

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 3

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

**Pediyatrik Pulmoner Hipertansiyonun Farkları
Baş Ucu Notları
Transplantasyonda Pediyatri Penceresi**

Editör :

Prof. Dr. Serdar Kula

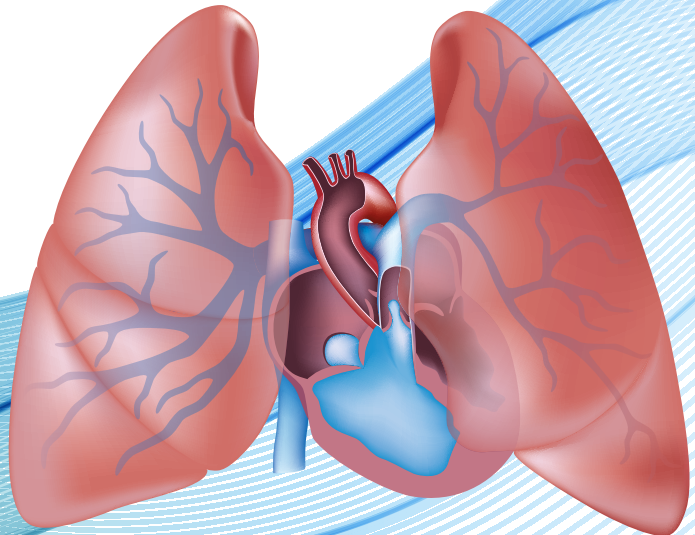
Yazarlar :

Prof. Dr. Timur Meşe

Doç. Dr. Serdar Epçaçan, Uzm. Dr. Zerrin Karakuş Epçaçan

Doç. Dr. İ. Cansaran Tanıdır, Doç. Dr. Erkut Öztürk

Prof. Dr. Serdar Kula





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 3

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. Serdar Kula

Yazarlar : Prof. Dr. Timur Meşe
Sbü İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Serdar Epçaçan, Uzm. Dr. Zerrin Karakuş Epçaçan
Sbü. Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. İ. Cansaran Tanıdır, Doç. Dr. Erkut Öztürk
İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Serdar Kula
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Baskı : Seçil Ofset
100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi
4. Cad. No: 77 Bağcılar / İSTANBUL
Tel: 0212 629 06 15
www.secilofset.com
Sertifika No: 44903

Baskı Tarihi : Mart 2022

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-010

İletişim Adresi : Kuzguncuk Mahallesi, İcadiye Cd. No:3, 34674 Üsküdar/İstanbul

Ön Söz

Yenidoğan döneminden itibaren yaşamın tüm evrelerinde tanı alabilen pulmoner hipertansiyon hem erişkinlerin hem de çocukların hastalığıdır. Yakın zamana kadar sadece erişkin çalışmaları ve deneyimleri ile yönetilmeye çalışılmış ve yetişkin hastalardan elde edilen deneyimler neredeyse bire bir aynı şekilde çocuk hastaların tedavilerinde kullanılmıştır. Son 10 yılda ise pediatrik pulmoner hipertansiyon küçük ama kararlı adımlarla, pulmoner hipertansiyon dünyasında giderek artan bir hızda kendine özgü bir yer edinmeye başlamıştır. Pediatrik pulmoner hipertansiyon alanında gün geçtikçe artan bilgilerimiz ile artık, pediatrik hastaların erişkinlerden oldukça önemli farklılıklarının olduğunu, hem tanı hem de tedavilerinde bu farkların önemli bir rol oynadığını biliyoruz.

Bu farkındalıkla bu sayımızda pediatrik pulmoner hipertansiyonun erişkin hastalardan farklı olduğu noktaları detaylı bir şekilde gözden geçirip, özellikle tanı sürecinde kolaylıkla gözden kaçabilecek bulgulara dikkat çekmeyi planladık.

Pediatrik hasta grubunun diğer önemli bir sorunu da transplantasyon. Bu sebeple, bu sayımızda ülkemizdeki durumu detaylı bir şekilde gözden geçiren bir transplantasyon yazısını da sizlere sunuyoruz.

Bu sayı ile başlamak üzere diğer pediatrik pulmoner hipertansiyon sayılarında da devam edecek olan “Pulmoner hipertansiyon defterimden notlar” bölümü ile, uygulamada sıkça karşılaştığımız doğru bilinen yanlışlara dikkat çekmeyi planlıyoruz.

Bir hekimin en önemli farkındalığı hastasının da tedavinin bir paydaşı olarak yer almasını sağlamaktır. Bunun için hastalarımızın ve ebeveynlerinin bu progresif hastalıkla yaşarken neler hissettikleri ve ne gibi zorluklarla karşı karşıya kaldıklarının da bilinmesi önemlidir. İşte bu farkındalığa hizmet etmesi amacıyla bir de “Benim Hikayem” bölümünü sizlerle paylaşıyoruz. Bu bölümde bir hastanın / hasta yakının hastalığın başlangıcı ve tedavisi süresince hangi duygu ve düşünceler içinde olduğunu, onların kaleminden anlatılan hikayeleriyle anlamaya çalışacağız.

Son olarak bu sayının hazırlanmasında yazıları ile desteğini esirgemeyen çok değerli meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgilerimle

Prof. Dr. Serdar KULA



NE ile YOLA ÇIKTIĞINIZ

FARK YARATIR

OPSUMIT başlangıç kombinasyonu pulmoner vasküler rezistansta iyileşme sağlamıştır¹

26 haftada PVR'de

%50 azalma

Referans: 1. Chin KM et al. Presented at ATS 2020; abstract A2928.

OPSUMIT KÜB Özeti

OPSUMIT® mg film kaplı tablet.

Bileşim: Her film kaplı tablet 10 mg masitentan içerir. Terapötik endikasyonlar: OPSUMIT, monoterapi veya kombinasyon halinde, WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) II veya III olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH, WHO Grup 1) yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** OPSUMIT, yemede birlikte veya yemekten bağımsız olarak günde bir kez 10 mg dozunda oral yolla alınır. Film kaplı tabletler kırılmamalı ve bütün halinde suyla birlikte yutulmalıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** **Böbrek yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize giren hastalarda OPSUMIT kullanımı önerilmemektedir. **Karaciğer yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik olarak anlamlı ölçüde yüksek hepatik aminotransferaz düzeyleri (Normalin Üst Sınırının (NUS) 3 katından fazla ($> 3 \times \text{NUS}$) olan hastalarda başlatılmamalıdır. **Pediyatrik popülasyon:** Masitentanın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. **Geriatrik popülasyon:** 65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, gebelik, güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, emzirme, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz ile birlikte veya siroz olmadan), yüksek hepatik aminotransferaz başlangıç değerleri ($> 3 \times \text{NUS}$ değerinde AST ve/veya ALT). **Özel kullanımı uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer fonksiyonu; Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, PAH ve endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile ilişkilendirilmiştir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya $> 3 \times \text{NUS}$ aminotransferaz düzeyleri olan hastalarda başlatılmamalıdır ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. OPSUMIT başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır ve aylık ALT ve AST izlenmesi önerilmektedir. Hemoglobin konsantrasyonu; Diğer ERA'lar da olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemoglobinin konsantrasyonunda düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli anemisi olan hastalarda OPSUMIT'in başlatılması önerilmemektedir. Tedavi başlatılmadan önce hemoglobinin konsantrasyonunun ölçülmesi ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Pulmoner veno-ödemli hastalar bir doğum kontrol yöntemi kullanırken pulmoner veno-ödemli hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşamaya riski yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobinin izlenmesi düşünülmelidir. **Yardımcı maddeler:** Laktöz monohidrat (şeker kaynağı). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilaç kullanmaması gerekir. Soyadan aşırı duyarlılığı olan hastalar OPSUMIT kullanmamalıdır. **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri:** Masitentan ağırlıklı olarak CYP3A4 (yaklaşık %99) olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. Masitentan ve aktif metabolitinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde klinik olarak ilişkili inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksozot pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. Masitentanın sildosporin A, sildenafil ve varfarin ile klinikte etkileşimi yoktur. Günde bir kez 10 mg masitentan oral kontraseptif farmakokinetiklerini (1 mg noretisteron ve 35 mikrogram etinil östradiol) etkilememiştir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi X'dir. **Gebelik dönemi:** Masitentanın gebelerde kullanılması ilişkin veri yoktur. Laktasyon: OPSUMIT emzirme sırasında kontrendikedir. **Üreme yeteneği/fertilite:** Masitentan tedavisinden sonra erkek hayvanlarda testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir. Spermatogenezde kötüleşme olasılığı göz ardı edilemez. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Masitentanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit, baş ağrısı ve anemidir. Advers reaksiyonların büyük kısmı hafif ille orta şiddettedir. Çok yaygın görülen bronşit, nazofarenjit, anemi, baş ağrısı, ödem, sıvı tutulumu ve yaygın görülen olaylar farengit, grip, idrar yolu enfeksiyonu, hipotansiyon, nazal konjesyon, yaygın olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Ayrıca lökosit ve trombosit sayılarında azalma görülebilir. **Doz aşımı ve tedavisi:** OPSUMIT, sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tekli dozlarda uygulanmıştır. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aşırı doz durumunda, gerekirse standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın yüksek protein bağlanma derecesi nedeniyle, diyaliz etkililiği düşüktür. **Geçimsizlikleri:** Geçirdiği değildir. **Raf ömrü:** 60 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** 28 film kaplı tablet içeren karton kutularda beyaz, opak PVC/PE/PVdC/Alüminyum folyo blister. (KDV dahil perakende satış fiyatı ve onay tarihi: 10.799,18 TL, 20.02.2021) **Ruhsat tarihi ve numarası:** 07.10.2015 ve 2015/804 KÜB onay tarihi: 17.02.2021 **Üretim Yeri:** Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB) Italya. **Ruhsat sahibi ve adresi:** Johnson and Johnson Şişli Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul Türkiye. Telefon: 0216 538 20 00 **Reçete ile satılır. SGK Geri ödeme koşulları:** Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Madde 4.2.30.A'da belirtilen kullanımları ilkelere doğrultusunda geri ödenmektedir. Hasta katılım payından muafittir. Daha geniş bilgi ve Kısa Ürün Bilgisi için firmamıza başvurunuz.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijlans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

PEDİATRİK PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON ERİŞKİNDEKİNDEN NE KADAR FARKLI?

Prof. Dr. Timur Meşe

SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); vasküler tonus, reaktivite, damar yapısı, büyüme ve tromboz anormallikleri ile karakterize yıkıcı ve ilerleyici bir hastalıktır (1). Yenidoğan döneminden itibaren (term ya da prematüre) yaşamın tüm evrelerinde tanı alabilmektedir. Pediatrik PAH ve erişkinlerde gözlenen PAH'ta mekanizmalar, patofizyoloji ve klinik seyir paralellik gösterse de sonlanım ve tedavi sürecine etki eden farklılıklar vardır.

Son iki dekatta gelişen tanı yöntemleri, biyomarkerlar ve hızla artan medikal, girişimsel ve cerrahi tedavi yöntemlerine karşın PAH'ın yüksek morbidite ve mortalitesi devam etmektedir(2). Pediatrik alanda yapılan geniş kohort ve randomize kontrollü çalışma erişkine oranla çok azdır. Pediatriye uygun sonlanım noktaları belirlenmemiştir. Vasküler fonksiyon, yapı, genetik, doğal seyir ve sağ ventrikül yapısındaki farklılıklar özgün tedavilere yanıtta farklılıklara neden olur.

Son yıllarda klinik ve yaşam süresinde anlamlı gelişmeler sağlanmıştır. 1973 yılında başlayan ve en son 2018 yılında (6. World Symposium of Pulmonary Hypertension) 13 çalışma grubu ile hazırlanan güncel rehberde vurgulandığı üzere pulmoner hipertansiyon tanıdan tedaviye multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir (1).

Epidemioloji

Ülke temelli veya geniş ölçekli çalışmalarda tanımlanan değişik PAH etyolojilerinden; idiopatik PAH (İPAH), herediter PAH (HPAH) ve doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH (DKH-PAH) en sık görülen formlardır. Ülkemizde çocuk kardiyoloji kliniklerinde DKH-PAH ilk planda görülmektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde sıklığı hala bilinmeyen İPAH/HPAH için yapılan tahminler genel popülasyonda yılda milyonda 1-2 yeni vakadır. Çocuk İPAH/ HPAH prevalansı ≥ 2.2 vaka/ milyon iken, PAH prevalansı (Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) ve DKH-PAH haricinde) ≥ 3.7 vaka/ milyondur. Pediatrik PAH insidansı İPAH için Hollanda'da milyonda 0.7, Birleşik Krallıkta 0.48 iken prevalansı 4.4 ve 2.1 olarak bildirilmiştir. NIH tarafından bildirilen kadın/erkek oranı İPAH/HPAH için 1.7–1.8/1' dir ve çocuklarda bildirilen oranlar ile benzerdir (1.8/1). Erken veya geç çocukluk yaş grupları arasında fark yoktur (4).

Dana Point 2009 yılında birçok pediatrik etyolojiyi ilk olarak tanımlasa da 2011 yılında Panama klasifikasyonu 10 farklı pediatrik alt grubu tanımlayan ilk detaylı çalışmadır. 2013 Nice klasifikasyonu pediatrik döneme özgün yeni grup ve alt grupları (ör; segmental PAH), sistemik-pulmoner şanlı konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili PAH için anatomik-patolojik sınıflamayı ve gelişimsel akciğer hastalıklarını tanımlamıştır. PPHN (Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu) ise PAH grubu içinde ayrı bir alt grup olarak geçici özgün bir tablo kabul edilmiştir. Solunum sistemi hastalıkları kökenli veya yenidoğan döneminde persistan fetal sirkülasyona bağlı PPHN olgularının bildirim eksikliğinden dolayı nicelik olarak var olandan az raporlanıyor olması mümkündür. Nadir görülen bir hastalık grubu olması ve çocuklarda randomize çalışma yapmanın etik olarak getirdiği kısıtlamalar bu grupta kuvvetli rehberler oluşturulmasını zorlaştırmaktadır.

Erişkinden farklı olarak çocukluk çağı tanı algoritmalarında İPAH etyolojisinin ayırıcı tanısı için özgün bir çalışma gerekir. Derin aile ve kişisel öykü, prenatal dönem, doğum ve postnatal döneme ait detaylar önemlidir.

Histopatoloji

İncelenen akciğer otopsi materyallerinde 0-6 yaş grubu çocuklarda ve İPAH ve HPAH'lı tüm erişkinlerde ortak olan temel patoloji pulmoner arterlerde medial hipertrofidir. İPAH ve HPAH'lı çocuklarda daha yoğun pulmoner vasküler medial hipertrofiye karşın daha az intimal fibrozis ve pleksiform lezyon varken; erişkin yaş grubunda ağır intimal fibrozis ve pleksiform lezyonlar ağırlıktadır (5). İlerleyen yaşla birlikte intimal fibrozis ve pleksiform lezyon artmaktadır. Doğuştan kompleks kalp defektli hastalarda medial hipertrofi ve intimal proliferasyon o kadar hızlı ilerler ki intimal fibrozis gelişmeden hızla artan PVR ve ölüm görülebilir. Bu nedenle çocuk PAH hastalarında ani ölüm daha sıktır. Çocuklarda daha sık gözlenen akut pulmoner vazoreaktivite nedeniyle akut pulmoner hipertansif kriz prevalansı artmıştır. Eforla gelişen senkop, hipoksik nöbetler ve uyku sırasında hafif hipoksi pediatrik grupta akut pulmoner hipertansif kriz gelişimine neden olabilir.

Patogenez

Pulmoner hipertansiyon; patolojisi ve patobiyolojisine yönelik giderek artan hücresel ve moleküler temelli bilimsel gelişmeler ışığında, kardiyopulmoner sistemin odakta olduğu sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Endotelial progenitör hücreler, vasküler endotelial büyüme faktörü ve endotelial NO sentetaz süreçte etkin rol alan antitelardır. Etiyolojiden bağımsız olarak tüm yaş gruplarında pulmoner arteriyel hipertansiyon; artmış pulmoner arteriyel basınç, pulmoner vasküler direnç (PVR), sağ ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül geometrisinde değişiklik ve kalp yetersizliği ile sonuçlanan bir patofizyolojik bir süreçtir. Pulmoner hipertansif vasküler hastalığın patogenezinde temel patoloji; inflamasyon, vazoaktif mediatörlerde dengesizlik, pulmoner vasküler remodeling ve anjiyo-obliterasyondur.

PAH için kesin mekanizma çocuk ve erişkin için tam olarak anlaşılmamıştır. Endotelial disfonksiyon muhtemelen anahtar rolü oynamakla birlikte düz kas hücre migrasyonu, disfonksiyonu ve anormal apoptozis de patogenezinde rol almaktadır. Çocuklarda ve erişkinlerde PAH gelişimi kompleks moleküler ve selüler anormallikler neticesinde vasküler remodeling ile sonuçlanır. Özellikle pulmoner vasküler gelişim (anjiyogenez) önemli rol oynar. Çocuklarda pulmoner hipertansiyon patogenezinde erişkinde saptanmayan prenatal akciğer gelişim anormallikleri, alveoler büyüme, vasküler gelişim bozuklukları ve postnatal pulmoner parenkimal ve vasküler gelişim bozuklukları gibi özgün farklılıklar vardır (1). Fetal dönemden postnatal döneme geçişte yapısal/fonksiyonel adaptasyon aksaklıkları, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN), konjenital diafragma hernisi, bronkopulmoner displazi, trizomi ve doğuştan kalp hastalıkları kliniğe çok farklı yansımalarla neden olur. Fetal uyum sürecinde (fetal dönemden postnatal döneme geçiş) ortaya çıkan gelişmelerin yetişkin hastalarda PAH'a artan yatkınlıkta önemli olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve trombositler bu süreçte rol almaktadır. Vasküler ve endotelial hemostazisin bozulması, azalmış prostasiklin ve NO üretimi, artmış TXA2 sentezi, artmış vWF ve ET-1 çocuk ve erişkinlerde saptanmaktadır.(1-3).

Patofizyoloji ve semptomatoloji

PAH çocuklarda ve erişkinlerde artan PVR ile artan sağ ventrikül iş yükü, bozulan sol kalp boşalması ve sağ kalp yetersizliği ile karakterizedir. Çocuk hastalarda İPAH/HPAH de tanı anında erişkinle oranla kardiyak output daha iyi korunmuş, sağ atriyum basıncı düşük ve miks venöz satürasyon daha yüksek saptanır. Çocuklarda sağ kalp yetersizliği daha geç ortaya çıkmaktadır (6). Ancak PAH klinik prezantasyonu çocuk ve erişkinde benzerdir, efor dispnesi ve yorgunluk en sık rastlanılan semptomlardır. Presenkop, senkop, göğüs ağrısı ve sağ ventrikül disfonksiyonu hem çocuk hem erişkin tüm yaş gruplarında görülür ancak İPAH/HPAH hastalarında presenkop ve senkop çocuklarda çok sıktır. Sağ kalp yetersizliği ile ödem erişkin hastalarda daha sıktır.

Genetik

Genetik faktörler PAH gelişiminde temel rol oynamaktadır. TGF- beta ailesi reseptörlerinde mutasyon (BMPR2, 'activin receptorlike kinase' (ALK)-1 ve 'endoglin receptor') en bilinenlerdir. Çocuk veya erişkin BMPR2 mu-

tasyonu olan hastaların klinikleri benzerdir ve akut vazodilatasyon testine (AVT) yanıtları öngörülebilir. BMPR2 mutasyonu negatif hastaların AVT ye yanıt verme olasılığı daha düşük iken çocuk-erişkin pozitif hastalar tanı anında daha ağır hastalık tablosundadırlar. BMPR2 mutasyonu familial HPAH hastalarının % 50–70’inde saptanır. Genetik tanı öncesi İPAH tanısı alan hastaların %10–40’ ı HPAH’lu hastalardır. İPAH hastalarının %25-30’luk bölümünün genetik ve genomik değerlendirmelerle Mendelian genetik sebebe bağlı olarak HPAH grubuna gireceği düşünülmektedir. ‘Whole genome sequencing’ (WGS) yöntemi ile İPAH, HPAH ve ilaçla indüklenmiş PAH ta yeni genler sorumlu tutulmaktadır (CAV1, KCNK3,). Son dönemde yapılan bir çalışmada pediatrik HPAH grubunda BMPR’nin yanında en sık mutasyonun TBX4 (small patella sendromu) olduğu saptanmıştır. Tüm genom sekansı temelli geniş bir çalışmada gösterilen diğer mutasyonlar; GDF2, ATP13A3, AQP, SOX171’dir. Pediatrik ve erişkin ortak klinik sınıflamasında pediatrik gruplar tanımlanırken, pulmoner hipertansiyona yol açan süreçlerin merkeze koyulmasına ve vurgulanmasına dikkat edilmektedir. Pediatrik pulmoner hipertansiyonun bazı özel formları; preterm bebekler, gelişimsel akciğer hastalıkları ve bazı yeni genetik pediatrik PAH’lar ayrıca vurgulanmaktadır (7,8). ALK-1 mutasyonları herediter hemorajik telanjiektazi (Osler–Weber–Rendu hastalığı) ile beraber PAH hastalarında saptanabildiği gibi sadece PAH’ı olan hastalarda da saptanabilir.

Bu gözlemler PAH’ın ister çocukluk döneminde ister erişkinde benzer genetik predispozisyona sahip olduğunu göstermektedir. BMPR2 mutasyonu doğuştan olsa da bazı bireylerde bu hastalığın neden ileri yaşlarda ortaya çıktığı bugün için bilinmemektedir.

Doğal seyir ve tedavi ile yaşam beklentisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun doğal seyrinde erişkinler ve çocuklar arasında biyolojik değişkenlik belirgindir, uzun yıllar boyu yaşayabilenler yanında hızla kötüleşen vakalar da olabilmektedir. İPAH/HPAH hızla kötüleşirken, DKH-PAH sonrası gelişen Eisenmenger sendromu olan hastalar tedavisiz de uzun yaşayabilmektedir. Familial HPAH tanı yaşına bağlı olmaksızın kötü prognozludur.

Tedavide son birkaç dekada gelişen tedavi seçenekleri ile kontrolsüz gözlemsel çalışmalarda erişkin ve çocuklarda 1., 3., 5. yılda yaşam beklentisi farklı çalışmalarda benzer bulunmuştur. Ancak daha iyi vazodilatasyon cevabına sahip, daha reverzibl lezyonları olan çocuklar tedaviye erişkinlerden daha iyi yanıt vermektedir. Pediatrik İPAH/HPAH’un tedavi edildiklerinde tedaviye en az erişkinler kadar yanıt vermesi, tedavi edilmediğinde erişkinden daha ölümcül olabileceği hipotezini desteklemektedir (9).

Tanı

Klinik olarak PAH şüphesi olan çocuklarda tanısal değerlendirmede erişkinlerde kullanılan rehber algoritmalar temel alınmaktadır. Erişkin Pulmoner hipertansiyon tanısı için kullanılan genel algoritma şeması değişik etyolojiler göz önüne alınarak çocuklara uyarlanabilir. Çocuk ve erişkinde izlenen algoritmada ilk basamak rutin akciğer grafisi, EKG ve ekokardiyografidir. Akciğer patolojileri yönünden dikkatli değerlendirme gerekir. Tromboembolik etyoloji çocuklarda nadir olmasına karşın intersitisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozisi değerlendirmeye yönelik kontrastlı BT ve ventilasyon perfüzyon akciğer sintigrafisi nadiren gerekebilir.

İPAH/HPAH tanısı bilinen tüm PH nedenleri dışlandıktan sonra konur.

Bulguların nonspesifik ve subklinik olması çocuk ve erişkinde zorlukları beraberinde getirmektedir. Ek olarak çocukların semptomlara dair ifadelerindeki yetersizlik nedeni ile hastanın yakınması ağırlıklı olarak ebeveyn gözlemlerine bağlıdır. ÜSYE, ASYE sonrası tamamen iyileşememe, akciğer grafisinde kardiyomegali, çabuk yorulma gibi daha gürültülü tablolar tanı için yönlendirici olabilirken erişkinlerde yavaş azalan fiziksel kapasite tanı gecikmelerine yol açabilmektedir. REVEAL çalışmasında gösterildiği gibi İPAH/HPAH veya erişkin yaşa ulaşmış DKH- PAH tanılı hastalar aynı tanılı çocuk hastalardan tanı anında daha kötü fonksiyonel sınıf ve hemodinamiye sahiptir (10,11).

Laboratuvar tetkiklerinden; rutin biyokimya, hematolojik değerlendirme, tiroid fonksiyon testleri, serolojik testler çocuk ve erişkinde şarttır. Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, Sjögren, skleroderma...) ve karaciğer hastalıkları çocuklarda erişkinden daha az olmasına karşın dışlanmalıdır. Trombotik süreçler için tromboz paneli görülmelidir. Toksik nedenler (amfetamin, kokain, metamfetamin, fenfluramin...) PAH'da çocuk ve erişkin grup için risk faktörüdür. Her iki grupta portopulmoner hipertansiyon abdominal USG ve KCFT ile değerlendirilmelidir.

Noninvaziv tanı yöntemleri değerli olmasına karşın sağ kalp kateterizasyonu hem çocuk hem erişkinlerde PAH tanısının doğrulanması için gereklidir. Sol kalp hastalığı olmadan PVR ve pPA yüksekliğini göstermek, AVT yapılabilmesi için gereklidir (12). Akımlar oranı (Q_p/Q_s) >1.5 olan belirgin soldan sağa şanlı DKH çocuklarda AVT; PVRi ve PVRi/SVRi oranında %20 düşüş varsa pozitif kabul edilmektedir. PVRi <6 WU.m2 ve PVR/SVR <0.3 cerrahi olarak uygun kabul edilmektedir. Çocukluklarda AVT, sol-sağ şanlı hastalarda gri alanda bulunan (PVRi 4-6 WU.m2) hastalarda kullanılmaktadır. "6.WSPH çocuklarda İPAH ve HPAH ta Sitbon kriterlerini önerirken Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Ağı (EPPVDN) çocuklarda Sitbon kriterlerini destekleyen bilimsel veri olmaması nedeni ile modifiye Barst kriterlerini önermektedir. İPAH/HPAH çocuklarda AVT testi pozitifliği %11-40 iken erişkinlerde bu oran %6-27 dir. Çocuk ve erişkin DKH-PAH olguları, HIV veya portal hipertansiyon eşlik ediyorsa AVT testine genellikle yanısızdır. REVEAL ve pediatrik çok merkezli gözlemsel TOPP (Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension Registry) çalışmaları; Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) yanıtlarını, tedavisiz uzun dönemi öngörmeyi ve verilen PAH tedavisine 3-12 ayda elde edilen yanıtı değerlendirmek için yapılmıştır. Çocuk veya erişkinlerde hasta ne kadar genç ise AVT'ye o kadar iyi yanıt gözlendiği (biyolojik değişkenliğe bağlı geniş bir yanıt aralığı olsa da) raporlanmıştır (13).

Hemodinamik tanımlama 2018 Nice sempozyumunda revize edilmiştir. 1973 yılından bu yana PAH için ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) tüm yaş grupları için 25mm olarak belirlenmiştir. Ancak sağlıklı bireylerde yapılan tüm çalışmalarda mPAP yaklaşık olarak 14 ± 3.3 mmHg ve normalin üst sınırı (>97.5 persantil) 20 mmHg olarak saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mPAP 21-24 mmHg arasında saptanan olguların kötü prognoz göstermesi, tedavi gerekliliğinin net olmaması ve kesin PAH tanısı için gereken değerin mPAP >25 mmHg olması nedeni ile mPAP: 21-24mmHg olan grupta yakın takip gereksinimi olduğu açıktır. Çocukluk dönemi için bu sınır değerlerde önerilen bir değişiklik yoktur. Pediatrik alanda sağlıklı çocuklarda yapılamayan çalışmalar nedeniyle, mPAP ile yaşa/boya/cinsiyete göre farklılık gösteren bir değerlendirme mümkün olmamaktadır. Dana Point'ten bu yana erişkin değerleri çocuklar için de geçerlidir. Ancak sistemik arteriyel ortalama basınç küçük çocuklarda sıklıkla 70mmHg altında olduğundan bu grup için ortalama pulmoner arter basıncının sistemik arteriyel basınca oranı PAH değerlendirmesinde kullanılabilir (>40). Ancak bu değerleri belirleyen randomize çalışmalar yoktur.

Cerrahi tedavi olan DKH-PAH olgularında PH mPAP >25 mmHg veya pPA/Sistemik TA >0.5 postop PAH'a işaret eder. PVR erişkin PAH tanısında yer almıyor iken pediatrik konsensus PVR indeksinin >3 Woods unit. m2 olarak devam etmesi yönündedir ki bu özellikle opere edilmemiş DKH-PAH hastalarında önemlidir. Bu durumda PAH artmış sol-sağ şanta bağlı artmış pulmoner kan akımına bağlı hiperkinetik durum olmayıp pulmoner vasküler obstruktif hastalığı göstermektedir.

Pulmoner vasküler direnç son rehberde PAH sınıflamasında yeni bir role sahiptir. Bir önceki rehberde PAH tanısı için önemli bir antite iken artık tüm PAH formlarında mPAP >20 mmHg; pre-kapiller PH (PAH, izole post-kapiller PH (IpCPH), veya kombine pre-ve post kapiller PH (CpcPH) tanımı pulmoner arter kapiller wedge basıncı ve PVR ile konulmaktadır. PAH ta PAWP <15 mmHg CpcPH da PAWP >15 mmHg, pre-kapiller PH (PVR <3 Wood ünitesi [WU] = IpcPH, PAH ve CpcPH için en az 3 WU. CpcPH ile IpcPH ayırımı erişkin hastalarda zorluklar içerebilmektedir, transpulmoner gradient egzersiz testi ile ayırıcı tanıda kullanılmaktadır.

Fonksiyonel sınıflama ve izlem

DSÖ fonksiyonel sınıflaması (FS) erişkin PAH hastalarında geniş kullanım alanına sahiptir (1988 2.WSPH), büyük çocuklarda da faydalı olabilir ancak bebek ve çocuklarda daha özgün bir kalp yetersizliği skorlama sistemine ihtiyaç vardır. Kardiyak outputu bozulmayan bir çocukta bu sınıflama uygun değildir. Ancak senkopun DSÖ FS 4 olması tartışmasına karşın bu hastalara yoğun tedavi verilmesi konusunda fikir birliği vardır. Hala standart rehberlerin olmayışı hasta takip eden hekimler için ciddi bir handikaptır. Egzersiz dayanıklılığını ölçen 6 dakika yürüme testi hem çocuk hem erişkinde hastalık ciddiyetini belirlemede kullanılan bir testtir ve sağlıklı çocuklarda standart referanslar vardır. Yedi yaş altında bu testin geçerliliği tartışmalıdır. Noninvaziv kardiyopulmoner test erişkin ve 7-8 yaş üzerinde PAH hastalarında egzersiz testi olarak kullanılmaktadır. Senkop olan hastalarda bu testin 6 dakika yürüme testinden daha faydalı olduğu düşünülmektedir (18).

Serum ‘N-terminal pro-brain natriuretic peptide’ (NTproBNP), ‘brain natriuretic peptide’ (BNP), ürik asit, noradrenalin ve C-reaktive protein çocuklarda hastalığın şiddetini ve prognozu belirlemede ek bilgi sağlamaktadır. Çocuklarda NT-proBNP ve BNP seviyelerinin erişkinlerden düşük olması çocuklarda sağ kalp yetersizliğinin daha nadir ortaya çıkması nedeniyledir (19).

Tüm bu değerlendirmeler ışığında çocukluk çağı PAH da hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede altın standart hemodinamik değerlendirmedir. Kalp kateterizasyonu erişkinle kıyasla çocuklar için daha risklidir özellikle 1 yaş altı ve DSÖ-FS IV önemli risk faktörleridir. Bu işlemin konuda deneyimli merkezlerde yapılması önerilir.

Pediyatrik pulmoner hipertansiyon çalışma grubunun PH tanımlaması, erişkin tanımı ile tutarlıdır. Tanı aracı olarak kardiyak kateterizasyon ve hemodinamik değerlendirilme ve vazoreaktivite testi kullanılmaktadır. Kesin tanı kalp kateterizasyonu ile doğrulanmalı ve vazoreaktivite testi mutlaka yapılmalıdır (20).

Sağ ventrikül ve pulmoner vasküler sistem “kardiyovasküler birim” olarak ortak patofizyoloji süreci ile ele alındığında klinik verilerin yorumlanması daha anlamlı olmaktadır. Risk faktörleri ve sınıflamanın da benzer şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir (21).

Erişkin hastalar için risk sınıflamasında kullanılan parametreler birbirlerine belirgin üstünlükleri olmamakla beraber bazal değerler göz önüne alındığında; yaşam süresi ve olaysız yaşam süresini 5 yıl için öngörebilmektedir. Bu parametreler 6 dakika yürüme testi, N terminal proBNP, kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı ve miks venöz oksijen saturasyonudur. Ancak bu parametreler modifiye edilemeyen veya kötü modifiye edilebilen araçlar olup yaş, cinsiyet, komorbiditelerden etkilenmektedir.

Çocuklarda dispne, yorgunluk ve büyüme gelişme geriliği en sık saptanan semptomlardır. Çocuklarda senkop sık iken belirgin sağ kalp yetersizliği geç bir bulgudur ve sağ kalp yetersizliği belirgin olmadan ani ölüm görülebilmektedir. Yine gelişme geriliği, mPAP/ sistemik arter basıncı oranı, sağ atrial basıncın 10mmHg üzerinde olması yüksek ölüm riski ile ilişkili iken 6 dakika yürüme testi çocuklarda prognostik bir belirteç değildir. Erişkinlerde olduğu gibi RV yetersizliğinin klinik bulguları, DSÖ-FS III-IV ve artmış BNP seviyeleri yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (18,22).

Tedavi

Özgün tedavi algoritmaları çocuklara da erişkinle benzer şekillerde önerilmektedir. KKB ilaçlar yanıt veren hastalarda kullanılmakta ancak yakın takip gerektirmekte ve bazı hastalarda uzun süreli tedavi mümkün olmamaktadır. IV / Subkutan prostasiklin endikasyonları erişkinle aynıdır (23). Optimal doz hastalar arasında değişmektedir ve bireysel adaptasyon gerekmektedir. Oral berabrost bazı ülkelerde kullanılmaktadır ancak etkinlik kanıtı sınırlıdır. İnhal iloprost uygulama güçlüğü olmasına karşın etkili olduğuna dair yayınlar vardır

ve sıklıkla diğer ilaçlarla kombine edilmektedir. Bosentan farmakokinetiği iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bazı kontrol grupsuz çalışmalar erişkine benzer pozitif sonuçlar vermiştir ve yaşam oranları 1 yıl için %80-90 civarındadır. Bosentanın Avrupada pediatrik formülasyonu vardır (Bu yıl içinde ülkemizde de çıkarılması planlanmaktadır). Ambrisentan ile ilgili veri çalışması devam etmektedir. Sildenafil etkinliği gösterilmiş ve Avrupada 1-17 yaş arası çocuklarda onaylanmıştır. Yüksek doz kullanımı ile ilişkili mortalite endişe vermiştir, bu nedenle çocuklarda yüksek doz kullanılmamalıdır. Yüksek doz kullanan çocuklar için günde üç doz uygulaması önerilmemektedir. Tadalafil de etkinlik göstermektedir çocuklarda 20 mg/doz etkinliğini saptamak için özgün doz çalışması sürmektedir. Kombinasyon tedavisinde olan artan sayıda çocuk hastaya rağmen etkinlik delili sınırlıdır (24).

Sağ ventrikül dekompresyon stratejileri; atrioseptostomi, duktus arteriozusun açık olduğu vakalarda duktal stentleme ve cerrahi Potts şantıdır. Girişimsel tedavi seçeneği olan transkateter Potts şantı için giderek artan veri mevcuttur. Akciğer transplantasyonu çocuk PH hastalarında hala önemli bir seçenektir.

Çocuklarda tedavi için özgün amaçlar seçilmelidir. Bazı risk faktörlerinden elde edilen tedavi hedefleri belirlenmiştir ancak hala geniş vaka kohortları ile değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Son dönemde Fonksiyonel kapasite, TAPSE ve NT-proBNP tedavi hedefi olarak tanımlanmıştır.

Günümüzde erişkin hastalarda hedefe yönelik tedavi seçenekleri ile hayat kalitesinde ve yaşam süresinde iyileşme artan şekilde sürdürülmektedir ancak çocukluk çağında klinik çalışma yapılabilmesi konusundaki kısıtlılıklardan kaynaklanan veri eksikliği önemli bir problemdir. Alanda artan birikim çocukluk çağına özgün hedeflerin ve amaca yönelik tedavilerin belirlenmesinde iyileşme göstermektedir. Bu çalışmalar ile elde edilen bilgiler gelecekte pediatrik PAH tedavisinde sonuçların daha yüz güldürücü olmasını sağlayacaktır (25).

Kaynaklar

1. Nazzareno Galiè, Vallerie V. McLaughlin, Lewis J. Rubin, Gerald Simonneau. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal* 2019 53: 1802148
2. R J Barst 1, S I Ertel, M Beghetti, D D Ivy Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):665-77
3. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102 (Suppl 2):ii49-56.
4. Marius M. Hoeper Definition, Classification, and Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(4): 369-375 n
5. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53.
6. Humbert M,GuignabertC,Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887.
7. Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, et al. Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2): ii36-41. 900 *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 38, No 9, September 2019
8. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
9. McGoon M.D. , Miller D.P. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry *European Respiratory Review* 2012 21: 8-18
10. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on defi-

- dition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53.
11. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904.
 12. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii23-9.
 13. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii42-8.
 14. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric TaskForce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:286-98.
 15. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
 16. Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2551-69.
 17. Frank BS, Ivy DD. Diagnosis, evaluation and treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Children (Basel)* 2018;5.
 18. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
 19. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
 20. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/ paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2): ii1-13.
 21. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii67-85.
 22. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900.
 23. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012;125:113-22.
 24. Brida M, Diller GP, Nashat H, et al. Pharmacological therapy in adult congenital heart disease: Growing need, yet limited evidence. *Eur Heart J* 2019;40:1049-56.
 25. Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801908.
 26. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii86-100.

KONJENİTAL KALP HASTALIĞI İLİŞKİLİ PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON YÖNETİMİNDE GÖZDEN KAÇIRILMAMASI GEREKEN İPUÇLARI VE BÜTÜNSSEL YAKLAŞIM

Doç. Dr. Serdar Epçaçan¹, Uzm. Dr. Zerrin Karakuş Epçaçan²

SBÜ. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Konjenital kap hastalığının yaklaşık olarak her 100 doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir (1). Bu defektler içerisinde bir kısmı spontan düzelse ya da hemodinamik olarak anlamlı olmasa da pulmoner darlığın olmadığı durumlarda, kalp boşlukları ya da büyük arterler arasındaki defektler, pulmoner arterde akım ve basınç artışına bağlı olarak zamanla yeniden yapılanma ve pulmoner vasküler dirençte artışla sonuçlanabilir. Her ne kadar, günümüzde ülkemiz de dahil bir çok ülkede doğumsal kalp hastalığının erken yaşta tanı ve tedavisinde bir çok ilerleme kaydedilmiş olsa da pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) eşlik ettiği doğumsal kalp hastalıklarına yaklaşım önemini korumaktadır.

Konjenital kalp hastalığı ilişkili PAH (PAH-KKH), çocuklarda en sık PAH tiplerindendir. Literatürde tüm pulmoner hipertansif hastalar içerisinde PAH-KKH sıklığının %10-11 arasında olduğu bildirilmiş olup, pediatrik popülasyonda bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (2-4). PAH-KKH güncel pulmoner hipertansiyon sınıflamasında grup 1.4.4 içerisinde sınıflandırılmaktadır ve 4 farklı alt sınıfta kategorize edilmiştir. Bu alt gruplar Eisenmenger sendromu, soldan sağa şanlı defektler, konjenital kalp hastalığı ile ko-insidental olarak saptanan PAH ve postoperatif PAH'dan oluşmaktadır (5). Ek olarak soldan sağa şanlı defektler; düzeltilebilen ve düzeltilemeyen defektler olarak ayrılmıştır. Bu alt grupların tümünde kendine özgü yönetim yaklaşımları vardır.

İntrakardiyak ya da sistemik-pulmoner arter şantı olan pulmoner hipertansif hastalarda, hastaya özgül doğru tedavi ve yönetim yaklaşımı çok önemlidir, zira transkateter ya da cerrahi olarak tedavi edilmiş uygunsuz hastalar ya da kapama sonrası pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda prognoz, hiç tedavi edilmeyen olgulara kıyasla daha kötüdür (6). Benzer şekilde tespit edilen defekt ile mevcut bulunan hipertansiyonun uyumsuz olduğu doğumsal kalp hastalığı ile ko-insidenatal olarak bulunan pulmoner hipertansiyon durumunda defektin kapatılması prognozu kötüleştirir (4, 7).

Konjenital kalp hastalıklarının büyük bir çoğunluğunu ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD) ve patent duktus arteriozus (PDA) gibi basit defektler oluşturmaktadır. Bu defektlerin önemli bir kısmında pulmoner hiperkinetik dolaşımın göstergeleri olan konjesitif kalp yetersizliği, pulmoner konjesyon ve büyüme geriliği bulguları mevcuttur (1). Ancak olguların küçük bir kısmında geniş defekte rağmen bu bulgular prezente olmayabilir (8).

Aorto-pulmoner pencere, trunkus arteriozus, komplet atrioventriküler septal defekt, geniş VSD'li büyük arter transpozisyonu gibi defektlerin neredeyse tamamında, erken dönemde tedavi edilmediğinde, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalık gelişir (9). Tedavi edilmeyen geniş, basit defektlerde bu oran daha düşük ve pulmoner vasküler hastalık gelişme hızı daha yavaş olsa da gecikmiş olgularda pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu gelişme riski azımsanamayacak orandadır. Buna karşın aynı lokalizasyon ve çaptaki aynı defekt, farklı iki olguda farklı bir seyir izleyebilmektedir. Yine benzer şekilde bir defekt bir olguda

erken yaşta geri dönüşümsüz vasküler hasara neden olurken, aynı çap ve tipteki defekt daha ileri yaştaki başka bir olguda transkateter ya da cerrahi düzeltilmeye uygun olabilmektedir. Bu da konjenital kalp hastalığı olan hastalarda olgu özelinde, bireysel değerlendirmenin önemini göstermektedir.

Eisenmenger sendromu gelişimini önlemek ya da olası postoperatif erken ya da geç pulmoner hipertansiyon riskini en aza indirmek, tedavinin ana prensibidir. Bu amaçla klinik, radyolojik, ekokardiyografik bulgular ile birlikte kalp kateterizasyonu bulguları belirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak bazı olgularda optimum kararı vermek güçleşebilmektedir. Bu olguların yönetimi tartışmalıdır çünkü tedavi önerileri çoğunlukla erişkin çalışmalarından uyarılma ya da uzman görüşlerinden oluşmaktadır (10). Bu yazının amacı doğumsal kalp hastalığı bulunan olgularda sadece hemodinamik bulguları baz alarak yönetime karar vermektense, klinik, muayene bulguları, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve diğer radyolojik bulgular gibi birçok belirtecin birlikte bir bütün olarak ele alınması ve bu amaçla yol gösterici ip uçlarının incelenmesidir.

İlk değerlendirme ve fizik muayene

PAH-KKH'li bazı hastaların artmış pulmoner kan akışının tipik özelliklerine sahip olmadıkları için, tanı ve tedavi yönetimi açısından daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşıma ihtiyaç duyduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Özellikle artmış pulmoner vasküler rezistansa (PVR) karşın tipik bulguları olmayan hastalar için bu daha önemlidir. Ameliyat kararı ile ilgili olarak bu hastalar sıklıkla “sınırdan” olarak adlandırılır. Ancak, özellikle “sınırdan” ifadesinin kesin bir tanımını yapmak zordur. Gerçekten de, preoperatif pulmoner hemodinamik bulgular (vazodilatörlere verilen akut yanıt dahil) ve sonuçlar arasında net bir ilişki gösterilmemiştir. Bu nedenle bu hastaları sadece hemodinamik bulgular bazında değerlendirmesi yerine tüm yönleri ile bir bütün olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Bu açıdan bakıldığında bu hastalarda öykü, semptomlar ve fizik muayene bulguları oldukça önem arz etmekte ve tedavi stratejisini belirlemede önemli ipuçları taşıyabilmektedir. Hastanın tanı anındaki yaşı çok önemlidir, zira infant döneminde tespit edilen geniş bir defekt ile adolesan ve hatta geç çocukluk döneminde tespit edilen orta genişlikteki defektlere dahi yaklaşım farklı olabilmektedir. Bir diğer önemli husus hastada eşlik eden sendromik hastalıklar olup olmadığıdır. Örneğin Down sendromlu olgularda pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler hasar ya da Eisenmenger sendromu gelişimi riski daha yüksek olduğundan bu olguların diğer olgulara kıyasla daha erken yaşlarda düzeltici tedavi gereksinimi vardır (9).

Takipne, taşikardi, beslenme intoleransı, terleme, büyüme geriliği gibi pulmoner konjesyon ve konjesitif kalp yetersizliği semptomlarının varlığı başarılı düzeltici tedavi adayı olduğunu gösteren çok önemli ipuçlarıdır. Fizik muayenede hiperdinamik olmayan bir kalp, ikinci kalp sesinin sert ve belirgin olması ve özellikle posttriküspit şantlarda üfürümün olmayışı pulmoner vasküler rezistansın yükseldiğinin önemli göstergeleridir.

Oksijen satürasyonu ilk değerlendirmede üzerinde durulması gereken belki de en önemli ve objektif veri olabilir. Asiyantotik konjenital kalp hastalıklarında oda havasında oksijen satürasyonunun ≥ 93 olması beklenir. Bunun altındaki değerlerde belli oranda sağdan sola şantın eşlik etmekte olabileceğinin göz önünde bulundurulmalıdır. Orta ya da geniş soldan sağa şanlı defektlerde istirahatle oksijen satürasyonu normal iken egzersiz ile desatürasyonun ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle bu tür olgularda, büyük çocuklarda egzersiz ile, infantlarda ise beslenme sırasında oksijen satürasyonlarına bakılmalıdır. Ek olarak, sol ventrikül sağ atriyum kominikasyonunun olduğu oblik şantlarda saturasyonun yükseleceği unutulmamalıdır. Yine PDA'lı olgularda preduktal ve postduktal sO_2 değerleri şantın yönü ve dolayısı ile tedavi yaklaşımı açısından önemli bilgi verir. Örneğin preduktal sO_2 değeri sınırdan olan bir olguda postduktal satürasyon düşüklüğü PDA da sağdan sola şanta, dolayısı ile önemli pulmoner hipertansiyona işaret eder. Diğer önemli bir nokta hastanın ikamet ettiği coğrafyanın rakımıdır. Ülkemizde özellikle Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgesinde yüksek rakımda yer alan birçok yerleşim merkezi vardır. Buralarda yüksek irtifaya bağlı olarak sO_2 değerlerinin normalden daha düşük olacağı unutulmamalıdır. Örneğin yüksek rakımda sınırdan bir oksijen satürasyon değerine sahip olan

olgular deniz seviyesinde olan bir merkeze geçtiğinde satürasyon değerlerinin yükselebileceği bilinmelidir. Özet olarak, solunum sistemi ya da nörolojik sisteme ait bozuklukların olmadığı durumlarda, konjenital kalp defekti olan bir çocukta oda havasında oksijen satürasyonunun %93'den düşük olması durumunda artmış pulmoner damar direnci ve iki yönlü şantı aklımızda bulundurulmalıdır.

Bir hastada oksijen satürasyonu izlemi yaparken şu noktaları akılda tutmakta fayda vardır: (I) dikkatli ve tekrarlayan ölçümler yapın; (II) üst ve alt ekstremiteler arasında karşılaştırmalar yapın; (III) mümkünse hem istirahat hem de eforla ölçüm yapın; (IV) kardiyak anomalinin tipini düşünün; (V) sistemik oksijen desatürasyonunun diğer tüm nedenlerini aklınızda tutun; (VI) değerlendirmenin yapıldığı irtifayı dikkate alın; ve (VII) diferansiyel oksijen satürasyonu (üst ekstremiteden daha düşük satürasyonlu alt ekstremitede) veya egzersizle desatürasyon, tam cerrahi veya kateter onarımı düşünülmenden önce invaziv hemodinamik değerlendirmenin mutlak olduğunu unutmayın. Defektin lokalizasyonu ilk değerlendirmede göz önüne alınması gereken diğer bir önemli husustur. Posttriküspit defektler ve özellikle sistemik arter ile pulmoner arter arasındaki direkt ilişkili şantlarda pulmoner hipertansiyon daha sık ve daha erken gelişirken, ASD gibi triküspit öncesi defektlerde defekt geniş dahi olsa pulmoner hipertansiyon gelişme riski daha az ve gelişme süresi daha yavaştır.

Bu bilgiler ışığında; 2 yaşın altında, eşlik eden sendromu olmayan, artmış pulmoner dolaşım ve konjesitif kalp yetersizliği bulguları, soldan sağa şant varlığına işaret eden belirgin üfürümü, hiperdinamik prekordiyumu olan, normal oksijen satürasyonuna sahip, ASD, VSD, PDA gibi basit defektli olgulara invaziv ileri değerlendirme gerektirmeden düzeltici girişimsel ya da cerrahi işlemler uygulanabilir. Ancak bu tür olgularda defektin düzeltilmesi kabul edilmiş tedavi seçeneği olsa da, bu olguların içinde dahi geniş defektli olanların %2'sinde postoperatif pulmoner hipertansiyon gelişebileceği unutulmamalıdır (11).

Non-invaziv görüntüleme yöntemleri

Konjenital kalp hastalıklı pulmoner hipertansif hastalarda non-invaziv görüntüleme yöntemleri tanı ve tedavi yönetiminde önemli bilgiler verebilmektedir. Telekardiyogram, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi tüm hastalarda yapılmalıdır. Buna karşın, bilgisayarlı tomografi (BT), BT anjiyografi, kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme, akciğer perfüzyon sintigrafisi ve bronkoskopik inceleme ise seçilmiş belli vakalarda uygulanabilir. PAH-KKH'li olgularda önerilen temel yaklaşım Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: PAH-KKH olgularında ilk değerlendirme, laboratuvar ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri	
Tüm olgular	Detaylı öykü, fizik muayene, oksijen satürasyonu Telekardiyogram / Akciğer grafisi Elektrokardiyografi Ekokardiyografi Tam kan sayımı Kan biyokimyası
Gerekli durumlarda	Bilgisayarlı tomografi ve/veya BT anjiyografi Kardiyak MRI Akciğer perfüzyon sintigrafisi Bronkoscopi Viral Seroloji

X-ray: Normal oksijen satürasyonu ve hiperdinamik kalp ile birlikte sol kalp yapılarının genişlemiş olduğunu destekleyen kardiyomegali, defektin halen düzeltilebileceğini desteklerken, buna karşın satürasyonu düşük,

hipodinamik ve normal boyutlarda olan bir kalp görüntüsü olguda pulmoner ve sistemik basınçların eşit olduğunun ve şantın iki yönlü olduğunu desteklemektedir. Pulmoner konus belirginliği, pulmoner stenoza sekonder gelişen poststenotik pulmoner arter dilatasyonu yokluğunda, pulmoner arter basıncının arttığının göstergesi olabilir. Oksijen saturasyonu normal olan soldan sağa şanlı olgularda AC grafisinde pulmoner vasküleritede artış, artmış pulmoner sirkülasyona işaret eder.

EKG: Tüm olgularda sağ ventrikülde hipertrofi ya da dilatasyon gibi pulmoner hipertansiyona bağlı olarak gelişebilen yapısal değişiklikler yönünden EKG dikkatle incelenmelidir. Posttriküspit defektlerde sağ ventrikül hipertrofisi ve ventriküler strain bulguları, artmış sağ ventrikül basınç ve volüm yükünün ve dolayısı ile pulmoner hipertansiyonun bir belirtisi olabilir. V1 de qR paterni, DII de p dalga amplitüdü, istirahatte kalp hızı, p dalga süresi, V1 de yüksek R, V5,6 da derin S dalga voltajı, R/S dalgası voltaj oranları, QRS ve QTc sürelerinin pulmoner hipertansif olgularda prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (12).

EKO: Konjenital kalp hastalıklarının tanı, tedavi, yönetim ve izlem basamaklarının tümünde en önemli görüntüleme yöntemi ekokardiyografi'dir. 2 boyutlu, M-mode, renkli ve spektral Doppler ekokardiyografi verileri ile patolojinin tanımı, defektin cinsi, lokalizasyonu, boyutu, kardiyak fonksiyonların durumu, kalp boşluklarının çapları, kapak fonksiyonları, şantın yönü, şant üzerindeki basınç gradiyenti, pulmoner akım hızı ve pulmoner arter basınçları hakkında detaylı bilgi elde etmek mümkündür. Detaylı segmental analiz ile elde edilen veriler çoğu olguda tedavi yönetimini belirlemede büyük oranda fikir verir. Genişlemiş sol kalp boşlukları, hiperdinamik kalp, artmış pulmoner akım hızı, soldan sağa yönlü şant, şant üzerinde anlamlı gradiyent, indirekt olarak ölçülen sağ ventrikül ya da pulmoner basınçların sistemik basıncın %50 den düşük olduğunu destekleyen Doppler verileri olan bir olgu yukarıda belirtilen klinik ve fizik muayene bulguları ile birlikte de desteklendiğinde, invaziv girişime gereksinim olmadan cerrahi ya da transkateter düzeltmeye uygun olarak düşünülebilir. Buna karşın, geniş defekte rağmen normal genişlikte kalp boşlukları varlığı, iki yönlü şant, laminar karakterde şant, şant üzerinde gradiyent olmaması ya da önemli derecede artmış indirekt pulmoner arter basınç değerleri, posttriküspit defektlerde sağ kalp dilatasyonu, azalmış pulmoner akım hızı varlığı mutlaka kalp kateterizasyonu ile invaziv değerlendirme gerektirir.

Tablo 2: Ekokardiyografik incelemede olgunun operable olduğunu destekleyen bulgular

<i>Sol kalp yapılarında dilatasyon</i>
<i>Soldan sağa şant ve şant üzerinde basınç gradiyenti</i>
<i>Artmış pulmoner akım hızı</i>
<i>Basit defekt</i>
<i>Normal sağ ventrikül fonksiyonları</i>
<i>Triküspit yetersizlik hızı <2.5 m/sn</i>
<i>RVOT VTI> 22 cm</i>
<i>Pulmoner ven VTI >20 cm</i>
<i>Triküspit yetersizlik hızı / RVOT VTI<0.11</i>
<i>sPAB/RVOT VTI<1.91</i>
<i>Sağ ventrikül MPI<0.48</i>

Ayrıca, solunum sistemine ait bozukluklar, ciddi postoperatif komplikasyon riskinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle, prematüre bebeklerde, bronkopulmoner displazili hastalarda ve Down sendromlu ve diğer gelişimsel veya edinsel bozuklukları olan seçilmiş hastalarda parankimal akciğer hastalığı için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiyi içeren genişletilmiş tanısal değerlendirme mutlaka planlanmalıdır.

Kalp Kateterizasyonu

Kalp kateterizasyonu, pulmoner hipertansif konjenital kalp hastalıklarının tanı, tedavi ve yönetiminde önemli yeri olan invaziv bir yöntemidir. Neredeyse tüm çocukluk yaş grubunda çoğu zaman sedasyon ya da genel anestezi gerektirmekte ve özellikle küçük çocuklarda prosedürel zorluklar yaşanabilmektedir. Hangi olgulara kalp kateterizasyonu yapılması gerektiğine dair öneriler literatürde olsa da kesin bir uzlaşma olduğu söylenemez. Ancak genel kanı infant dönemi dışında, yukarıda bahsedilen başlangıç değerlendirme, fizik muayene ve non-invaziv testler ile girişimsel ya da cerrahi düzeltme kararının büyük olasılıkla yeterli olamayacağı, postoperatif erken ya da geç dönem pulmoner hipertansiyon riskinin yüksek olduğu düşünülen olgularda, kararı destekleyici ya da yol göstericidir. Sağlıklı bir değerlendirme için stabil ve iyi bir hemodinamik kondisyon sağlamak ve uygun veriler elde etmek gereklidir. Bu amaçla aşağıda sıralanmış hususlara özen gösterilmelidir (1);

1. Sistemik hipotansiyona, kardiyak outputta düşüşe neden olabilecek medikasyonlardan, sistemik vazodilatörlerden kaçınmak,
2. Anestetik ve sedatif ilaçların akılcı kullanımına özen göstermek,
3. Hemodinamik verilerde dalgalanmaya neden olacak bolus ilaç uygulamalarından kaçınmak,
4. Hastanın oksijen saturasyonu, kan basıncı, kan gazı ve hemoglobin değerlerini yakın takip etmek böylece stabil bir hemodinamik, respiratuvar ve metabolik kondisyon sağlamak,
5. Basınç transdüserlerini iyi konumlandırılmak ve optimal sıfırlama işlemine özen göstermek böylece uygun ve doğru basınç ölçümleri elde etmeye çalışmak,
6. Kan gazı ölçümü için elde edilen kan örneklerini doğru almak ve hızla çalışılmasını sağlamak,
7. Bazal hemodinamik ölçümler esnasında O₂ kullanımından kaçınmak.

Bu bulgulara dikkat edilerek elde edilen veriler ışığında hesaplanan veriler doğru yorum yapılmasına, optimum kararı vermeye katkı sağlayacaktır. Elde edilen veriler ışığında olguda anti-pulmoner hipertansif tedavi gereksinimi, transkateter ya da cerrahi düzeltme endikasyonu yönünden yorum yapılabilir. 2018 yılında yapılan dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda PVRI <4 WU.m² olan olguların operable olduğu, 4-8 WU.m² arasında olanların 3.basamak merkezlerde olgu bazlı değerlendirilmesi, >8WU.m² olanların ise uzun süreli prognozun iyi olmayacağı ve muhtemelen inoperable olduğu belirtilmiştir (13).

Akut vazoreaktivite testi (AVT)

Akut vazoreaktivite testinin hangi olgulara yapılması gerektiği konusunda kesin veriler yoktur ve girişimsel ya da cerrahi operabilite kriteri olarak kullanımının kesin faydası gösterilememiştir.

AVT, PAH-KKH'li olgularda, geri dönüşümlü veya ilerleyici PAH ayrımını ve dolayısıyla operabiliteyi değerlendirmek için kullanılabileceğini belirten raporlar vardır (14). Ne var ki, pozitif AVT için spesifik bir kriter ya da PAH'ın geri dönüşümlü ya da uzun dönem iyi prognoz göstergesi olan spesifik hemodinamik hedefler halen net değildir (10). Ancak negatif vazoreaktivite testinin spesifik pulmoner anti-hipertansif tedavi başlanması gerektirdiği kabul gören bir görüştür. APAH-CHD hastalarda vazoreaktivite testi için en çok kabul gören ve önerilen vazodilatör ajan inhale nitrik oksittir (NO). Ancak birçok merkezde temin edilemediği bir gerçektir. NO temin edilemeyen durumlarda ise prostosiklin analogları, intravenöz sildenafil ya da bunlar da temin edilemiyorsa en son seçenek olarak %100 konsantrasyonda oksijen kullanılabilir (1). Önemli bir nokta olarak eğer vazodilatör ajan olarak O₂ kullanılıyorsa hemodinamik ölçümler esnasında parsiyel oksijen saturasyonunu dikkate alarak çözünmüş oksijen komponenti hesaba katılmalıdır.

Pozitif AVT kriterleri için en çok kullanılan kriterler Barst (15) ve Sitbon (16) kriterleridir. Barst ve ark. (15) pozitif AVT'ni artmış ya da sabit kardiyak indeks varlığında ortalama pulmoner arter basıncında ve PVR/SVR oranında %20 veya daha fazla düşüş olarak tanımlarken, Sitbon ve ark. (16) ise yine kardiyak indeks

düşmeden ortalama pulmoner arter basıncında 10 mmHg düşüş ile birlikte ortalama pulmoner arter basıncının 40 mmHg'nın altına düşmesini pozitif AVT kriteri olarak kabul etmektedirler. Yapılan bir kayıt çalışmasında Sitbon kriterinin daha iyi prognoz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (17). Yine Lopez ve O'Leary (18), bazal PVRI $<6 \text{ WU.m}^2$ ve PVR/SVR <0.3 olmasını operabilite için hemodinamik kriter olarak önermiş, bazal PVRI $6-9 \text{ WU.m}^2$ ve PVR/SVR oranı $0.3-0.5$ arasında olanlarda ise AVT yapılmasını, ve bu olguların aşağıdaki kriterler varlığında muhtemelen operable olduğunu önermişlerdir: a) PVRI'nin %20 den fazla düşmesi, b) PVR/SVR oranının %20 den fazla düşmesi, c) Final PVR $<6 \text{ WU.m}^2$ olması, d) final PVR/SVR oranının <0.3 olması. PVR'nin $8-10 \text{ WU.m}^2$ 'nin üzerinde ve PVR/SVR oranının 0.5 'in üzerinde olan olgulara yaklaşım tartışmalıdır. Zira farklı yaş gruplarında bu değerinin yorumlanması farklılık gösterecektir. Bazı yazarlar akut vazodilatör ajan ile PVR değerinin $4-6 \text{ WU.m}^2$ aralığına gerilemesinin olumlu bir bulgu olarak kabul etse de diğer yandan bazı yazarlar buna temkinli yaklaşmaktadır (1). Önemli bir nokta da şudur ki, kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi, yukarda belirtilen tüm noktalara dikkat edilerek yapılsa ve uygun değerlendirmeler ile optimum veriler elde edilse dahi, tek başına olgunun girişimsel ya da cerrahi operabilite kriteri olarak kullanılmamalıdır. Bu verilerin mutlak klinik ve ekokardiyografik veriler ile bir bütün olarak kullanılması ve değerlendirilmesi önerilir. Örneğin geniş defektli, sınırda satürasyon değerleri olan, ekokardiyografide sol kalp boşluklarında dilatasyon olmayan ve pulmoner akım hızı düşük olan ileri yaşlı bir olguda kateterizasyon değerleri genel kabul gören değerler arasında olsa dahi, bu olgunun postoperatif erken veya geç dönemde pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından yüksek riskli olacağı unutulmamalıdır. Böyle bir olguda düzeltmeden kaçınmak ya da fenestrasyon ile tedavi etmeyi düşünmek gerekebilir.

Tartışma ve Sonuç

Girişimsel ve cerrahi işlemlerdeki olumlu gelişmeler sayesinde PAH-KKH'li olguların önemli bir kısmı erken yaşta düzeltilebilmektedir. Ancak yine de geç yaşta tanı alan, pulmoner hipertansif olguların sayısı azımsanamayacak düzeydedir. Temel yaklaşım, detaylı klinik ve non-invaziv testlerin rehberliğinde, uygun olan olguları prosedürel olarak riskli ve komplike invaziv testlere gereksinim olmadan girişimsel ya da cerrahi düzeltmeye yönelmektir. Özellikle infan dönemindeki basit defektlerde detaylı bir yaklaşım ile olguların önemli bir kısmında erken veya geç postoperatif pulmoner hipertansiyon riski oldukça düşük olacaktır. Bu amaçla ilk değerlendirme ve non-invaziv testlere çok dikkatli ve detayı yönelmeye özen gösterilmelidir. Ancak özellikle geç yaşta tanı alan, geniş defektli, önemli pulmoner hipertansif ya da eşlik eden sendrom varlığı olgularında olmak üzere düzeltme sonrası rezidüel pulmoner hipertansiyon gelişimi beklentisi olan olgularda kalp kateterizasyonu düşünülmelidir. Her ne kadar, daha objektif ve direkt veriler elde etme olanağı nedeni ile çoğu kez tedavi yönetimine karar vermede sağlık profesyonelleri tarafından daha güven verici bir işlem olarak kabul edilse de, operabilite kriterleri konusunda kesin bir konsensüs olmadığı, prosedürün potansiyel riskleri, komplikasyonları ve sağlıklı veri elde etmekteki güçlükler unutulmamalıdır. Tek başına kateterizasyon bulguları ile tedavi ve yaklaşım yönetimini belirlemek doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Buna karşın olgunun öykü, klinik, fizik muayene, non-invaziv testler ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte ihtiyacı olan olgularda gerçekleştirilecek kalp kateterizasyonu verilerinin bir bütün olarak, her olguda kendine özgün değerlendirme yaklaşımı çok daha faydalı olacaktır. Böylece hem tedavi başarısı artacak hem de erken ve geç dönem rezidüel pulmoner hipertansiyon riski minimuma indirilmiş olacaktır.

Referanslar

1. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, Al Dabbagh M, Del Cerro MJ, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ.* 2014;4(2):330-41.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
3. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hy-

- pertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87.
4. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009;95(4):312-7.
 5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
 6. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35(11):716-24.
 7. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755-64.
 8. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78.
 9. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, Sekine Y, Aufiero TX, Sun K, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(6):1600-7; discussion 7-9.
 10. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
 11. Lindberg L, Olsson AK, Jogi P, Jonmarker C. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(6):1155-63.
 12. Waligora M, Tyrka A, Podolec P, Kopec G. ECG Markers of Hemodynamic Improvement in Patients with Pulmonary Hypertension. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4606053.
 13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
 14. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102 Suppl 2:ii23-9.
 15. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99(9):1197-208.
 16. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
 17. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, Beghetti M, Ivy DD, Berger RM, et al. Acute Vasodilator Response in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Current Clinical Practice From the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1312-23.
 18. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19(5):431-5.

ÇOCUKLAR HASTALARDA KALP/AKCIĞER TRANSPLANTASYONUNA GİDEN YOLDA SEYİR DEFTERİNDEN NOTLAR

Doç. Dr. İ. Cansaran Tanıdır, Doç. Dr. Erkut Öztürk

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Kalp nakli:

Kalp nakli herhangi bir nedenle oluşmuş ve medikal tedaviye rağmen son dönem kalp yetmezliği kliniğinde olan veya köprüleme “bridge” amacıyla yapay kalp destek cihazlarında takip edilen hastalarda uygulanacak son durak tedavidir. Kalp nakli, son dönem kalp yetmezliği olan erişkin hastaların yanında pediatrik hastalarda da Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında yer alan kendini kanıtlamış kesin bir tedavi yöntemidir.

Yapılan cerrahi işlem olarak pediatrik kalp nakli ile erişkin kalp nakli benzemekle beraber, bazı farklılıklar içerir. Temel farklılık ise; çocukların erişkinlerin minyatür bir örneği değil de büyüyen, gelişmekte olan bir canlı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu değişim içinde sadece vücut kitlesi yoktur; kas yapısı, immün sistemi, endokrin sisteminden metabolizmaya kadar birçok alanda gelişim/matürasyon devam etmektedir.

İlk kalp nakli için Christiaan Barnard ve Adrian Kantrowitz arasında, yarım yüzyıl önce büyük bir yarış vardı. 3 Aralık 1967’de Dr. Barnard ve ekibi Güney Afrika Cape Town’da Groote Schuur Hastanesinde 53 yaşında bir erkek hastaya kalp nakli yaparak dünyada ilk kalp naklini gerçekleştirdiler. Bundan 3 gün sonra Kantrowitz anensefalik bir bebekten almış olduğu kalbi Ebstein anomalisi ve ileri kalp yetmezliği olan 18 günlük yenidoğana nakletti, fakat hasta 5 saat sonra kaybedildi.

İlk çocuk / yenidoğan hasta Kantrowitz tarafından yapılsa da başarısız sonuçlar nedeni ile ekip bir süre ara vermek zorunda kaldı. Esas olarak çocuk hastalarda kalp naklinin yaygınlaşması 1983’de siklosporinin kullanımı sonrasında gerçekleşmiştir. 1984’te Dr Magdi Yacoub 10 günlük bir bebeğe nakil yapmış ve 18 gün yaşatabilmiştir. İlk başarılı çocuk kalp nakli yine 1984’te Columbia Üniversitesinde Dr Eric Rose tarafından 4 yaşında bir hastada gerçekleştirilmiştir. Beş yıl sonra ikinci kalp nakli yapılan bu erkek hasta 2006 yılına kadar (26 yaşına kadar) yaşamıştır.

Ülkemizde ise ilk kalp naklini 22 Kasım 1968 (dünyadan yaklaşık 1 yıl sonra) tarihinde Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi’nde Dr. Kemal Beyazıt gerçekleştirmiş ancak hasta yeni kalbiyle 18 saat yaşayabilmiştir. Üç gün sonra, bu kez İstanbul Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkezi’nde, Dr. Siyami Ersek, Türkiye’de ikinci kalp transplantasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu hasta da transplantasyon sonrasında sadece 39 saat yaşayabilmiştir. İstanbul Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi’nde 7 Eylül 1989’da Cevat Yakut ve Ömer Bayezid tarafından kalp transplantasyonu yapılan hasta ise ilk uzun yaşayan hasta olmuştur. Bu başarıda 1983 yılında tedaviye giren siklosporinin etkinliğini göz ardı etmemek lazımdır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde yenidoğan ve infant olgularda en sık kalp nakli nedeni kompleks konjenital kalp hastalıkları (KKH) iken, 2 yaşın üzerindeki olgularda kardiyomiyopatiler önde gelen nedendir. Bunun yanında günümüzde cerrahi tekniğin gelişmesi, başarılı postoperatif yönetim, teknolojik gelişmeler sayesinde orta-geç dönemde opere edilmiş hastalıklara bağlı kalp yetmezliği görülmesi sıklığı artmıştır. Ayrıca post operatif erken dönemde de yaşanan sorunlar nedeni ile posop erken kalp yetmezliğine giren hastalarda nakil ihtiyacı artmaktadır.

Unutulmaması gereken bir nokta ağır KKH olguların %20 kadarı yaşamının bir döneminde kalp veya kalp-akciğer nakline ihtiyaç duyacaklardır. Bu tek ventrikül hastalarında maalesef daha yüksek düzeydedir. Özellikle tek ventrikül hastalarının, ameliyat başarısı ve yaşam süresi kısa iken, günümüzde bu hastaların 20'li yaşlara kadar gelme şansı %40-60 arasında (alt tiplerine göre) değişmektedir. Bu nedenle bu tip hastalar ve total düzeltici tamir yapılmış hastalar (Fallot tetralojisi (TOF), büyük arterlerin tam transpozisyonu, ventriküler septal defektli pulmoner arter atrezisi (VSD-PA) gibi) yıllar içinde ventrikül disfonksiyonu geliştirerek bir nakil hastası adayı olmaktadır.

Diğer yandan hiç tedavi edilmemiş konjenital kalp hastalıkları da ayrı bir başlık oluşturmaktadır. Maalesef bu hastalarda gelişebilen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)/Eisenmenger sendromu, işi daha da karışık bir hale getirmektedir. Bu hastalarda kalp ve akciğer naklinin beraber yapılması gerekebilmektedir.

2. Kimlere kalp nakli yapılır, kimlere yapılmaz? (Endikasyonlar / Kontrendikasyonlar)

Öncelikle hastanın kalp nakli için uygun bir aday olup olmadığı değerlendirilmelidir. Temel kural; uygun tıbbi tedaviye rağmen 1 yıllık yaşam beklentisi %60'ın altında olan hastaların değerlendirilmesidir. Her ne kadar çocuklardaki kalp nakli gerektiren hastalık alt tipleri oldukça geniş spektrumda olsa da kabaca endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve kısa-uzun dönem takip ve tedavi planlamaları erişkinlerinkine yakındır. Özünde; diğer tüm tedavi modalitelerinin cevap vermediği son dönem kalp yetmezliği hastaları kalp nakli için bir adaydır.

Ancak izole kalp nakli için endikasyonun (gerekçelerin) ortaya koyulmuş olması hastaya nakil yapılabileceği anlamına gelmez. Nakil yapılması için bazı tıbbi, sosyal, ekonomik ve psikolojik şartların da uygun olması gerekir. Ayrıca nakil sonrasında da kontrollere uyum, hastanın ebeveynleri tarafından bakımı, büyük ise öz bakımı, hastaya bakacak ebeveynlerin durumu ve sosyoekonomik düzey gibi şartların sağlanması gerekir.

Tıbbi olarak ilk bakılması gerekenler; kalp anatomisi/büyüklüğü, kalp fonksiyonu ve pulmoner vasküler direnç ve hastanın genel sağlığıdır. Bunların için temel testler yapılır, hastaya anjiyografi yapılır, gerekli hastalarda (kompleks kalp hastalığı ve eşlik eden akciğer hastalığı) bilgisayarlı tomografi, efor testi, sistemik hastalıkların taranması (diyabet, obezite, renal yetmezlik, hipertansiyon, metabolik bozukluk ve metabolik hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar, kanser varlığı, romatolojik hastalıklar gibi) ve herhangi bir hastalık nedeni ile tedavi altında ise kontrollü olup olunmadığının saptanması için gerekli tetkikler, psikiyatrik değerlendirme (hem aile-hasta bakımını üstlenecek kişiler- hem de hasta için) yapılmalıdır. Bunlara ilerde ayrıca değinilecektir.

Uzamış kalp yetmezliğine sekonder gelişen fiks pulmoner hipertansiyon, maalesef ki izole kalp nakli için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Bu hastalarda kalp-akciğer nakli veya kalp içi defekte göre akciğer nakli yapılması gerekecektir (ileride ayrıntılı değinilecektir). Bu durumun değerlendirilmesi için nakil öncesi yapılan kalp kateterizasyonunda Pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve Transpulmonik Gradyent (TPG: ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) – Pulmoner kapiller wedge basıncı (mPCWP) veya ortalama sol atriyum ortalama basıncı (mLAP)) hesaplanmalıdır. PVR değerinin $6 \text{ WoodU} \times \text{m}^2$ ve TPG'nin 15 mmHg 'den düşük olması ve vazodilatör ajanlara pozitif pulmoner vasküler yanıt alınması birçok üniteye kalp nakli için uygun değerler olarak kabul edilmektedir. (Burada bir kısa not eklemek gerekli. Bazı yayınlarda $9 \text{ WoodU} \times \text{m}^2$ saptayan çalışmalarda vardır. Bu nedenle 6-9 arası değerleri gri zon olarak düşünmemiz gerekir) Diğer yandan Diastolik TPG (diastolik PAP – mPCWP or mLAP) kalp nakli sonrasında geriye dönüşebilir pulmoner arter basınçlarını göstermektedir. 7 mmHg değerinin üzerinde olması kalp nakli açısından riskli görülmektedir. Tabi ki bu değerler çocuk hastalarda hastalık spektrumunun geniş olması nedeni ile hasta bazlı düşünülmesi gerekli olan değerlerdir.

Hastanın genel durumu değerlendirildiğinde; gastrointestinal sistem (protein kaybettirici enteropati), akciğerler (PAH, Amfizem, şilotoraks, plevral efüzyon, plastik bronşit gibi), böbrekler (renal yetmezlik), karaciğer (siroz) gibi birçok organ sistemlerinde etkilenme olmuş olabilir. Bunun yanında ödem, kaşeksi, asit, enfeksi-

yonlara yatkınlık, sendrom varlığı, mental ve motor durum hem nakil için sınırları değiştirmekte hem de nakil sonrası takipte problemler oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Literatür değerlendirildiğinde; yaş olarak küçük hastalarda ve tüm çocukluk çağında KKH nakilde ilk sırayı alırken adolesanlarda kardiyomiyopatiler ilk sırayı almaktadır. Adolesan hastalarda kardiyomiyopatiye bağlı nakil sıklığı KKH'nın yaklaşık 2 katıdır.

Tıbbi olarak endikasyon ve kontrendikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Kalp Nakli İçin Endikasyon ve Kontrendikasyonlar	
Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
- Son dönem kalp yetmezliği olup tüm medikal tedaviye rağmen fonksiyonel durumda ilerleyici kötüleşme. - İntravenöz inotropalara, diüretiklere ve mekanik dolaşım (ECMO veya intraaortik balon pompası) desteğinin kesilememesi, kesilmesi durumunda kötüleşme - Cerrahi tedavi, medikal veya transkateter tedavi seçeneği olmayan kompleks konjenital kalp hastalığı. - Medikal tedavi veya cihaz desteğine rağmen düzelmeyen bu desteklerin çekilmesi durumunda kliniği kötüleştiren aritmiler. - Dirençli aritmi, kardiyak output düşüklüğü, inflow ve/veya outflowda önemli darlık yapan, ventrikül fonksiyonlarını bozan medikal tedaviye dirençli (küçülme göstermeyen) ve cerrahi tedaviyle çıkarılamayacak olan kalp tümörleri. - İleri bir tarihte izole kalp transplantasyonu engelleyecek sistemik ventriküler yetmezliğe sekonder ilerleyici pulmoner hipertansiyon - İlerlemiş kalp yetmezliğine bağlı çok düşük yaşam kalitesine sahip olan hastalar - Fontan failure olup transkateter tedavi veya cerrahi ile düzeltilemeyecek olan hastalar ile veya Fontan'ın mortal tedavi edilemeyen komplikasyonları (protein kaybettirici enteropati, plastik bronşit, tekrarlayan plevral veya abdominal asit gibi) ortaya çıkmış hastalar.	- Aktif malignite varlığı veya remisyonda olsa dahi yüksek tekrarlama riskine sahip malignitesi olan hastalarda - Dekompanse karaciğer sirozu - Geri döndürülemeyecek olan önemli böbrek anormalliği/disfonksiyonu ve ilerleyen dönemde sürekli diyaliz veya böbrek nakli olma durumu mevcut olan hastalarda - Sadece kalp nakli ile çözülmesi olası olmayan ilerleyici veya dirençli çoklu organ yetmezliği durumu - Mortalitesi yüksek ve yaşam süresi düşük olan ilerleyici sistemik hastalık (genetik, metabolik, sendromik veya nörolojik hastalık). <i>Uygun anastomozla ilgili anatomik kaygılar, özellikle hipoplastik pulmoner arterler ve venler ve torasik aortanın ciddi hipoplazisi.</i> - Pulmoner vasküler direncin şiddetli ve sabit yükselmesi - Diğer önemli organ disfonksiyonlarının (nöro-gelişimsel gecikme dahil), nakil sonrası tedavi rejimlerine uymamaya veya düşük yaşam kalitesine yol açmasının yüksek olduğu hastalar - Uygun bir multidisipliner ve koruyucu ekip katılımına rağmen - Tekrarlayan tıbbi uyumsuzluk geçmişi. - Nakil sonrası tedavi rejimlerine uyumsuzluğa yol açacak, tedaviye uygun olmayan psikolojik veya psikiyatrik durumlar. - Nakil sonrası tedavi rejimlerine uyumu sağlamak için uygun sosyal ve/veya sosyoekonomik desteğin olmaması.

Tablo 1: Kalp Nakli İçin Endikasyon ve **Kontrendikasyonlar**

Rölatif Kontrendikasyonlar	Retransplantasyon endikasyonları
- Remisyonda malignitesi olan hastalar bireysel bazda değerlendirilmelidir. - Geri dönüşümlü olmayan, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar. - Bakteriyel, fungal veya ciddi viral enfeksiyondan dolayı aktif sepsis olan hastalar, uygun tedavi başlatıldıktan sonra bireysel olarak değerlendirilmelidir. - Diabetes mellitusa bağlı şiddetli uç organ hasarı kanıtı olan hastalar - Morbid obezite - Sınırlı venöz erişim - Yüksek seviyelerde insan lökosit antijen (HLA) antikoru ile önceden duyarlılaşması olan hastalar. <i>(Hastalara nakil yapılması planlanıyor ise hemen tedavisine başlanmalıdır.)</i>	- Ciddi kardiyak allogreft vaskülopati - Akut greft rejeksiyonu kanıtı olmayan greft disfonksiyonu

3. Kalp nakli yapılacak hastaları nasıl yönetelim.

a. Kalp nakli adaylarının nakil öncesi değerlendirilmesi:

Bu dönem oldukça zahmetli ve zor bir dönemdir. Eğer belirli bir sürede nakil yapılacak kalp bulunamaz ise bazı tetkiklerin tekrar edilmesi gerekir. Kalp nakil alıcısında kilo, boy, vücut yüzey alanı, kalp nakli endikasyonu, almakta olduğu tedaviler, klinik durumu, başka organ tutulumu, nörolojik durumu, başka organlarda ilerleyici hastalığının olmaması temel kavramlardır. Bu bilgilerin net olarak bilinmesi ve medikal kayıtlarının tam olması gerekmektedir. İkinci olarak kalp nakline kontrendike bir durumu olmamalıdır ve alıcının yaşam beklentisini etkileyebilecek aktif enfeksiyon veya sistemik hastalık belirtileri için kapsamlı bir fizik muayene gereklidir.

Hastaları hemen nakle vermemek için öncelikle hastayı kalp yetmezliğine sokan altta yatan hastalığın tedavisi ön planda düşünülmelidir. Bundan sonra altta yatan hastalık eğer sistemik bir hastalık ise kalp nakli sonrasında bunun geri dönüp dönmeyeceği öğrenilmelidir. Tek ventrikül hastalarında bunlara ilaveten, plastik bronşit, şilotoraks, protein kaybettiren enteropati, gibi tek ventrikül komplikasyonları değerlendirilmelidir.

- **Ekokardiyografi:** Burada bir bir belirtemeyeceğimiz detaylı bir ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ve kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi en önemli noktalardır.
- **EKG ve 24 saatlik ritim Holter monitorizasyonu**
- **Kalp kateterizasyonu ile:** sistemik venler ve dönüş anomalileri, pulmoner venler ve dönüş anomalileri, Kalbin pozisyonu, Aorta, Koroner arterler, Göğüs duvarında olan majör venöz yapılar

nakil için bakılmalıdır. Tüm basınçlar ölçülmeli ve gerekli hastalarda inhale nitrik oksit (iNO) ile PVR değerlendirilmelidir.

- **Viyabilite testi (Thallium-201, PET gibi):** Erişkinde rutinde var ancak çocuklarda rutinde yok.
- **Efor testi:** VO'maks seviyesinin görülmesi için gerekli
- **Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (VPS):** gerekli hastalarda
- **Bilgisayarlı tomografi (BT):** Kalp anatomisi
- **Manyetik rezonans anjiyografi (MRI):** Kalp anatomisi, fonksiyonları, kardiyak debi, T2 sekanslı lenfoanjiyogram (tek ventrikül hastalarında)
- **Psikiyatrik değerlendirme:** Hem aile hem de hasta için uzun ve zorlu bir yolculuk olacağı için tüm aile üyeleri değerlendirilmelidir. Burada sadece organik veya psikiyatrik bir hastalık aranmaz. Aynı zamanda tedavi sürecini uyum, belki uzun süreli yatışın ve sonrasında hastaneye yakın bir yerde yaşamaya devam etmenin gerektireceği yükümlülükler de sorgulanır.
- **Genetik:** Hastaların altta yatan bir genetik hastalığının olup olmadığı (primer pulmoner hipertansiyon veya konjenital kalp hastalığı durumlarında) araştırılmalıdır. Buna göre verilecek yaşam süresi, mortalite ve morbidite değerlendirilmelidir.
- **Bronkoskopi:** Eş zamanlı akciğer nakli yapılacak ise *donör akciğerine* yapılmalıdır.
- **Diğer bölümler ile konsültasyonlar:** Hastamız bir kanser sonrasında ilaca bağlı kardiyomiyopati geçirmiş, renal yetmezliğe veya metabolik hastalığa sekonder kalp yetmezliğine girmiş olabilir. Bu nedenle gerekli bölümler ile hastanın yaşam süresi ve hastalığının durumunun görüşülmesi gerekir. Ayrıca nöroloji ile hastanın mental durumunun ve nöromotor aktivitesinin değerlendirilmesi gerekir. pediatrik kalp damar cerrahı, pediatrik kardiyak anestezi uzmanı, çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı, çocuk nöroloji uzmanı, çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı, genetik uzmanı, gerekli görülmesi durumunda çocuk nefroloji, çocuk endokrin, çocuk hematoloji, çocuk gastroenteroloji, çocuk göğüs hastalıkları, çocuk metabolizma bölümlerinin uzmanları, beslenme/diyetisyen uzmanı, fizyoterapist gibi bölümler ile iletişim halinde olunmalıdır.
- **Kan örnekleri:** ABO kan grubu, Tam kan sayımı, kan biyokimyası, koagülasyon testleri, tiroit fonksiyon testleri, kreatinin klirens testi, PT/PTT, INR, lipid profili, HbA1c, Serolojik testler (Hepatit B, Hepatit C, Human immundeficiency virus (HIV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), Toxoplazma, Herpes simplex virüs (HSV)). Bazı spesifik anti-human lökosit antijenleri (HLA) ve HLA antijenlerine karşı spesifik antikorların ölçülmesi gerekir.
- **Aktif enfeksiyon varlığının değerlendirilmesi:** Burun, boğaz ve perineal sürüntü, orta idrar kültürü, Kan kültürü (gerekli olgularda), CRP, Prokalsitonin, PPD (Tüberkülin) testi
- **Aşılar:** Hepatit A, Hepatit B, Pmonokok, Tetanoz, Varisella, Herpes zoster, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşılarının etkin olup olmadığı nakil öncesi taranmalı ve gerekli ise nakil öncesi bu aşılar yapılmalıdır. Boğmaca, İnfluenza, Meningokok, Human papilloma virüs (HPV) aşıları yapıldı ise seroloji bakmaya gerek yoktur ancak bunların aşıları nakil öncesi yapılmalıdır.

- **Diş sağlığı:** Diş hekimi tarafında dişlerin değerlendirilmesi de işlem öncesi uygun olacaktır.

Tüm tetkikleri yaparken hastanın durumunu değerlendirmek gereklidir. Bu tetkikler ayaktan nakil bekleyen bir hastaya yapılabilecek iken hastaneye yatan bir hastada da yapılabilir. Kalp nakli bekleyen bir hasta gereklilik durumunda yatırılmalı, medikal tedavisi düzenlenmelidir. Gerekli durumda intravenöz inotrop ilaçlara geçilmeli ve gerekir ise entübe edilmelidir. Kalp/akciğer veya kalp-akciğer nakli bekleyen hastalarda yardımcı destek cihazları düşünülebilir. Kısa süreli destek için arterio-venöz ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (AV-ECMO) veya intraaortik pompa cihazları bir çözüm olabilecek iken, uzun süreli olarak ventriküler destek cihazı (VAD) veya yapay kalpler çözüm olabilir. Eğer hasta nakil için uygun bir aday değil ise VAD veya yapay kalp bu hastalarda son tedavi noktası olabilir. Eğer nakil için uygun bir hasta ise Statü -1 olarak listeye girmesi gerekir. Bu durumda tüm destek cihazları köprüleme (bridge) tedavisi olarak kullanılacaktır.

Kalp hastalarının yönlendirilmesi: Bu konu maalesef erişkin kalp hastaları kadar keskin sınırlarla belirli değildir. Bu nedenle transplantasyonsuz yaşam beklentisinin 2 yıl veya daha az olması her zaman geçerli bir kriter olmayabilir. Çünkü bazı hastalar beklenilmedik şekilde 2 yıldan daha çok yaşayabilirler. Bu noktada yaşam süresi ile birlikte yaşam kalitesi ön plana gelmektedir. Bizim ünitemizde uyguladığımız yaklaşım yukarıdaki endikasyon ve kontrendikasyon varlığına göre değerlendirmek. Endikasyonu olan hastalarda; hastaların listeye girebilmesi, klinik takip ve gözleminin, nakil öncesi hazırlıklarının yapılabilmesi için hastaların nakil yapılan bir üniteye yönlendirilmesidir. Ayrıca kontrendikasyon varlığında da ikinci bir resmi görüş alınabilmesi için nakil yapılan üniteye konseye çıkartılması için yönlendirilmesidir. Bu tip hastalar nakil yapılacak üniteye nakil doktoru ile görüşülerek tüm tetkikleri ve hikayesi özetlenerek gönderilirler.

2013 yılı sonunda Kalp Nakilleri Bilimsel Danışma Komisyonu tarafından acil kalp bildirimlerinin değerlendirilmesi ve yeni kriterlerin oluşturulması için bir çalışma yapılmış ve hastalar çok acil (Statü 1A), acil (Statü 1B) ve elektif (Statü 2) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2). Statü 1 olan hastalar zaman kaybetmeden nakil yapılabilen üniteler ile iletişime geçilip sevk gerçekleştirilmelidir.

Statü 1A özellikleri taşıyan hastaların yurtdışında bekleme sırasındaki mortalite riski %20 iken destek cihazlarının kullanımı ile %10 civarına inmiştir.

TABLO 2: Pediatrik kalp nakli planlanan hastaların bekleme listesinde sınıflandırılma kriterleri.	
Statü 1A kriterleri	
• Solunum destek sistemi gerektiren hastalar, • Mekanik destek cihazı gerektiren hastalar (örneğin ECMO), • İntra-aortik balon pompa desteği gerektiren hastalar, • Sistemik seviyenin %50'sinden daha fazla reaktif pulmoner hipertansiyonu olan akkiz veya konjenital kalp yetmezliğinde 6 aydan küçük olan hastalar* • Duktus açıklığını idame ettirebilmek için PGE1 tedavisi alan hastalar* • Yüksek doz pozitif inotropi infüzyonu alan hastalar (dobutamin >7,5 µg/kg/dak, veya milrinon >0,50 µg/kg/dak veya bunlar ilaveten dopamin > 5 µg/kg/dak.), • Yukarıdaki bulguları karşılamayan ancak kalp nakli olmaksızın beklenen yaşam süresi 14 günden daha az olan hastalar (örneğin tedaviye cevap vermeyen inatçı aritmiler),	
Statü 1B kriterleri	
• Düşük doz tekli pozitif inotropi desteği gerektiren hastalar (dobutamin veya dopamin < 7,5 µg/kg/dak), • Altı aydan daha küçük yaşta olup Statü 1 A kriterlerini karşılamayan hastalar, • Gelişme geriliği olan hastalar	
Statü 2 kriterleri	

TABLO 2: Pediatrik kalp nakli planlanan hastaların bekleme listesinde sınıflandırılma kriterleri.

- Kalp yetmezliği olup Status 1A, 1B kriterlerine girmeyen hastalar.

* bu tip hastalarda biz ünitemizde cerrahi tedaviyi ilk planda düşünüyoruz.

4. Dünyada ve ülkemizde kalp nakli ve sonuçları;

Dünya çapında yapılan pediatrik kalp nakli sayısı zamanla artmaya devam etmekte, günümüzde yılda 600-700 pediatrik kalp nakli yapılmaktadır. Bu belirgin artışa rağmen, pediatrik kalp nakli yapan merkezlerin sayısı 1990'ların sonundan bu yana sabit kalmıştır. Bu merkezlerin çoğu ortalama yılda 1-4 nakil rapor ederken, bazı merkezler ise yılda 5-9 veya nadir merkezler ondan fazla nakil yapabilmektedir.

Günümüzde pediatrik kalp nakli yapılanların %60'ından fazlası en az 10 yıl yaşamaktadır. Pediatrik hastalarda kalp nakli sonrası 20 yıllık takipte birçok hasta erişkin yaş grubuna girmiş olup %50'sinden fazlası yaşama devam edebilmektedir.

Ülkemizde toplam 15 kalp nakli merkezinde yılda 80-90 hastada kalp nakli yapılmakta olup, pediatrik hasta sayısı yaklaşık 10-15 kadardır. Nakil sayıları maalesef COVID-19'un hayatımıza girmesi ile önemli ölçüde azalmıştır. Tüm nakil hastaları ve nakil bekleyenler Tablo 3'de gösterilmiştir. Organ nakli merkezleri yönergesi'ne göre bu rakamlar yıllık olarak değişebilmekte, bazı hastanelerin nakil ruhsatları iptal edilirken, bazılarının yeni nakil ruhsatları verilmektedir. Örneğin yılda 3'den az sayıda kalp nakli yapan veya yıllık hasta yaşam süresinin veya greft yaşam süresinin belirli düzeylerin altına düşmesi halinde merkez Bakanlıkça ikaz edilir ve sonrasında ruhsatları iptal edilir.

TABLO 3 : Ülkemizde yıllara göre Kalp, Akciğer nakli bekleyen hasta sayıları ve nakil yapılan hasta sayıları.

Yıllar	Kalp		Akciğer	
	Bekleyen Hasta sayısı	Yapılan hasta sayısı	Bekleyen Hasta sayısı	Yapılan hasta sayısı
2020	952	21	68	11
2019	1161	84	89	33
2018	1092	91	64	43
2017	955	76	66	42
2016	746	70	40	22
2015	656	89	50	30
2014	566	78	38	33
2013	435	63	38	32
2012	349	61	16	25
2011	251	95	4	5

Genel olarak bakıldığında; hastanın genel durumu, risk statüsü, destek cihazında olup olmaması, altta yatan etiyoloji ve endikasyonu, 10 kg altında olmak, önde gelen risk faktörleridir. Yurt dışı yayınlarda; 1980'lerde 5 yıllık survival %50'larda iken günümüzde %80'lere kadar yükselmiştir. İnfüzlardaki survival adolesanlardan daha yüksek olarak görülmektedir. Bugüne kadar yapılmış tüm pediatrik kalp nakli hastaları incelenir ise; 1 yıllık survey %84, 3 yıllık survey %79, 5 yıllık survey %74, 10 yıllık survey %62, 15 yıllık survey %52, 20 yıllık survey %43 ve 25 yıllık survey %36'dır. Ancak bu rakamlar yurt dışı rakamlarıdır.

Diğer yönden yaşlara göre değerlendirme yaptığımızda; endikasyon olarak konjenital kalp hastalığı, nakil

sonrası 1 yıllık sağ kalım için hem pediatrik hem de erişkin hasta grubu için risk teşkil eder. Tüm kalp nakilleri değerlendirildiğinde zaman içinde erken dönem sağkalım oranında artma görülmekteyken KKH'na bağlı nakillerde bu iyileşmenin daha az olduğu görülmektedir. Pediatrik kalp nakillerinde ortalama yaşam süreleri; infant hasta grubu için 20 yıl, 1-5 yaş arası çocuklar için 17 yıl, 6-10 yaş arası çocuklar için 14 yıl, adolesanlar için 12 yıl olarak bildirilmektedir. Kalp nakli yapıldıktan sonra geçen beş yıllık zamanda retransplantasyon gerektiren durumlar nadir olarak ortaya çıkarken, beş yıl geçtikten sonra retransplantasyon sıklığı artmaktadır. Infant grubunda yapılan kalp nakillerinde erken ölüm oranı yüksek bulunurken, adolesan kalp nakillerinde de geç ölüm oranı yüksek çıkmıştır.

Adölesan alıcılarda (11-17 yaş arası) kalp nakillerinin %63'ü kardiyomiyopati, %27'si KKH'ları, %7'si malignite, koroner arter hastalığı nedeniyle yapılmaktadır.

İnfant hastalarda nakil sonrası erken mortalite yüksek iken, adolesan kalp nakillerinde geç ölüm daha yüksektir. Erken organ rejeksiyonu, KKH teşhisi ve ECMO desteği altında nakil yapılması yaşam süresini azaltmaktadır. 1 yıllık mortalite nedenleri ise; donör yaşı, nakil öncesi bilirubin ve kreatinin değerleri, alıcı/verici ağırlık oranıdır. 5 yıllık surveyde ise KKH'nın tipi yer almaktadır.

Fontan sirkülasyonu için uygun olarak değerlendirilen tüm hastalarda kalp nakli de uygun bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Özellikle atriyo-ventriküler kapak yetersizliği, orta derece yükselmiş PVR ve sistemik ventriküler fonksiyonların bozulması, sürekli siyanoz gibi Fontan sirkülasyonu için yüksek risk oluşturan durumlarda kalp nakli tercih edilir. Tek ventrikül fizyolojisindeki hastalar nakil yapılan hastaların üçte birini oluşturur. Fontan failure nedeniyle yapılan kalp naklinde survival 1 yıllık %80, 5 yıllık %71 civarındadır.

Benzer risk atriyal onarım yapılmış büyük arterlerin transpozisyonunda ve fizyolojik tamir yapılmış doğuştan düzeltilmiş transpozisyonunda da kaydedilebilir. Sağ ventrikül çıkım yolu darlıkları (Fallot tetralojisi gibi), sol ventrikül çıkım yolu darlıkları, septal defektler kalp nakli yapılan diğer hasta grubunu oluşturur.

Destek cihazlarındaki durum değerlendirilecek olur ise; KKH nedeni ile ECMO desteğine alınmış hastalarda hastane taburculuk şansı en iyi merkezlerde %40-50 arasındadır. Ancak kalp nakli öncesinde nakil için köprüleme tedavisi amaçlı ECMO desteğine alınan hastalarda bu oran %20'ye kadar düşmektedir.

5. Akciğer nakli:

Dünyaya baktığımızda 2010-2018 tarihleri arasında toplam 33891 erişkin ve 907 çocuğa akciğer nakli yapıldığını görmekteyiz. Sağ kalım oranları ise 1 yıllık %85, 5 yıllık %70'ler civarında olarak bildirilmiştir. Ülkemizde toplam 3 akciğer nakli merkezinde yılda toplam 30-40 hastada (erişkin-çocuk) akciğer nakli yapılmaktadır. Bu 3 merkezin hem kalp hem de akciğer nakli yapma lisansı vardır. Nakil sayıları maalesef COVID-19'un hayatımıza girmesi ile üçte bir oranına kadar azalmıştır. Ülkemizde tüm nakil hastaları ve nakil bekleyenler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çocuklardaki önemli bir nokta bekleme listesinde geçen zamandır. Bunun nedeni ise uygun büyüklükte organ bulunmasındaki zorluktur. Diğer yandan 2 yaşın altındaki infantlarda ABO uyumlu organ seçme zorunluluğunun olmaması organ havuzunu genişletmektedir.

Akciğer nakli yapılan hastalık grupları en çok intestinal akciğer hastalıkları, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı amfizem, tomboembolik akciğer hastalığı ve pulmoner arterial hipertansiyondur. 6-17 yaşları arasındaki en sık endikasyon Kistik Fibrozis olmakla birlikte gün geçtikçe idiyopatik pulmoner hipertansiyon (IPAH) hastası sayısında artış yaşanmaktadır. Şimdilik IPAH 1-5 yaş arası nakillerin en sık nedenidir. 1 yaş altında ise Sürfaktan protein B eksikliği ve pulmoner hipertansiyon (IPAH değil KKH'na bağlı) en sık endikasyonlar olarak önümüze çıkmaktadır.

Konumuz KKH ve pulmoner arteriyel hipertansiyon olduğu için ağırlıklı olarak bu konu üzerinde durulacaktır. Buradaki önemli bir nokta da izole pulmoner arterial hipertansiyon haricinde pediatrik hasta grubunda bu hastalarda KKH olduğu için hem kalp hem akciğer naklinin eş zamanlı yapılması gerekliliğidir. Ancak bu işlem daha zor olduğu için kararını vermek oldukça zorlayıcıdır.

Endikasyonlar; medikal tedaviye yanıt vermeyen, klinik ve fizyolojik olarak ileri derecede ilerlemiş akciğer hastalığı, akciğer nakli olmaması durumunda ölüm olasılığının yüksek olduğu (%50'den fazla) hastalar ve nakil sonrası yaşam şansının %80'den fazla olduğu hastalardır.

Erişkinden farklı olarak çocuklarda; onam alınması, tedaviye uyum, sosyoekonomik ve psikolojik faktörler, beslenme durumu, büyüme gelişme potansiyeli ve büyüme gelişme geriliği varlığı düşünülmesi gereken durumlardır.

Kontrendikasyonlar ise kalp nakli ile yaklaşık olarak aynıdır.

Pulmoner arterial hipertansiyonlu 18 yaş altı hastalar; önemli sağ ventriküler disfonksiyon, klinik semptomlarda ilerleme, hayatı tehdit eden senkop veya hemoptizi varlığı, büyüme gelişme geriliği, WHO Class 3 üzerinde olması, yüksek veya yükselmekte olan tedavi ile düşürülemeyen serum B-tipi natriüretik peptit (BNP) veya N-terminal (NT)-pro hormon BNP (NT-proBNP) düzeyleri, kalp kateterizasyonu ile elde edilen (kardiyak indeks, ortalama PAB, sağ atriyum basıncı ve PVR), intravenöz veya subkutan prostosiklin ihtiyacı olması, tekrarlayan hastaneye yatış öyküsü, pulmoner hipertansiyona sekonder gelişmiş olan karaciğer veya böbrek yetmezliği ve hasta maksimal (üçlü) PAH spesifik tedaviye rağmen "European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network" değerlendirmelerine göre 3-6 ay boyunca halen orta-yüksek risk grubunda kalmaya devam ediyor ise akciğer nakli için uygun merkeze yönlendirilmelidir.

IPAH olan hastalarda erken yönlendirme diğer patolojilere göre öncelik taşır. Nakil zamanı gelene kadar semptomların azaltılmasında Potts şantı veya atriyal septostomi işlemi düşünülebilir. Tüm tedavilere rağmen hasta yüksek risk kategorisinde ise akciğer nakli sırasına koyulur.

KKH olup tamir edilebilen patolojilerde kardiyak defekt tamiri + akciğer nakli opsiyonu akılda tutulmalıdır.

6. Kalp-Akciğer Nakli:

İlk kalp-akciğer nakli 1981 yılında Reitz ve arkadaşları tarafından primer pulmoner hipertansiyonlu bir hastada uygulanmıştır. Ülkemizde ise Dokuz Eylül üniversitesinde Öztekin Oto ve arkadaşları tarafından 11 yaşında bir hastaya uygulanmıştır. Ancak yıllar geçtikçe kalp-akciğer nakli sayısı ve yapan merkez sayısı azalmıştır. Bunda; hastaların erken ve etkin tedavisi, anti pulmoner hipertansif tedavinin öne geçmesi ve hastaların bir kısmının sadece akciğer nakli ile durumunun düzeltilmesi olduğu düşünülmektedir. International Thoracic Organ Transplant Registry'ye göre 1987 ile 2018 tarihleri arasında 573 hasta kalp-akciğer nakli için listeye alınmış ancak 209'una başarılı bir şekilde nakil yapılabilmektedir. Bu hastalarda çocuk açısından değerlendirildiğinde 1987-2007 tarihleri arasında 20, 2007-2020 tarihleri arasında sadece bir hastaya yapıldığı saptanmıştır. International Society for Heart and Lung Transplantation bilgi depolama sistemine göre ise 2018 yılında dünya çalında 62 hastaya kalp-akciğer nakli yapılırken bunlardan sadece üçünün çocuk olduğu vurgulanmıştır.

Kalp-akciğer naklinin genel yaşam beklentisi 1 yıllık %70 ve 10 yıllık %25 civarındadır. Ancak bu yaşam beklentisi birçok faktörden etkilenir. 11 yaş üzerinde KKH ve Eisenmenger sendromu olanlarda beklenti en yüksek düzeyde iken, infantlarda 10 yıllık yaşam şansı %13 civarındadır. Amerika Birleşik Devletleri verisine göre ise infant hastalarda kalp-akciğer nakli sonrası yaşam şansı 1 yıllık %46, 5 yıllık %26'dır.

Kalp-akciğer nakli endikasyonları yaşa göre değişmekle birlikte en sık neden 1-5 yaş aralığında KKH ve pul-

moner hipertansiyonun olduğu olgulardır. 5 yaşın üzerinde ise pulmoner hipertansiyon en ön planda yer alır.

Kombine kalp-akciğer transplantasyon endikasyonuna bakıldığında Eisenmenger fizyolojisinde olan veya IPAHA olup önemli derecede kardiyak disfonksiyonu olan hastalar gelmektedir. Sekonder pulmoner hipertansiyon yapan konjenital kalp hastalıkları sıklıkla; Ventriküler septal defekt (VSD), Patent duktus arteriosus (PDA) ve Komplet atrioventriküler septal defekt (cAVSD) olarak sayılabilir. Bu hastalarda zaman içinde Eisenmenger sendromu gelişip şant sağ-sol olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30 altına düşmesi nakil zamanının geldiğini gösterir. Daha kompleks tek ventrikül hastaları ve palyasyon yapılmış kompleks hastalıkların bazıları da zaman içinde sekonder pulmoner hipertansiyon yapabilir. Bu hastalarda genel olarak median survival yaklaşık 5,8 yıl olup bu değer izole akciğer transplantasyon yaşam süresine yakındır. Ancak hastalar nakil sonrası 1. yılını atlatabilirler ise yaşam süresi 11,5 yıla kadar çıkmaktadır. Her iki naklin bir arada yapılması oldukça zordur ve çok büyük sayıda nakil yapan dünyadaki merkezlerde bile çok düşük sayılarda yapılmaktadır.

Ancak kalp-akciğer nakli kararı vermek kolay değildir. Hem kalp nakli hem akciğer nakli endikasyonları tamamlanmalı ve altta yatan intrakardiyak patoloji düşünülmelidir. Diğer tedavi opsiyonları olan tek taraflı akciğer nakli, çift taraflı akciğer nakli, akciğer nakli ve kalp içi defektin onarılması gibi tedavi seçenekleri vardır. Örneğin ASD, VSD, PDA gibi bir kalp patolojisi ile beraber olan ağır akciğer patolojilerinde kalp içi defekt tamiri ve akciğer nakli düşünülebilecek iken kompleks KKH olan hastalarda kalp akciğer nakli ön planda düşünülmelidir. Yalnız erken mortalite kalp nakli yapılanlara göre kalp-akciğer nakli yapılanlarda belirgin olarak artmıştır. Bu tip hastalar tecrübeli merkezlerde konseyde karar verilerek tedavi seçenekleri görüşülmeli ve uygulanmalıdır.

Tek ventrikül tipi KKH hastası olup; fiks pulmoner hipertansiyonu olan, pulmoner arter ve/veya pulmoner ven anormallikleri olan, iatrojenik veya konjenital pulmoner venöz darlığın olduğu, primer veya son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda izole kalp yerine kalp-akciğer nakli düşünülebilir. Ancak bu tip hastalarda kalp yetmezliğinin semptomlarının da gelişmiş olması gereklidir.

Tek ventrikül hastasından farklı olarak biventriküler olsa bile; PAB'ın 60 mmHg'nin üzerinde olması, TPG'nin 15 mmHg'nin üzerinde olması ve PVR'nin 9 WU x m2 üzerinde olması konjenital kalp hastalıklarında erişkin ve pediatrik hastalarda izole kalp nakil için kontrendikasyon kabul edilir. Sabit ve yüksek PVR gösterilmesi izole ortotopik kalp nakli için kontrendikasyon kabul edilmekle birlikte heterotopik kalp nakli veya daha sıklıkla kalp-akciğer nakli için değerlendirilebilir. Bu hastalarda da kalp-akciğer nakli düşünülebilir.

Diğer hasta grubu ise VSD-Pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi ve major aorto-pulmoner kollateral arterlerin (MAPCA) olduğu hastalardır. Bu hastalarda erken dönemde cerrahi tedavi yapılsa da zaman içinde kardiyopulmoner yetmezlik tablosuna girebilirler. Ayrıca bu hastaların bir kısmı da ya ameliyat edilmemiş veya palyasyon yapılmış veya inoperabl kabul edilip izleme bırakılmış olabilirler. Bu hastalarda da endikasyonlar dolduğunda kalp-akciğer nakli yapılabilir. Literatürde sınırlı sayıda olan kalp-akciğer nakli hastasının içinde oldukça az sayıda bu tip hasta olsa da diğer hastalardan farklı survey belirtilmemiştir. Ancak bu hastalarda pulmoner arter rekonstrüksiyonu (eğer yapılabilir ise) ve izole kalp nakli de bir alternatiftir.

Hastalarda kalp yetmezliğinde olduğu gibi nakil olana kadar kalp için inotropik destek, ventriküler destek cihazları, pulmoner hipertansiyona bağlı akciğer yetmezliği durumunda da parakorporeal akciğer destek cihazı, pulmoner hipertansiyon varlığında; antipulmoner hipertansif ilaçlar, atriyal septostomi, Potts şantı gibi tedaviler yapılmalıdır. Maalesef ki ECMO ile nakle giden hastalarda sonuçlar oldukça kötüdür. Bu nedenle ön planda düşünülmemesi uygun olacaktır. Hastaların yönetimi yapılırken antipulmoner hipertansif tedavi (epoprostenol) ve ilaca verilen yanıt çok önemlidir. Eğer tedaviye yanıt kötü gidiyorsa hasta acilen nakil listesine alınmalıdır.

Ülkemizdeki ve dünyadaki genel sorunlar

- Uygun donör sayısının bekleyen hasta sayısına göre az olması
- Özellikle, çocukların kalp ve akciğer büyüklükleri erişkinler gibi olmadığı için doğru boyutta ve kan grubunda olan vericiler, kalp nakline ihtiyaç duyan çocuk sayısından önemli ölçüde daha azdır.
- Özellikle konjenital kalp hastalığı olanlarda alta yatan tanının kompleks olması,
- Cerrahi girişimlerin daha kompleks olması,
- Bazı hastalarda hem kalp hem de akciğer naklinin eş zamanlı yapılma gereksiniminin olması
- Destek cihazlarının ülkemizde sınırlı olması,
- İmmün sistemin tam gelişmemiş olması,
- Postoperatif tedavideki güçlükler.
- Nakil yapılan ünitelerin genlikle büyük kentlerde olması ve nakil yapılacak hastaların buralarda ikamet etmesi ile ilgili sosyo-ekonomik problemler
- Nakil sonrasında hastaların izlemelerinin yapılacağı ünitelerdeki multi disiplinler yaklaşım içindeki eksik branşlar ve/veya ekipmanlar

Genel olarak son dönem kalp, akciğer, kalp ve akciğer yetmezliğinde olan hastaların nakil öncesi döneme kadar gidişleri, yapılacak işlemleri, endikasyon ve kontrendikasyonlarını özetlemeye çalıştık. Sonuçlar kalp-akciğer kombine nakli açısından çok yüz güldürücü olmasa da kalp ve akciğer naklinde hastaların başka tercihlerinin olmadığı da düşünülür ise hayatlarına yeni bir başlangıç için yüksek bir şans olduğunu düşünüyoruz. Buradaki en önemli sorunlardan birisi PDA, VSD, AVSD ve nadiren ASD gibi kolaylıkla çocukluk çağında opere edilebilecek hastaların son dönem kalp yetmezliği ve Eisenmenger sendromuna gidişten korumak olduğunu düşünüyoruz.

Dünyaya baktığımızda, ülkemizde de, en önemli sorunun organ donörü olduğunu bunu ise ancak toplumsal bilinçlenme, donör aileleri ile iyi bir ilişki kurulmasından geçtiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

2. Pediatrik Kalp Nakli, Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics 2015;7(1):66-72, Atilla SEZGİN
3. Kendirli T, Gün E. Kalp transplantasyonu. Anıl AB, editör. Pediatrik Kardiyak Yoğun Bakım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.110-8.
4. Mandeep R Mehra, Charles E Canter, Margaret M Hannan, Marc J Semigran, Patricia A Uber, David A Baran, Lara Danziger-Isakov, James K Kirklin, Richard Kirk, Sudhir S Kushwaha, Lars H Lund, Luciano Potena, Heather J Ross, David O Taylor, Erik A M Verschuuren, Andreas Zuckermann, International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant. 2016 Jan;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
5. <https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/PublicDefault2.aspx> (Erişim 24 Ocak 2022)
6. Josef Thul and Dietrich Klauwer Heart Transplantation Springer International Publishing AG, A Practical Handbook on Pediatric Cardiac Intensive Care Therapy, D. Klauwer et al. (eds.), p.473-491. Doi: 10.1007/978-3-319-92441-0_17
7. Tahir Yağdı, Çağatay Engin, Mustafa Özbaran. Türkiye’de kalp transplantasyonunun güncel durumu Arch Turk Soc Cardiol 2014;42(8):771-778 doi: 10.5543/tkda.2014.42027
8. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1371,ondocx.docx?0> (Erişim 25 Ocak 2022)
9. Abdulkadir AKKUŞ, Birgül VARAN, Kürşad TOKEL. Çocuk Hastalarda Kalp Nakli Öncesi Alıcının Değerlendirilmesi; Yüksek Pulmoner Vasküler Rezistanslı Çocuk Hastalarda Pulmoner Vasküler Rezistansın

- Yeniden Tanımlanmasının Önemi Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics 2018;10(2):73-8
10. Aliessa Barnes, William Gibson. Pediatric heart transplant Semin Pediatr Surg. 2021 Apr;30(2):151039. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151039
 11. Matthew D. Zinn, Steven A. Webber, Victor O. Morell, and Mahesh S. Sharma, Heart Transplantation, Springer Nature Switzerland basım evi. R. A. Munoz et al. (eds.), Critical Care of Children with Heart Disease, 50. Bölüm, sayfalar: 575-591. doi:10.1007/978-3-030-21870-6_50
 12. <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (Erişim 27 Ocak 2022)
 13. Murat ÖZKAN, Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuk Hastalarda Kalp Nakli. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics 2018;10(2):96-101
 14. Sharon Chih, Michael McDonald, Anne Dipchand, Daniel Kim, Anique Ducharme, Annemarie Kaan, Susan Abbey, Mustafa Toma, Kim Anderson, Ryan Davey, Lisa Mielniczuk, Patricia Campbell, Shelley Zieroth, Christine Bourgault, Mitesh Badiwala, Brian Clarke, Eric Belanger, Michel Carrier, Jennifer Conway, Karen Doucette, Nadia Giannetti, Debra Isaac, Rod MacArthur, Mario Senechal . Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network Position Statement on Heart Transplantation: Patient Eligibility, Selection, and Post-Transplantation Care. Can J Cardiol. 2020 Mar;36(3):335-356. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.025.
 15. O. Nejat SARIOSMANOĞLU. Konjenital Kalp Hastalıklarında Kalp ve Kalp-Akciğer Transplantasyonu Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2008;1(6):77-82
 16. <https://www.uptodate.com/contents/lung-transplantation-general-guidelines-for-recipient-selection> (Erişim 27 Ocak 2022)
 17. Horacio G Carvajal, John P Costello, Jacob R Miller, Pirooz Eghtesady, Dilip S Nath. Pediatric heart-lung transplantation: Technique and special considerations. J Heart Lung Transplant 2021 Dec 16;S1053-2498(21)02623-1. doi: 10.1016/j.healun.2021.12.002.
 18. Lorriana E. Leard, Are M. Holm, Maryam Valapour, Allan R. Glanville, Sandeep Attawar, Meghan Aversa, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant . 2021 Nov;40(11):1349-1379. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005.

PULMONER HİPERTANSİYON DEFTERİMDEN NOTLAR KARDİYAK İNDEKS Mİ / KARDİYAK “OUTPUT” MU?

Prof. Dr. Serdar KULA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Erişkin ve çocuk hastalar arasındaki en önemli farklardan biri de vücut kütlesi ve yüzey alanıdır. Bu nedenle hemodinamik hesaplamalar yapılırken çocuklarda vücut yüzey alanı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anadolu Kardiyoloji Dergisi’nde 2016 yılında “*Wood units.m² or Wood units/m²:does it matter*” başlıklı yazı ile bu konuda değerlendirme hatasına yol açabilecek önemli bir yazım hatasına dikkat çekilmişti. Bu yazının yayınlandığı dönemde literatürde ve bilimsel etkinliklerde birçok bilim insanı “WU.m²” ifadesi yerine hatalı olan “WU/m²” ifadesine çalışmalarında yer veriyorlardı.

Zaman içerisinde hatalı kullanım azalmaya başladı. Ancak, yine de böylesi hassas bir konuda yanlış birim kullanımı devam ettiğinden 2019 yılında Kwan WC ve ark., Clinical Cardiology dergisinde bu konuya değinen bir editorial kaleme aldılar: “*Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters*”. Kwan WC ve ark., makalelerinde literatürü gözden geçirerek, pediatrik olmayan popülasyona ait makalelerin %59’unun, pediatrik popülasyonda ise %37,8’inin yanlış birim kullandığını belirtmekteydiler.

Özetle, bu iki makale dikkatli bir şekilde okunduğunda temel bir noktaya dikkat çektikleri görülmektedir. Pulmoner damar direncine ait birimin yanlış yazımına dair yaygın kullanım aslında hesaplamada kullanılan formüldeki elemanların birimleri ile ilgili farkındalık eksikliğine dayanmaktadır. Günlük uygulamalarda neredeyse otomatik hale gelmiş hemodinamik hesaplamalarda birimler zaman zaman göz ardı edilmektedir. Bu da bazen, doğrudan ya da birimlerin yanlış yazımıyla dolaylı olarak ortaya çıkan hatalara yol açabilmektedir.

Hemodinamik hesaplama formüllerimizde kullanılan elemanlardan önemli bir tanesi de oksijen tüketimidir (VO₂). Oksijen tüketimi kateter anjiyografi laboratuvarlarında her hasta için doğrudan ölçümediğinden, kliniklerin hemen hepsi LaFarge’ın 1970 yılında yayınladığı tahmini oksijen tüketimi değerlerini kullanmaktadır. Cinsiyet, yaş ve kalp hızına göre “ml/dakika/m²” olarak ifade edilen oksijen tüketim verileri LaFarge’ın makalesinde tablo halinde sunulmuştur. Dolayısıyla hastanın yaşına ve işlem sırasındaki kalp hızına göre bu tablodaki değeri oksijen tüketimi olarak aldığımızda aslında vücut yüzey alanına oranlanmış bir oksijen tüketim değeri kullanmış olmaktadır.

Erkekler

$$VO_2 = 138,1 - 11,49 \times \log_e \text{yaş} + 0,378 \times \text{kalp hızı} \times \text{Vücut yüzey alanı}$$

Kadınlar

$$VO_2 = 138,1 - 17,04 \times \log_e \text{yaş} + 0,378 \times \text{kalp hızı} \times \text{Vücut yüzey alanı}$$

Şekil 1: LaFarge 3-40 yaş oksijen tüketimi tahmini için regresyon modeli

Bu konunun daha iyi anlaşılması adına tahmini oksijen tüketimi değerlerini hesaplamak amacıyla LaFarge ve diğer araştırmacılar tarafından geliştirilen hesaplama formüllerinin detaylarına bakmak açıklayıcı olacaktır (Şekil 1). Hem kadınlar hem de erkekler için oksijen tüketiminin tahmini için kullanılan regresyon modelinde vücut yüzey alanı çarpanı bulunmaktadır. Dolayısıyla LaFarge’ın tablosundan alınan oksijen tüketimi değerleri vücut yüzey alanına oranlanmış değerlerdir.

Bu nokta net bir şekilde aydınlatıldıktan sonra kardiyak “output” formülüne bakmak gerekecek. Formülümüzü birimleri gözeterik yeniden gözden geçirdiğimizde aslında hesaplanan değerin kardiyak “output” değil kardiyak indeks olduğu görülecektir (Şekil 2).

$$\begin{array}{c}
 \text{ml/dak/m}^2 \\
 \text{VO}_2 \\
 \hline
 \text{O}_2 \text{ Saturasyon farkı} \times \text{Hgb} \times 10 \times 1,36 \\
 \text{Birimi yok} \quad \text{g/dl} \quad \text{Hgb birimini dl'den litreye çevirmek için çarpan} \quad \text{ml/g} \\
 \hline
 \frac{\text{ml}}{\text{m}^2 \text{ dak}} = \frac{\text{ml}}{\text{m}^2 \text{ dak}} \times \frac{\text{L}}{\text{ml}} = \frac{\text{L}}{\text{m}^2 \text{ dak}} \\
 \frac{\text{g}}{\text{L}} \times \frac{\text{ml}}{\text{g}}
 \end{array}$$

Şekil 2: Kardiyak “output” formülünde LaFarge’ın VO_2 değerleriyle aslında kardiyak indeks hesaplandığı görülmektedir.

Sonuç olarak, pediatrik hastalarda kardiyak “output” hesaplarken VO_2 tüketim değeri olarak LaFarge’ın tablolarından aldığımız değerlerin vücut yüzey alanına oranlanmış değerler olduğunu unutmamalıyız. Dolayısıyla hesapladığımız veri aslında kardiyak indeks olmaktadır.

Kaynaklar:

1. Kula S, Göktaş T. Wood units · m2 or Wood units/m2: does it matter? Anatol J Cardiol. 2016;16(5):360. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6966.
2. Kwan WC, Shavelle DM, Laughrun DR. Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters. Clin Cardiol. 2019;42(3):334-338. doi: 10.1002/clc.23151.
3. LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. Cardiovascular Research 1970;4:23-30

BENİM HİKAYEM

Prof. Dr. Serdar KULA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

“Benim Hikayem” köşesi hastalarımızın kendi ağzlarından hastalık süreçlerini aktardıkları bir köşe. Bu hikayelerde sadece onların yaşamına dair notlar değil, hastalığın olağan süreci, yönetiminin zorlukları, beklentiler, gerçekler ve umutlar var. Kısacası her hikayede bizlerin farkındalık anlamında önemli kazançlarımız olacağından eminim.

...

“Kızımız 2013 yılında sorunsuz bir gebelik sonrasında sağlıklı bir şekilde doğdu. Doğumdan sonra hiç hastanede kalmadı. Bebeklik yaşlarında hareketli, sağlıklı, yerinde duramayan ve devamlı müzik ile dans eden, trombolinde zıplayan bir bebektir. Yıllar böyle hiç sorun yaşamadan geçti. Üç yaşına gelince kreşe başladı. Kreşte jimnastik dersinde karın ağrısı ile beraber bayılmış ve nöbet geçirmiş. Hemen hastaneye götürdük. Hastanede ilk muayenesinde “soğuk havale” geçirdiğini söylediler. Korkulacak bir şey yok tekrar olursa getirin dediler.

Böylece bu bilmediğimiz hastalıkla olan hikayesi başlamış oldu kızımızın. Biz çok telaşlandık ve bir çocuk nöroloji doktoruna da götürdük. Detaylı bir muayene sonrasında EEG çekildi bütün tahlilleri yapıldı. Epilepsi hastası olma ihtimali var dediler. Fakat bu tanı kesin değildi, çünkü kızımızın EEG’si temiz çıkıyordu. Yine de ilaç olarak “Depakin” başlandı. Nöroloji doktorumuzun önerisiyle bir de çocuk kardiyoloji doktoruna götürdük. Doktor sağlıklı rapor verdi. Böylece biz epilepsi tedavisine devam ederken ikinci, üçüncü ve dördüncü atakları geçirip bayıldı. Bunlar hep efordan sonra oluyordu. Nöroloji doktorumuz Depakin kullanırken olan bu bayılmalara anlam veremedi. Bunun üzerine çocuk kardiyoloji bölümüne muayene ettirdik. Burada akciğer tansiyon hastası olabilir dediler. Hemen anjio yapıldı ve tanısı konuldu. Primer pulmoner hipertansiyon dediler. Tedavi olarak ‘İloprost’ buhara başlatıldı. Artık zor ve meşakkatli bir yolun başlangıcıydı bu. Bizim için çok acı ve çaresizlik dolu günler başlamıştı. Çünkü kızımız artık normal bir çocuk değildi. Çok hızlı yoruluyor, koşunca bayılıyor, parka gitmek istiyor ama orada da çok az bir hareketle bile bayılıyor.

Çok araştırdık, bir çok doktora götürdük ama hep aynı cevap yüzümüze vuruluyordu: “Çaresi yok!”.

Yurt dışına götürmek istedik ama olmadı. Bu arada

tedavi için verdiğimiz İloprost’a rağmen durumu kötüleşmeye devam etti. İlk ilacımızdan 4 ay sonra ikinci ilacımız olan “Sildenafil”e başladık. Ama bu ilaca rağmen de bayılmaları devam ediyordu. Hep yorgun, bitkin, iştahsız ve mutsuz bir hali vardı. Onun küçük bedeni için bu hastalıkla baş etmek çokta kolay olmadı. Çocukluğunu verdiği bu hastalık onu bütün çocuklardan farklı kıldı. Sonra üçüncü ilacımız “Bosentan” a başladık.

Bayılmalarının devam etmesi üzerine teşhisimizden bir yıl sonra “Balon septostomi” yapıldı. Bundan sonra bayılmalar bitti. Ama yine de 3 ilaçlı tedaviyi kullanırken hala çok yorgundu. Kardeşi ile bile oyun oynayamıyordu. Artık evde oksijen vermeye başlamıştık. Anne ve baba olarak çaresiz ve ne yapacağımızı bilemiyorduk. Kızımız gözümüzün önünde acı çekerken elimizde hiçbir şey gelmiyordu. Doktorlar üçlü tedavinin bu hastalığa yanıt vermediğini söyledi. Biz Allah’tan hiçbir zaman umudumuzu kesmedik. Hep bir çare aradık sonunda 2019 yılında’ne başvuru yaptık. Orada kızımıza “Treprostinil” başladılar.

Bu ilaç deri altına yerleştirilen bir makine ile gidiyor. Anne ve baba olarak çok tedirgindik. Kızımızın küçük kalbi bu ilaca ne cevap verecekti? Hiç bilmiyorduk. Kızımız artık hastalığını kabul etmiş ve yaşadıkları deneyimle hayatının böyle gitmesi gerektiğini anlamıştı. Ama hem kızımız hem de biz bu cihazla yapılan tedaviye zamanla alıştık. Üstelik neredeyse gün içinde hiç hareket etmeyen kızımız artık oynamaya ve az da olsa koşmaya başlamıştı.

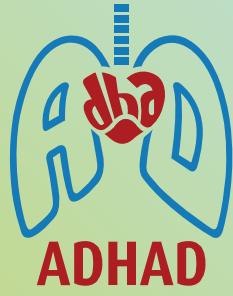
Şimdi 3 yıldır bu ilacı kullanıyor. Artık çok daha iyi. Kendisi yürüyor, arkadaşları ile bahçede oyun oynuyor, kendi ihtiyaçlarını gideriyor ve hatta denize bile girebiliyor. Önce Allaha sonra bu tedavi de bize yardımcı olan bütün doktorlarımıza minnettarız. Allah razı olsun onlardan.”

YOL
AÇIK | Upravi
seleksipag

%64
AZALMA
(HR: 0.36, %95 GA: 0.14-0.91)

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu yüzden yeni güvencilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık meslekleri mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100



9 772792 010000