodelling in Neonatal Pulmonary Hypertension. *Chest (Suppl)* 93:133S, 1988
38. **Haworth SG:** Understanding pulmonary vascular disease in young children. *Inter J Cardiol* 15:1018, 1987 (Editorial)
39. **Rudolph AM, Auld PAM, Golinko RJ, et al:** Pulmonary vascular adjustments in the neonatal period. *Pediatrics* 28:28, 1961
40. **Weidman WH, DuShane JW, Kincaid OW:** Observation concerning progressive pulmonary vascular obstruction in children with ventricular septal defects. *Am Heart J* 65:148, 1963
41. **Arcilla RA, Agustsson MH, Bicoff JP, et al:** Further observations on the natural history of isolated ventricular septal defects in infancy and childhood. Serials cardiac catheterization studies in 75 patients. *Circulation* 28:560, 1963
42. **Kidd L, Rose V, Collins G, et al:** Ventricular septal defect in infancy. A hemodynamic study. *Am Heart J* 69:4, 1965
43. **Lynfield J, Gasul BM, Arcilla R, et al:** The natural history of ventricular septal defects in infancy and childhood. *Amer J Med* 30:357, 1961
44. **Friedli B, Kidd BSL, Mustard WT, et al:** Ventricular septal defect with increased pulmonary vascular resistance. Late results of surgical closure. *Am J Cardiol* 33:403, 1974
45. **Nadas AS, Rudolph AM, Hoffman JIE:** Pulmonary hypertension in children with systemic pulmonary communications. *Circulation* 20:744, 1959 (Abstract)
46. **Blount SG Jr:** Comparison of patients with ventricular septal defect at high altitude and sea level. *Circulation Suppl* I, 56:2, 79, 1977
47. **Fyler DC, Rudolph AM, Witterborg MH, et al:** Ventricular septal defect in infants and children. A correlation of clinical, physiologic, and autopsy data. *Circulation* 18:833, 1958
48. **Onat T, Sağın G:** İzole ventrikül septum defektinde, ekokardiyografik sol ventrikül, sol atriyum, asandan aort ve defekt çaplarının birbirleriyle ve pulmoner arter basıncı ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 20: 1992