



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OPERE FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARIN ORTA DÖNEMDE 24 SAATLİK RİTM
HOLTER VE KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. NAZİFE REYYAN GÖK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2016



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OPERE FALLOT TETRALOJİLİ HASTALARIN ORTA DÖNEMDE 24 SAATLİK RİTM
HOLTER VE KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. NAZİFE REYYAN GÖK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2016

Tez danışmanı: Prof.Dr.Figen AKALIN

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında her zaman bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, hekimliğini, insanlığını ve etik değerlerini örnek aldığı hocam Prof. Dr. Figen Akalın'a,

Tezimin hazırlanması sırasında değerli görüşlerini ve yardımlarını esirgemeyen bir abla kadar sevdiğim Doç. Dr. Berna Şaylan Çevik ve Uzm. Dr. Elif Günay'a

Hastaların egzersiz testlerine hazırlanmasında birebir ilgilenen Spor Fizyolojisi öğretim görevlisi Prof. Dr. Hızır Kurtel'e

Asistanlığım boyunca ve her yardıma ihtiyacım olduğunda yanımda olantüm asistan arkadaşlarıma ve yandal asistanı abi ve ablalarıma

Tezimin hazırlanması sürecinde hastaların 24 saat ritm Holter testine hazırlanması ile uğraşan Çocuk Kardiyoloji Polikliniği hemşiresi Nuray Yamaç Atalar'a

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen annem, kardeşlerim ve eşim Uzm. Dr. Koray Gök'e

Bu dünyadan yıllar önce göçmüş olup bulutların ötesinden beni hep izlediğine inandığım babam İsmail Buyurgan'a

Sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. N. Reyhan Gök

İstanbul 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER ve RESİMLER.....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	
2.1 Fallot Tetralojisi.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	4
2.1.3 Patogenez.....	4
2.1.4 Morfoloji.....	5
2.1.5 Birlikte Bulunan Anomaliler.....	6
2.1.6 Patofizyoloji.....	7
2.1.7 Klinik Bulgular.....	8
2.1.8 Fizik Muayene Bulguları.....	9
2.1.9 Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.10 Doğal Seyir ve Komplikasyonlar.....	13
2.1.11 Tedavi.....	14
2.13 Opere Fallot Tetraloji'li Hastalarda Morbidite ve Mortalite.....	17
2.2 Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri.....	22
2.2.1 Opere Fallot Tetraloji'li Hastaların Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ile Değerlendirilmesi.....	28
2.3 24 Saatlik Ritm Holter Monitörizasyonu.....	29

2.3.1 Opere Fallot Tetraloji'li Hastaların 24 Saatlik Ritm Holteri ile Değerlendirilmesi	29
3.GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1 Çalışma Grubu.....	30
3.2 Hariç Tutulma Kriterleri.....	31
3.3 Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri.....	31
3.4 Transtorasik Ekokardiyografi.....	31
3.5 Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET).....	33
3.6 24 saatlik EKG(HOLTER) Kaydı (Holter Monitörü).....	33
3.7 İstatistiksel değerlendirme.....	34
4. BULGULAR.....	
4.1 Demografik Bulgular.....	34
4.2 Fizik Muayene Bulguları.....	35
4.3 Elektrokardiyografi.....	37
4.4 Telekardiyografi.....	37
4.5 Ekokardiyografik Bulgular.....	38
4.6 Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Sonuçları.....	45
4.7 24 Saat Ritm Holter Testi Sonuçları.....	48
4.8 Hasta Grubunun Kendi İçinde Karşılaştırılması.....	
4.8.1 Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Sonuçlarına Göre.....	48
4.8.2 Operasyon Yaşlarına Göre Hastaların Karşılaştırılması.....	49
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	63

7. KAYNAKLAR.....64



ÖZET

Amaç: Fallot Tetralojisi'nin erken postoperatif sonuçları başarılı olmakla birlikte orta ve uzun dönemde çeşitli hemodinamik sorunlar ve ritm bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Yeni girişimlerin gerekli olup olmadığının değerlendirilmesinde hastaların efor kapasitesinin değerlendirilmesi ve disritmilerin saptanması önem taşımaktadır. Maksimal ve submaksimal egzersiz parametrelerinin ölçülmesi hastaların klinik değerlendirmesinde yararlıdır. Çalışmamızda kliniğimizde tam düzeltme operasyonu uygulanmış ve izlenmekte olan çocuklarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi ve disritmilerin saptanarak ani ölüm riskinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Kardiyopulmoner egzersiz testi(KPET) ve 24 saatlik Holter monitorizasyonu uygulanmış; elde edilen bulguların klinik ve ekokardiyografik bulgularla ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı poliklinigine 1997'den beri izlenmekte olan 6 yaş üzerindeki hastalar alınmış, kontrol grubu ise aynı yaş grubundaki herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan sağlıklı çocuklardan oluşmuştur. Hastaların dosyalarından öykü, fizik inceleme bulguları, laboratuvar tetkikleri operasyon yaşı, tipi ve postoperatif izlem süresi kaydedilmiştir. M-mod ekokardiyografi ile LVDd, LVSD, LA, IVSD, LVPWD, KF, EF, TAPSE, aort kökü; iki boyutlu ekokardiyografi ile RVEDA, RVESA, RVFAC, RVEDV, RVESV, RVOT çapları; PW Doppler ekokardiyografi ile Mitral E, Mitral A, DT, IVRT, Ao velositesi; CW Doppler ekokardiyografi ile TY maksimum akım hızları üzerinden RVP ölçümü yapılmıştır. Doku Doppler ile mitral ve triküspit anulus ET, ICT, IRT ve Tei indeksleri ölçülmüştür. Tüm hastalara 24 saatlik Holter monitorizasyonu uygulanmıştır. Kardiyopulmoner egzersiz testinde modifiye Bruce protokolü uygulanmış, maksimal egzersizde ulaşılan kalp tepe atımı, atım hacmi, maksimum sistolik ve diyastolik kan basıncı; ayrıca VO_2 (%) (maksimum efor anında kaybedilen en yüksek VO_2 değerinin yaş ve BMI değerine göre yüzdesi), $VO_2(max)$ (maksimum efor anında alınan en yüksek O_2), $VE(max)$ (maksimum efor sırasında atılan maksimum gaz), VE/VO_2 (maksimum efor sırasında atılan maksimum gaz /maksimum efor anında alınan en yüksek O_2), RER (Respiratuar değişim oranı), VE/VCO_2 (ventilatör anaerobik eşik), METs (maksimum egzersiz kapasitesi), en düşük saturasyon değerleri belirlenerek hasta ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. .

Bulgular: Çalışmaya Fallot Tetralojisi nedeni ile $11,86 \pm 4,72$ (2,16-19,12 yıl) önce opere edilmiş, yaşları 5.8-19.4 yıl arasında değişen ($Ort \pm SD = 13,86 \pm 4,44$ yaş) ve operasyon yaşları 6 ay ve 6,3 yıl arasında değişen ($Ort \pm SD = 2,14 \pm 1,63$) 14 hasta ve kontrol grubu olarak da yaşları 8-18 yıl arasında değişen ($Ort \pm SD = 14,0 \pm 2,87$ yaş) 9 sağlıklı çocuk alınmıştır.

Pro-BNP değerleri hasta grubunda $126 \pm 157,3$ pg/mL ile kontrol grubundan ($27,2 \pm 19,6$ pg/mL) kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.014$). EKG'de ise QRS süresi hasta grubunda ($141,43 \pm 42,582$ ms), kontrol grubuna ($84,44 \pm 16,667$ ms) oranla anlamlı olarak uzun bulunmuştur ($p = 0.001$). Telekardiyografik olarak hasta grubunda kardiyotorasik oranı ($0,504 \pm 0,044$) ile kontrol grubundan ($0,398 \pm 0,047$) anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,01$).

Ekokardiyografik olarak aort (Ao) çapı ($2,78 \pm 0,612$ cm) ve kontrol grubundan ($2,204 \pm 0,330$ cm) anlamlı olarak geniş bulunmuştur ($p = 0.044$). Pulmoner anulus da hasta grubunda ($2,264 \pm 0,735$ cm) ile kontrol grubundan ($1,468 \pm 0,654$ cm) anlamlı olarak geniş bulunmuştur ($p = 0.017$). Sağ ventrikül diyastolik alanı hastalarda $26,4 \pm 7,5$ cm² ile kontrol grubundan ($17,5 \pm 6,1$ cm²) anlamlı olarak artmıştır ($p = 0.012$). Sağ ventrikül sistolik alanı da ($16,3 \pm 7,5$ cm²), kontrol grubundan ($10,2 \pm 3,6$ cm²) anlamlı olarak geniş bulunmuştur ($p = 0.05$).

Bir yaş altında ve bir yaş üzerinde opere olan hastaların kıyaslanmasında; geç opere olanlarda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik hacimleri anlamlı olarak artmış, RVEF düşmüş, hem sağ hem sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi artmıştır (Sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.03$, $p = 0.05$).

Doku Doppler ile mitral anulustan hesaplanan miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi) hasta grubunda ($0,34 \pm 0,055$), kontrol grubundan ($0,448 \pm 0,118$) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.05$). Triküspit kapaktan alınan MPI da hasta grubunda ($0,576 \pm 0,056$), kontrol grubundan ($0,528 \pm 0,096$) anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0.05$).

KPET sırasında; ortalama egzersiz süresi hasta grubunda ($12 \pm 3,01$ dak), kontrol grubundan (15 dak) anlamlı olarak daha kısaydı ($p = 0,005$). Sekiz hasta (%57,1) stage 5'e kadar testi tamamlayabildi.

Hasta grubunun VO₂ (%) düzeyi ($44,4 \pm 12,3$), kontrol grubuna göre ($56,2 \pm 9,4$) belirgin olarak düşük görüldü ($p = 0.044$). Atım hacmi de hasta grubunda ($135,3 \pm 36,9$), kontrol grubundan ($184,7 \pm 32,4$) anlamlı olarak düşüktü ($p = 0.05$).

Hastaların %35,8'inde METs değeri 7'nin altında bulundu ve bu hastaların fonksiyonel kapasitesi Klas II olarak değerlendirildi. METs değeri 7'nin altında olan hastalarda QRS süresi anlamlı olarak daha uzun, sağ ventrikül hacmi anlamlı olarak daha büyük, RVEF daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.001$, $p=0.001$).

Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyonunda hastaların 10'unda (%71,4) ventriküler erken atımlar (VEA) saptandı; 6 hastada (%42,3) ise supraventriküler erken atım (SVEA) saptandı.

Sonuç: Fallot Tetralojisi nedeni ile tam düzeltme operasyonu uygulanmış hastalar uzun dönemde asemptomatik olsalar da orta dönemde egzersiz kapasitelerinin sağlıklı bireylere oranla düşük olduğu ve bu düşüşün sağ ventrikül boyutları ve disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Fallot Tetralojisi, Orta Dönem İzlem, Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

ABSTRACT

Objective: Tetralogy of Fallot is successfully treated with almost excellent early postoperative results, however hemodynamic problems and rhythm abnormalities occur in long term follow-up. Exercise capacity and detection of dysrhythmia is important in deciding new interventions. In this study, we aimed to evaluate the exercise capacity, detect rhythm abnormalities and stratify the risk for sudden death in patients operated for Tetralogy of Fallot and under follow-up in our clinics. We used cardiopulmonary exercise test (CPET) and 24 hour Holter monitorization for this purpose and searched for the relation of these findings to the clinical and echocardiographic parameters.

Patients and methods: Study group included the children operated for Tetralogy of Fallot and who are under follow-up in outpatient clinics of Marmara University Pediatric Cardiology Department since 1997 and who are over 6 years of age and the control group included healthy children without any cardiac or systemic disease. Patient history, physical examination and laboratory findings, date and type of operation, duration of follow-up were recruited from patient files retrospectively.

M-mode echocardiography was used for measurement of LVDd, LVSD, LA, IVSD, LVPWD, shortening fraction, TAPSE, EF, aort's diameter values; 2D echocardiography for RVEDA, RVESA, RVFAC, RVEDV, RVESV, RVOT diameters; PW Doppler for Mitral E, Mitral A, DT, IVRT, Ao velocities. CW Doppler was used for measuring RVP using maximum TR velocity. Tissue Doppler was used for measuring tricuspid and mitral valves ET, ICT, IRT values and Tei indexes.

Twenty four hour Holter monitorization was performed in all patients. Modified Bruce protocol was used for cardiopulmonary exercise test and maximum heart beat, stroke volume, maximum systolic and diastolic blood pressure; and $\dot{V}O_2$ (%) (percentage of $\dot{V}O_2$ for BMI and age taped in maximum effort), $\dot{V}O_{2(max)}$ (maximum O_2 inspired at maximum exercise), $VE(max)$ (maximum gases expired at maximum exercise), $VE/\dot{V}O_2$ (maximum gases expired at maximum exercise/ maximum O_2 inspired at maximum exercise), RER (respiratory index ratio), VE/VCO_2 (ventilatory anaerobic threshold), METs (metabolic equivalent value), minimum O_2 saturation values were obtained. Test results were compared between the patients and control group.

Results: Study group included 14 patients between 5,8 and 19,4 years of age (Mean±SD=13,86±4,44 y) who had undergone total correction for TOF between 6 months and 6,3 years (Mean±SD=2,14±1,63) before and 9 healthy children between 8 to 18 years of age (Mean±SD=14,0±2,87).

Pro-BNP levels were significantly higher in patient group (126±157,3 pg/mL) comparing the control group (27,2±19,6 pg/mL) (p= 0.014). QRS duration was longer in patients (141,43±42,582 ms) than the control group (84,44±16,667 ms) significantly (p=0.001). Cardiothoracic ratios was also higher in patients (0,504±0,044) comparing the healthy children (0,398±0,047) (p<0,01).

Aortic diameters were larger in patients (2,78±0,612cm); than controls (2,204±0,330cm) (p= 0.044). Pulmonary annulus was wider in patients (2,264±0,735 cm), than the control group (1,468±0,654 cm) (p=0.017). Patient group had larger right ventricular diastolic area (26,4±7,5) compared to the control group, (17,5±6,1) (p=0.012). Right ventricular systolic area was also increased in patients (16,3±7,5), comparing the control group (10,2±3,6) significantly (p=0.05).

Right ventricular systolic and diastolic areas were larger, RVEF has decreased, MPI in both left and right ventricles have increased in patients operated later than one year of age; comparing the patients operated before one year of age (p=0.001, p=0.001, p=0.03, p=0.05 respectively).

MPI measured from mitral valve annulus was increased in patient group (0.534±0.055), than the control group (0,448± 0,118) significantly (p=0.05). MPI from tricuspid valve annulus was also higher in patients (0,576± 0,056) than the control group (0,528±0,096) (p=0.05).

Exercise duration in patients (12±3,01min) were significantly shorter than the control group (15 min) (p=0,005). Only eight patients (%57,1) has reached stage 5. Patients groups's maximum VO₂ (%) (44,4±12,3) was less than control group (56,2±9,4) (p=0.044). Stroke volume was also smaller in patients (135,3±36,9), than healthy children (184,7±32,4) significantly (p=0.05). METs value was under 7 in 35,8% of the patients and their functional capacity was evaluated as Class II. Patients whose METs value are under 7 had longer QRS intervals, larger right ventricles and decreased RVEF (p=0.003, p=0.001, p=0.001 respectively).

In 24 hour Holter recordings 10 patients (%71,4) had ventricular premature extarsystole; and 6 patients (%42,3) had supraventricular extrasystoles.

Conclusion: The patients operated for Tetralogy of Fallot are clinically in good condition in mid-term follow-up. However, decreased exercise capacity is present in objective assessment and it is related to right ventricular dimensions and dysfunction.

Key words: Tetralogy of Fallot, Mid-term follow-up, Cardiopulmoner exercise testing



KISALTMALAR

ASD: Atriyal Septal Defekt

AVSD: Atriyovenrikuler Septal Defekt

BAT: Büyük Arter Transpozisyonu

BSA: Vücut yüzey alanı

BT Şant: Blalock-Taussig Şantı

CMR: Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

EDV: Diyastol sonu hacmi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Konvansiyonel ekokardiyografi

E-PTFE: Polytetrafluoroethylene

ESV: Sistol sonu hacmi

IRT: İzovolumetrik rölaksasyon zamanı

ICT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı

IVSd: İnterventriküler septumundiyastolsonu çapı

IVSs: İnterventriküler septumun sistol sonu çapı

Hgb: Hemoglobin

KKH: Konjenital (doğumsal) kalp hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KSKH: Konjenital siyanotik kalp hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi

KTA: Kalp tepe atımı

LAD: Sol inen anterior koroner arter

LVEDd: Sol ventrikül diyastolsonu çapı

LVEDs: Sol Ventrikül sistol sonu çapı

LVEDVI: Sol ventrikül end-diyastolik hacimindeksi

LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı

LVPWs: Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı

MAPCA: Multipl aorto-pulmoner kollateral arterler

MBT: Modifiye Blalock-Taussig Şant

MPI: Miyokardiyal performans indeksi

PDA: Patent duktus arteriozus

PFO: Patent foramen ovale

PHT: Pulmoner hipertansiyon

PR: Pulmoner regürjitasyon

Pro-BNP: Pro-brain natriüretik peptid

PS: Pulmoner Stenoz

PVR: Pulmoner kapak replasmanı

PY: Pulmoner yetersizlik

Q: Kardiyak debi

RER: Respiratuar İndeks Ratio

RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi

RVEDV: Sağ ventrikül end-diyastolik hacmi

RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

RVESV: Sağ ventrikül end-sistolik hacmi

RVFAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi

RVOT: Sağ ventrikül çıkım yolu

SH: Şant operasyonu

SVO: Serebrovasküler olay

SVC: Superiyor vena kava

TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik Hareketi

TK: Total korreksiyon

FT: Fallot Tetralojisi

VCFS: Velokardiyofasial Sendrom

VSD: Ventriküler septal defekt

VT: Ventriküler taşikardi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubuna ait EKG ve telekardiyografi bulguları

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun M-Mod Ekokardiyografik bulguları

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun 2D Ekokardiyografik ölçümleri

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubuna ait Pulsed Wave Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubuna ait devamlı (CW) Doppler ekokardiyografik ölçümleri

Tablo 7: Mitral kapağa ait Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler

Tablo 8: Triküspit kapağa ait Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun kardiyopulmoner egzersiz testi bulguları

Tablo 10: METs değerleri 7'nin altında ve 7'nin üzerinde olan hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak karşılaştırılması

Tablo 11: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların KTO ve QRS sürelerinin kıyaslanması

Tablo 12: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların ekokardiyografi sonuçlarının kıyaslanması

Tablo 13: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların EF ve KF sonuçlarının kıyaslanması

Tablo 14: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının kıyaslanması

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Fallot Tetralojisi'nde 'coeur en sabot' görüntüsü

Resim 2: Fallot Tetralojisi'nde EKG bulguları

Resim 3: Fallot Tetralojisi'nde EKO görüntülemesi

Resim 4: Fallot Tetralojisi'ne ait anjiyografi görüntüsü

Şekil 1: Hasta grubunun egzersiz testinde tamamladıkları evreler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fallot Tetralojisi yenidoğan ve erişkin dönemde en sık görülen konjenital siyanotik kalp hastalığıdır, görülme sıklığı 0.57/1000 canlı doğumdur (1). İlk kez 1888 yılında Arthur Etienne Fallot tarafından klinik ve patolojik özellikleri tanımlanarak '*la maladie bleue*' (mavi hastalık) olarak adlandırılmıştır. Fallot Tetralojisi'nin günümüzde de geçerliliğini koruyan dört ana öznesini şöyle tanımlamıştır: 1) Sağ ventrikül çıkım yolunun obstrüksiyonu, 2) Ventriküler septal defekt, 3)Aortanın dekstropozisyonu, 4) Sağ ventrikül hipertrofisi.

Tedaviye yönelik ilk girişim 1944 yılında akciğere giden kan akımını artırmak üzere Blalock-Taussig tarafından uygulanan şant operasyonudur (2). 1954 yılında Lillehei ve arkadaşları ilk kez kardiyopulmoner by-pass tekniğiyle tam düzeltme onarımı yapmışlardır (3). Günümüzde tam düzeltme operasyonları %5'in altında erken mortalite ile gerçekleştirilmektedir (4).

Orta ve uzun dönemde hastalar çoğunlukla normale yakın bir yaşam sürerler ancak uzun vadede hastalarda birtakım sorunlar ortaya çıkabilir. Opere hastalarda ani ölüm en sık ölüm nedeni olup daha çok ventriküler aritmilerle ilişkilendirilmektedir. Sağ ventrikül çıkış yolundaki yamalar ve kas rezeksiyonları ve buna bağlı olarak gelişen pulmoner yetersizlik ve pulmoner darlık hastalarda en sık görülen hemodinamik sorunlar olup sağ ventrikülün genişlemesine, fonksiyonlarının bozulmasına yolaçmakta, elektrokardiyografik değişiklikler ve ventriküler aritmiler için zemin hazırlamaktadır (5).

Postoperatif 2. ve 3. dekatta hastaların birçoğu asemptomatik olmasına rağmen daha düşük egzersiz kapasitesine, daha düşük maksimum kalp hızına ve kalp debisine sahiptirler. Pulmoner regürjitasyonun derecesi ile egzersiz tolerans testleri negatif korelasyon göstermektedir. KPET (kardiyopulmoner egzersiz testi) PVR için optimal zamanı belirler, ayrıca semptomlar hastalar tarafından dile getirilmeden çok önce egzersiz kapasitesindeki azalma objektif bir şekilde ortaya konulabilir (6).

Egzersiz çalışmalarını dinlenme sırasında belirlenemeyen ve egzersizle indüklenen aritmileri de ortaya çıkarır. Opere Fallot Tetraloji'li hastaların çoğu subjektif olarak değerlendirildiğinde egzersiz kapasitelerinin normal olduğunu ifade etmektedir, objektif ölçümlerde düşük egzersiz kapasitesi saptanmakta ve egzersiz kapasitesindeki düşüklük ilerideki mortalite ve morbidite ile korelasyon göstermektedir. Solunum fonksiyon testlerindeki bozukluklar da buna eşlik edebilmektedir.

Çalışmamızda kliniğimizde izlenen opere Fallot Tetralojisi hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, rutin EKG ile saptanamayan orta ve uzun dönemde

oluşabilecek aritmilerin 24 saatlik EKG ve KPET ile ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca V_{O_2} , $V_{O_2(max)}$, VE/VCO_2 (VAT), VO_2 (%), METs, VE (max), RER (Respiratuar değişim oranı) değerleri belirlenerek bunların klinik ve ekokardiyografik bulgularla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fallot Tetralojisi

Fallot Tetralojisi (FT) yenidoğan döneminden sonra en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır. Fallot Tetralojisi anatomik olarak dört ana yapısal anomalinin bir arada bulunması ile karakterizedir. Bunlar; anterior septumun öne doğru deviasyonuna bağlı olarak gelişen restriktif olmayan, geniş, perimembranöz outlet yerleşimli ventriküler septal defekt, sağ ventrikül çıkım yolunda darlık, aortun dekstrapozisyonu ve sağ ventrikül hipertrofisidir.

2.1.1 Tarihçe

FT ilk kez 1673 yılında Danimarkalı anatomist Nils Stensen tarafından otopsisini yapılan ölü doğan bir bebekte tanımlanmıştır. Bu günümüzde 'Cantrell Pentalojisi' olarak bilinen yarık damak-dudak, sindaktili, bifid sternum ve Fallot Tetralojisi'nin bir arada olduğu bir olgudur. Daha sonra Dr. L.E Arthur Fallot 1888 yılında hastalığı '*La Maladie Bleue: Mavi Hastalık*' olarak isimlendirmiş ve anatomik özelliklerini belirlemiştir (7). 1936 yılında da Maude Abbott, FT ile ilgili fizik muayene bulguları ve anatomik bulguları ile birlikte EKG ve röntgen bulgularını da tarif etmiştir (8).

1944 yılında Alfred Blalock ve Helen Taussig tarafından temel patolojinin giderilmesi için akciğer kanlanması artırılması gerektiği ortaya konmuş ve daha sonra tüm dünyaca kabul edilen Blalock-Taussig şant operasyonu yapılmıştır (2). Günümüzde BT Shunt operasyonu, pulmoner atrezisi veya atipik bulguları olan infantlarda geçici palyasyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Lillehei ve arkadaşları da 1954 yılında ilk kez kardiyopulmoner by-pass tekniğiyle Fallot Tetralojisi onarımı yapmışlardır (9).

Prostoglandinlerin 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanması ile infant döneminde semptomatik olan Fallot Tetralojisi hastaları için yeni bir dönem başlamıştır (10,11,12). Sonraki yıllarda ekokardiyografinin gelişmesi kalbin M-Mod ve 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile değerlendirilmesi FT tanısının invaziv olmayan yöntemlerle konulmasını sağlamıştır. Fetal ekokardiyografinin gelişmesi ile de kalbin intrauterin dönemde değerlendirilebilmesi ve FT tanısının fetal dönemde konulabilmesini, bunun sonucu olarak da erken tedavi ve girişimlerin uygulanabilmesini sağlamıştır (13). Helen Taussig meslek yaşamının son yıllarında konjenital kalp hastalıklarının nedenlerinin genetik temelli olduğu tezini ortaya koymuş, 1990'lı yıllarda Fallot Tetralojisi'nin genetik ve

moleküler nedenleri araştırılmaya başlanmıştır (14). Günümüzde Fallot Tetralojisi ile ilgili olarak başta 22q11 delesyonu olmak üzere birçok gen tanımlanmıştır.

2.1.2 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Fallot Tetralojisi'nin görülme sıklığı 0.57/1000 canlı doğumdur (1). Tüm konjenital kalp hastalıklarının %7-10'luk kısmını oluşturur (15). Kız ve erkeklerde 1/1.1 oranında görülür. Yapılan başarılı cerrahi girişimler nedeniyle FT'li hastaların yaşam süresi uzamış ve erişkin yaşta da FT'li hastaların sayısı giderek artmıştır. Günümüzde erişkin yaştaki hasta sayısı pediatrik hasta sayısından daha fazladır (16).

Fallot Tetralojisi multifaktöriyel olarak genetik ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi ile oluşur. Tek başına görülebildiği gibi bazı genetik sendromlara da eşlik edebilir. Otuz iki farklı sendrom ile Fallot Tetralojisi arasında ilişki bildirilmiştir. Konotrunkal bir anomali olduğundan 22q11 delesyonu ile giden velokardiyofasiyal sendrom ve Di-George Sendromu'na sıklıkla eşlik eder. Sendromun diğer belirtileri olmasa bile Fallot Tetralojisi hastalarının %15.9'unda 22q11 delesyonu görülür (17). FT'nin sık görüldüğü diğer sendromlar Trizomi 21 (Down Sendromu), Trizomi 13 (Patau Sendromu), Trizomi 18 (Edwards Sendromu)'dur (5). TBX5 gen mutasyonu ile giden Holt-Oram Sendromu ve JAG1 ve NOTCH2 mutasyonları ile görülen Alagille Sendromu'na da eşlik edebilir (18, 19). Non-sendromik hastalarda FT ile ilişkili 12 adet gen tanımlanmıştır; NKX2.5, GATA 4, GATA 6, ZFPM2 mutasyonları bunlardan birkaçıdır (20, 21, 22, 23). Fallot Tetralojisi dahil tüm konjenital kalp hastalıklarının ailesel tekrarlama riski %4'tür (24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda Hispanik annelerin bebeklerinde Fallot Tetralojisi görülme oranının beyaz annelere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir, bu durum hastalık patogenezinde maternal kalıtımın da rol oynadığını düşündürmektedir (25).

2.1.3 Patogenez

Fallot Tetralojisi'nin meydana gelmesi klasik olarak malseptasyon hipotezi ile açıklanır. Bu hipoteze göre Conus Arteriosus'un eşit bölünmemesi küçük bir infundibulum ve tam bölünmemiş bir alt açığa ve membranöz VSD'ye neden olur (26). Daha sonra Van Praagh tarafından ortaya konan 'İnfundibular Hipoplazi Hipotezi'ne göre ise infundibulumun az gelişmesi sağ ventrikül çıkım yolunda darlığa neden olur; posteroinferior da az gelişmesi ise membranöz VSD ile sonuçlanır. Malforme pulmoner kapağın stenozu sağ ventriküler

ejeksiyon akımının obstrüksiyonuna neden olur. Transseptal aortik bölümün yarattığı akım kapanmamış ventriküler septumdan geçer, bu durum ise VSD'nin açık kalmasına neden olur. RVOT'deki azalmış akım, postnatal hayatta progresif stenotik küçük bir infundibulumla sonuçlanır (27). Bu hipotezle birlikte 1970 yılından sonra malseptasyon hipotezi terkedilmiştir.

Anderson ve Becker tarafından daha sonra FT'nin subpulmoner infundibulumun hipoplazisi sonucu oluşmadığı, infundibular septumun anterosuperior deviasyonu sonucu oluştuğu öne sürülmüştür (28,29).

2.1.4 Morfoloji

FT'nin oluşması için aslında sadece RVOT obstrüksiyonu ve VSD yeterlidir. Fallot Tetralojisi, 4 anatomik bozuklukla tanımlanır.

1. Sağ Ventrikül Çıkım Yolunun Çeşitli Seviyelerdeki Obstrüksiyonu: İfundibuler darlık, FT'nin klinik seyrini belirleyen en önemli lezyondur. İfundibular septumun öne ve sola doğru yer değiştirmesi, sağ ventrikül çıkış yolunun daralmasına yol açmaktadır. İfundibular septumun septal uzantısından, sağ ventrikül serbest duvarına doğru uzanan kaslar da bu darlığa katkıda bulunmaktadır. RVOT'deki darlık en sık olarak (%45) infundibuler düzeydedir. FT'li hastaların %30'unda yüksek infundibular düzeyde görülmektedir. Hastaların küçük bir bölümünde ise sağ ventrikül çıkımı tümüyle hipoplazik, anüler alan daralmıştır (28).

2. Perimembranöz, Geniş, Restriktif Olmayan Ventriküler Septal defekt: İfundibular septumun yer değiştirmesi ventriküler septumun örtüşerek kapanmasını engellemektedir. VSD subaortik yerleşimli ve membranöz septumla ilişkilidir. Beraberinde infundibular septumun anormal yerleşimi yani malalignment bulunmaktadır (15). Fallot Tetralojisi'nde, VSD subaortik pozisyonda olmasına rağmen, infundibular septumun yokluğunda ya da yetersiz geliştiği durumlarda, subpulmoner bölgeye kadar uzanım göstermektedir. Olguların %3-15'inde genellikle musküler tipte ek VSD bulunmaktadır (28).

3. Aortun Her İki Ventrikülden Kan Alabilecek Şekilde Septum Üzerinde Ata Biner Şekilde Yerleşmesi(Overriding aorta/aortun dekstrapozisyonu): İfundibular septumun arkasında yer alan aort ve aort kapağı, infundibular septumla birlikte öne kaymaktadır. Aortanın overridingi, dekstrapozisyon denilen aortun septal defekt üzerinde sağa yerleşmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda aorta biventriküler çıkış almaktadır. Aorta normalden geniştir, aorta dallanması genelde normaldir.

4.Sağ Ventrikül Hipertrofisi(RVH): RVOT'deki darlığa sekonder olarak gelişmektedir. Yaşla birlikte RVH artmaktadır. Genellikle sağ ventrikülün duvar kalınlığı, sol ventrikül duvar kalınlığına eşitlenir, trabekülasyonlar kalınlaşır. Sağ ventrikülün diyastol sonu hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) orta derecede azalmıştır(29).

Fallot Tetralojisi, pulmoner infundibulumun gelişim geriliği ve outlet septumun anterior deviasyonu sonucu gelişen konotrunkal bir kalp anomalisidir. Bu durum sağ ventrikül çıkım yolunun obstrüksiyonuna, aort kökünün sağ ve sol ventrikül arasında septumu ortalayacak şekilde yerleşmesine; perimembranöz bölgede geniş bir VSD'nin ortaya çıkmasına neden olur. Sağ ventrikül hipertrofisi sağ ventrikül çıkım yolu darlığına bağlı gelişir. Darlık genellikle subvalvulardır, fakat valvuler, supralvalvuler veya periferik pulmoner arter dallarında çeşitli seviyelerde darlık görülebilir.

İfundibuler pulmoner stenoz çoğunlukla septoparietal trabekülanın hipertrofisine neden olur. Pulmoner kapak anulusunun, ana pulmoner arterin ya da pulmoner arter dallarının hipoplazisi beklenen bir durumdur. Ana pulmoner arterin yokluğu da söz konusu olabilir.

Down Sendrom'lu hastalarda FT'ye AVSD eşlik edebilir. Diğer varyantları pulmoner kapak yokluğu ile olan Fallot Tetralojisi, pulmoner atrezi ve MAPCA'lar ile görülen Fallot Tetralojisi'dir (30).

2.1.5 Birlikte Bulunan Anomaliler

Hastaların %40'ında Fallot Tetralojisi diğer konjenital kardiyak anomalilerle birlikte görülür. En sık görülen ortak anomalilerden bazıları sağ yerleşimli aortik ark (%13-34), pulmoner atrezi (%20), ASD (%15), AVSD (%1.7-7), koroner arter anomalileri (%2-10), pulmoner kapak yokluğu (%5), çift çıkımlı sağ ventrikül (%3), aort yetersizliği (%1), patent duktus arteriosus (<%1) dur (31,32).

1-Aortik Ark Anomalileri: Fallot Tetralojisi'nde aortik ark %25 oranında sağ tarafta yerleşmiştir. Sağ arkus aortaya subklavyan arterin inen aortadan aberran bir dal olarak ayrılması da eşlik edebilir. Nadiren bazı hastalar pulmoner arter kaynaklı izole sol subklavyen artere sahip olabilirler. Bu varyantlar cerrahi onarım sırasında oldukça önemlidirler (33).

2-Pulmoner Atrezi ve FT: Outlet septumun anterosefalad deviasyonunun en ağır formudur. İntrakardiyak bulguları Fallot Tetralojisi ile aynıdır fakat pulmoner yatağa doğru hiç akım yoktur. Hastaların hemen hemen yarısında sağ ve sol pulmoner arterler konflüendir,

pulmoner kan akımı PDA ile sağlanır. Diğer yarısında ise pulmoner kan akımı çok sayıdaki aorto-pulmoner kollateraller ile sağlanır.

3-AVSD ile görülen FT: Patent foramen ovale ve gerçek atriyal septal defekt hastaların %15'inde görülür ve Fallot Pentalojisi olarak tanımlanır (34). FT ve AVSD'nin birlikteliği Trizomi 21'li çocuklarda sıklıkla görülür.

4-Koroner Arter Anomalileri ile FT: En sık görülen anatomik varyasyon LAD (sol anterior desendan arter) sağ koroner arterden köken almasıdır. Bu durumda LAD sağ ventrikül çıkış yolunu çaprazlar ve cerrahi sırasında transanüler yama konulmasına engel olur. Koroner arterler genellikle geniş ve kıvrımlıdır. Sağ koroner arterin geniş bir dalı oblik olarak sağ ventrikül serbest duvarında seyredebilir. Sağ ventrikülotomi bu koroner arter dalına dikkat edilerek yapılmalıdır. Olguların %3-5'inde sol ön inen koroner arter sağ koroner arterden çıkar ve sağ ventrikül çıkışını çaprazlayarak, septuma ulaşmaktadır. Bu durum sağ ventrikül çıkış yoluna yapılacak cerrahi müdahaleyi engellemektedir. Operasyon öncesi koroner arterlerin çıkış yerleri ve dallanmasının gösterilmesi önem taşır (33).

5-FT ve Pulmoner KapakYokluğu: FT olgularının %2,5-5'inde pulmoner kapak yokluğu, %7' sinde pulmoner atrezi mevcuttur (34,35). Bu durum fetal dönemden itibaren pulmoner yetersizlik gelişmesine ve ana pulmoner arter ve dallarında anevrizmatik genişlemelere neden olur. Genişlemiş pulmoner arterler trakea ve bronşlara bası yaparak stridor ve siyanoza neden olur. Hastalarda kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkar (34).

6-FT ile Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül: Ata binen aorta, sol ventrikülden ziyade sağ ventrikülden çıkar ve çift çıkımlı sağ ventrikül ve ventriküloarteriyal bağlantı ile sonuçlanır. Bu durum cerrahi onarımı güçleştirebilir. Aortu esas olarak sağ ventrikülden çıkan hastalarda postoperatif dönemde sol ventrikül çıkım yolunda obstrüksiyon gelişebilir (36).

7-FT ile Görülen Diğer Anomaliler: Situs inversus totalis, parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş nadir eşlik eden diğer anomalilerdir.

Fallot tetralojisinde sol kalp anomalileri nadirdir. Aort yetersizliği; aort kapak prolapsusuna, biküspit aort kapak yapısına, aort kök dilatasyonuna veya aort kapak endokarditine ikincil gelişebilir (31,32).

2.1.6 Patofizyoloji

Fallot Tetralojisi'nde sağ ventrikülden gelen deoksijene venöz kan sol ventrikülden gelen oksijene kan ile VSD düzeyinde karışırlar, pulmoner kapaktaki obstrüksiyondan ötürü aortaya hem oksijene hem deoksijene kan gitmiş olur. Bu durum ise siyanoza (hipoksi veya düşük oksijenlenme) neden olur. Bu durumun adı sağdan sola şanttır. Eğer pulmoner kan

akımı ileri derecede düşükse buradaki akım PDA ve bronşial kollere bağlı devam edebilir.

RVOT'deki obstrüksiyon minimal düzeydeyse, intrakardiyak şant soldan sağa olabilir. Bu durum ise 'Pembe Fallot' olarak isimlendirilir. Bu durumda klinik olarak siyanoz görülmez ve oksijen saturasyonu normal olarak ölçülür.

FT olan çocuklarda akut ciddi siyanoz veya hipoksik spell atakları gelişebilir. Bu durumun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Fakat infundibular septumun veya RVOT'un spazmına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Mekanizma her ne olursa olsun; akciğerlere giden kan akımına karşı, sistemik dolaşımdan gelen deoksijene kanın oluşturduğu bir rezistans vardır. Hastalar atak sırasında sağ kalbe venöz dönüşü artırmak için sıklıkla çömelirler. Çömelmek sistemik vasküler rezistansı artırarak pulmoner dolaşıma şant oluştururlar. Ataklar asiyantik olan hastalarda bile fatal olabilir (38).

2.1.7 Klinik Bulgular

Fallot Tetraloji'li hastalarda klinik bulgular esas olarak sağ ventrikül çıkım yolundaki (RVOT) obstrüksiyonun derecesi ile ilişkilidir. Orta derecede RVOT obstrüksiyonu olan hastalar ileri yaşlara kadar tamamen asemptomatik olabilirken, ciddi obstrüksiyonu olan hastalar erken süt çocukluğu döneminde ağır siyanozla başvurabilirler.

Süt çocukları genellikle doğumdan hemen sonra belirti vermezler. İlerleyen pulmoner darlıkla orantılı olarak 2-6. aylarda siyanoz gelişir. Başvuru nedeni sıklıkla rutin muayene sırasında üfürümün farkedilmesidir (36, 39, 40).

FT'li hastalarda RVOT'deki obstrüksiyonun artmasına bağlı olarak "hipersiyantik spell" ya da "Tet Spell" adı verilen ataklar görülebilir. Bu ataklar sırasında hastalarda durdurulamayan ağlama atakları, derin asidotik solunum ve en sonunda da kas tonusu ve bilinç kaybı gözlenir (37). Bu ataklar 1 ay ile 12 ay arasındaki herhangi bir zaman diliminde görülebilir ancak en sık 2. veya 3. aylarda ortaya çıkar. Ataklar uykudan uyanma, ağlama, defekasyon, beslenme, sıcak banyo sonrası gelişir. Sistemik vazodilatasyon vasküler direncin düşmesi sağdan sola şantın artmasına ve pulmoner kan akımının daha da azalmasına neden olarak atağı başlatır. Hipersiyantik ataklar hiperpne (asidotik solunum), metabolik asidoz ve siyanozla karakterizedir. Senkop, konvulziyon, serebrovasküler olaylar hatta ölümlerle sonuçlanabilir (30, 36, 37). Spellerin gözlenmesi hastalarda cerrahi girişimin acilen uygulanması gerektiğinin göstergesidir.

Düzeltilmemiş Fallot Tetralojisi olan daha büyük çocuklarda egzersiz sonrası karakteristik olarak diz-göğüs pozisyonu alma, çömelme gibi belirtiler sırasında femoral arterler üzerinde bası oluşturularak sistemik vasküler direnç artırılır, bunun sonucunda sağ-sol şant azaltılır ve pulmoner kan akımının artması sağlanır (30, 36, 39, 40).

Hipersiyanotik ataklar acil tedavi gerektirir, alınması gereken önlemler sırasıyla şunlardır:

- 1- Hasta sistemik vasküler rezistansı artırmak için diz –göğüs pozisyonuna getirilmelidir.
- 2-Periferel pulmoner vazokonstriksiyonu azaltmak için O₂ inhalasyonu yapılmalıdır.
- 3-Solunum merkezini baskılamak, hiperpneyi azaltmak ve hastayı sakinleştirmek amacı ile Morfin Sulfat 0,1-0,2 mg/kg dozunda subkütan olarak verilmelidir .
- 4-Hastayı fizik muayene ve kan alma gibi işlemlerle ajite ederek hiperpne artırılmamalıdır.
- 5-Metabolik asidozu düzeltmek için sodyum bikarbonat, anemiye düzeltmek için eritrosit transfüzyonu, dehidratasyonu düzeltmek için intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır.
- 6-Vazopressörler sistemik vasküler rezistansı artırmak için denenebilir.
- 7-Infundibuler spazmı azaltmak için Propranolol 0.05-0.2mg/kg iv yavaş infüzyon şeklinde verilebilir. Bu sırada hasta monitörize edilmeli, bradikardi saptanırsa infüzyon kesilmelidir.
- 8-Yanıtsız olgularda ataklar genel anestezi ile sonlandırılabilir ve hasta acil cerrahi alınabilir (36, 37).

2.1.8 Fizik Muayene Bulguları

Fallot Tetraloji’li birçok hastada santral siyanoz görülebilir. Orta düzeyde desatürasyon olduğunda klinik olarak siyanoz farkedilmeyebilir. Hayatın ilk birkaç ayından sonra parmaklarda çomaklaşma ortaya çıkabilir. Pulmoner kapak yokluğu ve ciddi pulmoner yetersizlikle giden Fallot Tetralojisi dışında konjestif kalp yetmezliği görülmez. Sol üst sternal köşede sistolik thrill duyulabilir. Birinci kalp sesi normal ya da hafifçe artmıştır, 2.kalp sesi pulmoner komponenti olmaksızın tek duyulur. RVOT’deki obstrüksiyona bağlı olarak sternumun sol üst köşesinde 3-4.dereceden uzun sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Fallot Tetralojisi’nin üfürümü PS derecesi arttıkça kısalır ve yoğunluğu azalır. Hipersiyanotik ataklar sırasında üfürüm duyulmayacak kadar azalır. Daha büyük çocuklarda aortopulmoner kollaterallere bağlı olarak devamlı üfürüm de duyulabilir (30, 37, 39, 40). Oksijen saturasyonu sürekli olarak %70’in altında seyreden hastalarda büyüme gelişme geriliği ve puberte gecikmesi de görülebilmektedir.

Ayrıca uzun süren RVH göğüs ön arka çapında büyüme yapabilmektedir (41).

2.1.9 Tanı Yöntemleri

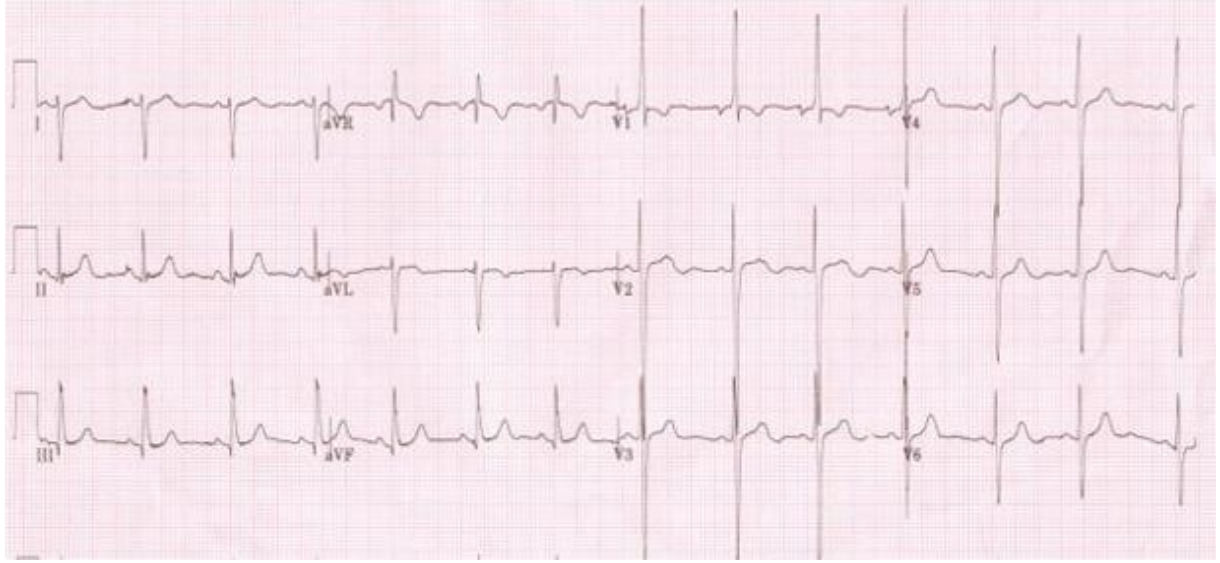
Telekardiyografi:

Fallot Tetraloji'li hastalarda direkt göğüs röntgeninde kalp gölgesi genellikle normal büyüklüktedir. Kalp gölgesi tipik olarak tahta pabuç (Coeur en Sabot) adı verilen şekilde görülür. Bu görüntünün sebebi sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak apeksin yukarı doğru yer değiştirmesi; pulmoner arter ve sağ ventrikül çıkım yolunun hipoplazik olmasına bağlı olarak da pulmoner konusun içeri doğru konkav şekilde görünmesidir. Azalmış pulmoner kan akımı nedeniyle pulmoner vasküler gölgeler azalmış olarak görülür.



Resim 1: Fallot tetralojisinde 'coeur en sabot' görüntüsü

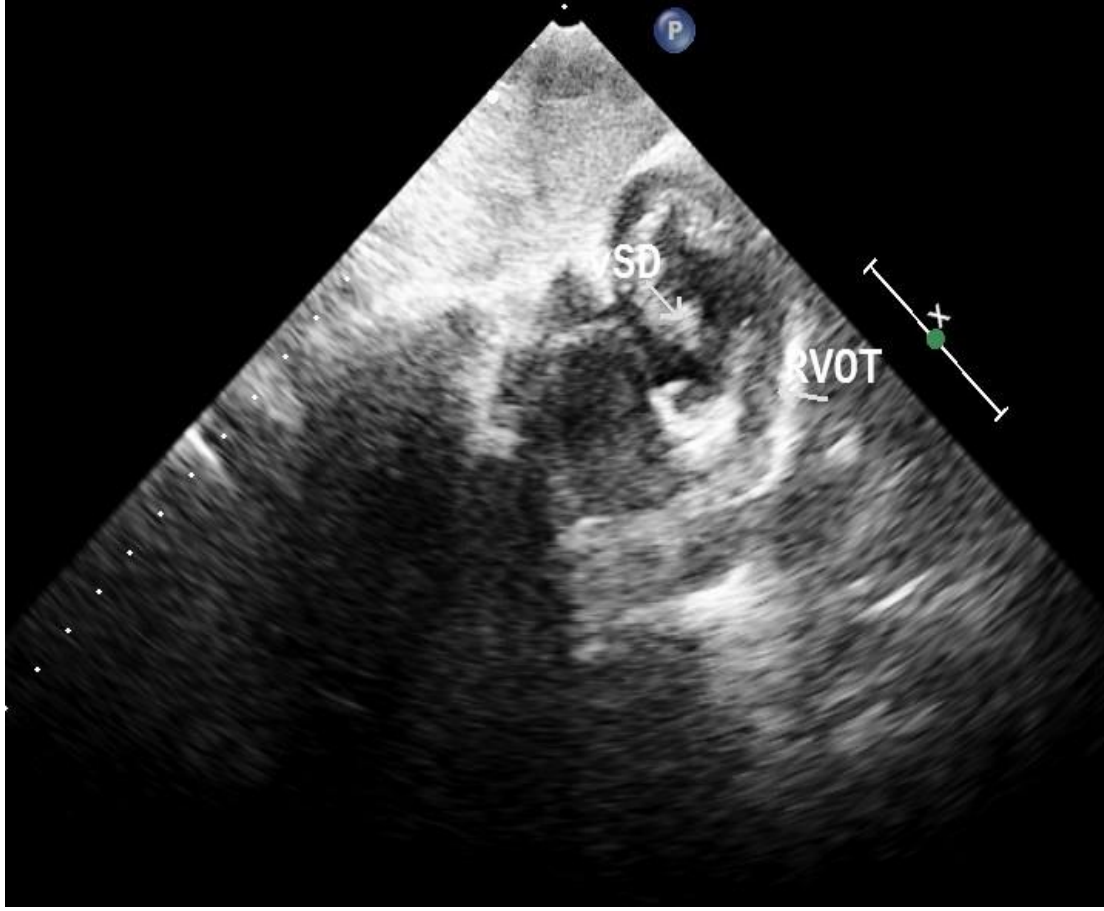
EKG: EKG'de sağ aks deviasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülür. V1 ve V2'deki dominant R dalgası sağ aks deviasyonunu işaret eder.



Resim 2: Fallot Tetralojisi'nde EKG bulguları

Ekokardiyografi: İki Boyutlu EKO'da septum üzerine ata biner tarzda yerleşen aortayı, sağ ventrikül çıkım obstruksiyonunun derecesini, RVH'yi, pulmoner valv anulusunun çapını ayrıca pulmoner arter dallanmalarını görebiliriz. EKO'da ayrıca pulmoner kan akımını sağlayacak PDA varlığı da görülebilir. Erişkin yaştaki opere hastalarda triküs pitin Anüler Planda Sistolik Hareketi (TAPSE), apikal dört boşluk görüntüde, triküs pit anülüsünün lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilerek apekse doğru sistolik hareketin ölçümüne dayanmaktadır. RV hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun eksenle anüler düzlem ile apeks arasında meydana gelen triküs pit anülüs hareketinin global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine dayanan bu ölçümün, RV sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir. Uygulanması kolay, hızlı, hataya açık olmayan bu parametre, sağ ventrikül sistolik fonksiyonları açısından standart ekokardiyografik inceleme ile ölçülen diğer parametrelere göre daha çok tercih edilmektedir. Erişkinlerde ≥ 15 mm alt sınır olup çocuklarda normal değerleri yaş ile artış göstermektedir. Kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda prognostik önemi gösterilmiştir.

Doppler EKO ile VSD'deki şantı, RVOT'deki obstrüksiyonu gösterilebilir. Ana pulmoner arterler ve dalları akciğerleri besleyen diğer kollateraller de gösterilebilir. Postnatal yaş ve ağırlık ile pulmoner valvdeki akım velositesi artar (30, 34, 39).



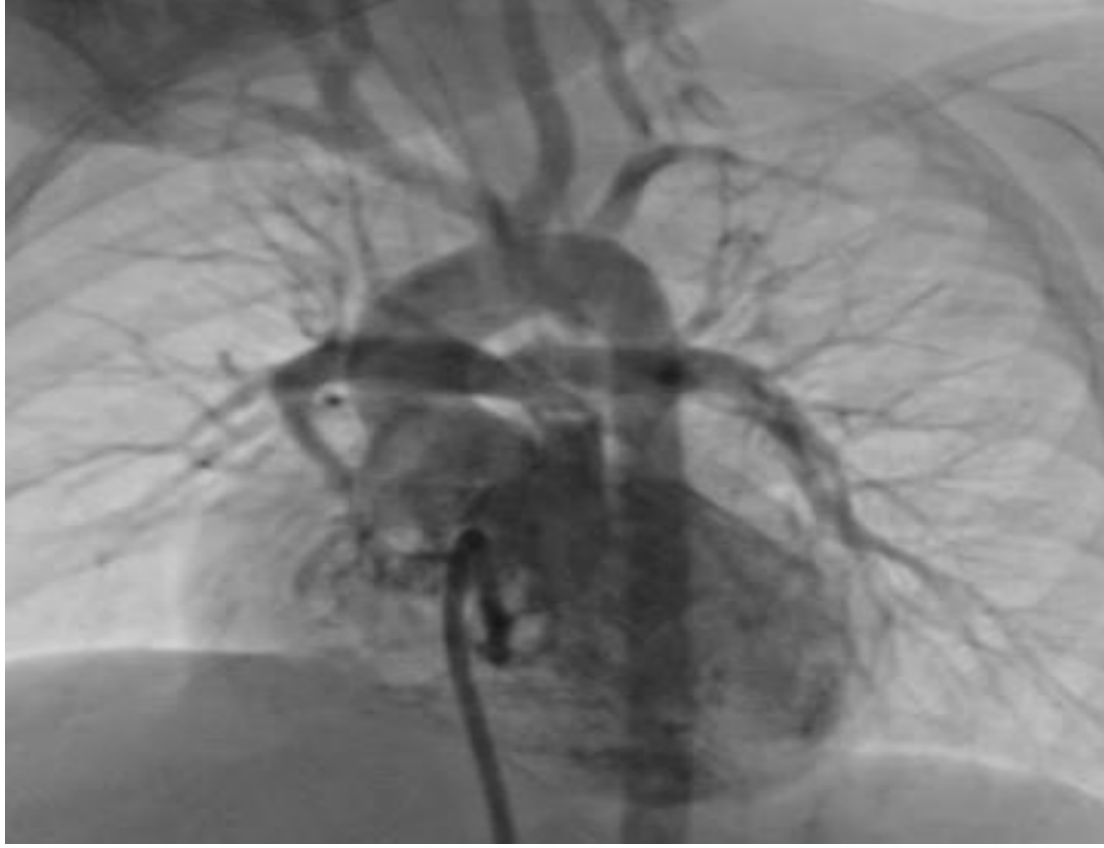
Resim 3: Fallot Tetraloji'li hastaya ait eko görüntüsü

*** Prof. Dr. Figen Akalın'ın kişisel arşivinden alınmıştır.**

Kalp kateterizasyonu: Kateterizasyon, Fallot Tetralojisi tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır. Çoğu hastada kateterizasyonun gerekli olmadığı belirtilse de; pulmoner arter anatomisi ile ilgili bir şüphe varlığında, koroner dağılım ekokardiyografik olarak ortaya konamadığında, yapılacak cerrahi tipi hakkında fikir sahibi olunamadığı durumda veya multipl VSD şüphesi olan olgularda kalp kateterizasyonu önerilmektedir. Kalp kateterizasyonda sağ ventrikül sistolik basıncının sistemik basınca eşit olduğu görülür. Pulmoner arter basıncı normalden 5-10 mmHg düşük ölçülür.

Anjiyografi: Kardiyak kateterizasyonun içerisinde yer alan bir işlemdir. Bu işlemler hastaların ana pulmoner arter ve dallarının stenozu varsa ortaya çıkarılır. Fallot Tetralojisi olan hastaların %5-10'unda koroner arter anomalileri de eşlik eder. En yaygın olarak ise

aberran bir koroner arter sağ ventikül çıkım yolundan geçer. Aortik kök anjiografisi ile saptanabilen bu arter cerrahi onarım sırasında kesilmemelidir (35, 36, 40).



Resim 4: Fallot Tetraloji'li hastaya ait anjiografi görüntüsü.

** Prof. Dr. Figen Akalın'ın kişisel arşivinden alınmıştır.*

Kardiyak BT ve MR Görüntüleme: Pulmoner atrezi ve VSD'si olan hastalarda iki boyutlu EKO tek başına tüm anatomik yapıyı gösteremez. Vasküler anatomiyle ilgili ayrıntıları ortaya koymak için kullanılabilir (37).

2.1.10 Doğal Seyir ve Komplikasyonlar

Cerrahi olmadan Fallot Tetralojisi hastasının 1 yaşına ulaşıma şansı %66, 3 yaşı %40, 20 yaşı %11, 30 yaşı %6, 40 yaşı ise %3'tür (42). Hastaların %5'i asiyanotik yani 'Pembe Fallot' oldukları için erişkin yaşı kadar klinik bulgu vermeden ulaşıabilirler (43).

Opere olmaları erişkin yaşlara ertelenen hastalarda görülebilen komplikasyonlar şunlardır:

Serebral Tromboz: Kronik hipoksiye sekonder gelişen eritrositoz, hiperviskozite, hemostaz anomalileri, stroke, SVO, endokardite neden olabilir. Tedavi hidrasyon ve flebotomi olabilir (44).

Beyin Abseleri: İmmün yetmezliği olmayan hastalarda beyin abselerinin en sık nedeni FT'dir. Sebebi ise sağdan sola olan şant, miyokardiyal disfonksiyon ve aritmilerdir. Tedavi cerrahi drenaj ve antibiyotik tedavisidir (45, 46).

Bakteriyel Endokardit: Pulmoner kapak, aort kapağı ve nadiren de triküspit kapakta vejetasyon görülebilir. Cerrahi onarım sonrasında rezidüel bir VSD veya pulmoner stenoza bağlı olarak endokardit gelişebilir. Enfektif endokardit opere olmamış FT'li hastalarda normal popülasyona göre 10 kat daha sık görülür (47).

Kalp Yetmezliği: Pembe Fallot Tetralojisi olan hastalar haricinde çok nadir kalp yetmezliği gelişir.

Opere edilmeyen hastalarda bunların haricinde ventriküler ve atriyal aritmiler, uzun süreli hipoksiye sekonder miyokardial fibrozis de görülebilir.

2.1.11 Tedavi

Fallot Tetralojisi'nin tedavisi cerrahidir, fakat cerrahinin zamanlaması ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur (48). Yapılan son çalışmalar cerrahinin erken yapılmasının kalp ve diğer sekonder organ hasarlarını azalttığını göstermiştir (53). Yenidoğan döneminde Fallot Tetralojisi ameliyatlarının açık kalp cerrahisi ile yapılması sayesinde günümüzde Fallot Tetralojisi hastaları çok erken dönemde opere edilebilmektedirler. Cerrahi tedavide amaç RVOT'nin genişletilmesi ve VSD'nin kapatılmasıdır. Fallot Tetralojisi'nin ilk tam düzeltme ameliyatından yaklaşık 40 yıllık bir süre geçmiştir. 1954'de Lillehei ve arkadaşlarının günümüz şartlarına göre son derece cesaret ve özveri ile başlattıkları ameliyatlar, bilimsel çalışmalar ve giderek gelişim gösteren teknolojik imkanlarla artık pek çok sayıda merkezde düşük morbidite ve mortalite ile başarılmaktadır. Ülkemizde de ilk kez 1963 yılında başlatılan total korreksiyon ameliyatı şimdilerde pek çok merkezde başarı ile uygulanmaktadır. FT hastalarında yapılacak cerrahi girişim tek veya iki basamaklı olarak uygulanmaktadır. Özellikle bebeklik çağında primer olarak total korreksiyon yapılmasını destekleyen klinikler iyi sonuçlar aldıklarını öne sürmektedirler (49).

Fallot Tetralojisi için günümüzde sıklıkla doğrudan tam düzeltme ameliyatlarının yapılması tercih edilmektedir. Palyatif ameliyatlar şu durumlarda gerekli görülmektedir:

- 1-Yenidoğan döneminde çok ciddi pulmoner arter hipoplazisi,
- 2-Sol ventrikül kavitesinin küçük olması,
- 3-Sol anterior desenden arterin sağ koroner arterden aberran çıktığı hasta grubu(48).

Palyatif Operasyonlar

a-Klasik Blalock-Taussig Şant'i: İlk sistemik-pulmoner arter şantı 1945 yılında Blalock tarafından sol subklaviyan arter sol pulmoner artere anastomoz edilerek gerçekleştirilmiştir. Zaman zaman değişik şant tipleri ileri sürülmesine rağmen günümüzde ameliyat mortalitesinin düşük olması, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliğine yol açma olasılığının daha az olması ve tam düzeltme ameliyatı sırasında kapatılmasının teknik olarak diğerlerine oranla daha kolay olması nedeni ile hipoksik bebeklerde BT şantı ameliyatı tercih edilmektedir (50).

b-Modifiye Blalock-Taussig Şant: Klasik BT şant operasyonlarında aynı taraftaki kolda görülen gangrene kadar giden kanlanma bozukluğu ve gelişme geriliği görülebilmesi; ayrıca subklavian ve pulmoner arter arasındaki mesafenin uzun oluşu veya arkus aortadan arterlerin anormal çıkışı gibi anatomik nedenler klasik BT şantının yapılmasını engelleyebilir (51, 52). İlk kez 1976 yılında Gazzaniga ve arkadaşları subklaviyan arter ile aynı taraftaki pulmoner arter dalı arasına PTFE tüp greft yerleştirerek modifiye BT şantını uygulamışlardır (53). Modifiye BT şantın klasik BT ve diğer şantlara göre bazı avantajları vardır. Teknik olarak yapılması kolaydır ve subklavian ve pulmoner arter çapları küçük olsa da yapılabilir. Her iki taraftan da kolayca uygulanabilir. Tam düzeltme ameliyatı sırasında kapatılması teknik olarak zor değildir. Modifiye şantta geniş çaplı greft kullanılabilir ve subklavian arter geliştikçe şant akımı da ona paralel olarak artış gösterir (52).

c-Potts Şantı: Sol torakotomi yoluyla desendan torasik aorta ve sol pulmoner artere yapılan 4-5 mm'lik iki paralel insizyonun yan yana anastomozu ile gerçekleştirilen operasyondur. Günümüzde siyanozun devam etmesi ya da çok geniş olup konjestif kalp yetmezliğine ve pulmoner hipertansiyona yol açması gibi nedenlerle terk edilmiştir (54).

d-Waterson-Cooley Şantı: Waterson şantı sağ torakotomi yoluyla asendan aortanın posterior yüzü ve sağ pulmoner arter arasına aynı Potts şantında olduğu şekilde yapılmakta ve anastomoz SVC posteriorunda kalmaktaydı. Cooley bu şantı intraperikardiyal olarak yapmaya başlayarak SVC anteriorunda anastomozu gerçekleştirdi. Pott şantıyla aynı nedenlerden ötürü kullanılmamaktadır (55).

Tam düzeltme operasyonu

İlk kez 1955 yılında açık kalp cerrahisi ile Fallot Tetralojisi tam düzeltme operasyonu yapılmıştır (9). Fallot Tetralojisi'nde tam düzeltme hedeflerinin en önemlilerinden biri sağ ventrikül çıkım yolu ve pulmoner çıkım yolunda rezidüel darlık bırakılmamasıdır. Bu amaçla total korreksiyon ameliyatında tüm düzeltmenin yapılabilmesi için geliştirilen pulmoner arter çaplarının "Z" değeri, McGoon oranı, Nakata indeksleri ve sol ventrikül/aorta oranı gibi denklemler önem taşımaktadır (12). Tam düzeltme operasyonunda infundibular darlık kas rezeksiyonu ile giderilir. VSD genellikle sentetik yamayla veya gluteralaldehit ile fikse edilmiş perikard ile aortun dekstro pozisyonu ortadan kalkacak şekilde kapatılır. His demeti ve sağ dal ileti sisteminin bulunduğu yerdeki iki-üç teflon destekli dikiş sadece triküspitten geçirilir ve tam blok ihtimali önlenir. Bu tedbir alınmadığı takdirde tam kalp bloğu en ciddi komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Pulmoner kapakta darlık varsa kommissürotomi yapılır. Eğer annulus dar ise ventrikülotomi insizyonu annulusu geçerek pulmoner artere kadar uzatılır ve ventrikülden ana pulmoner arterdeki darlığın ötesine kadar transanüler suni yama ile RVOT genişletilir. Pulmoner arterde darlık devam ediyorsa insizyon sol pulmoner arter içine doğru ve darlığın ötesine kadar uzatılarak ekstensive (genişletici) rekonstriksiyon yapılır. Seyrek görülen sağ pulmoner arter darlığı varsa o da kesilerek perikard yama ile genişletilir. Eğer annulus dar değilse ve pulmoner kapak açıklığı yeterli veya kommissurotomi ile yeterli derecede açılabilmişse transanüler yamaya gerek yoktur sadece sağ ventrikülotomiye suni yama eklenir. Eğer pulmoner arter ve sağ ventrikül çıkışında darlık varsa iki ayrı yama konular sağ ventrikülden sol pulmoner artere kadar olan insizyon transanüler olarak suni yama ile genişleterek kapatılır. Gerekirse pulmoner arter kısmı suni yama ve ventrikülotomi perikard yama ile kapatılabilir. Böylece sağ ventrikülden pulmoner artere doğru daha geniş bir çıkış alanı sağlanır. Eğer infundibüler darlık hafif ise bazı hastalarda tam düzeltme, sağ atriyotomi veya küçük sağ ventrikülotomi ile yapılabilir. Gerekirse pulmoner kommissurotomi de eklenir. Fallot Tetralojisi'nde en sık görülen ilave patoloji olan sekundum ASD varsa her vakada kapatılmalıdır. Bu küçük bir foramen ovale olsa bile açık bırakılması sakıncalıdır. Diğer ilave patolojiler de tümüyle düzeltilmelidir. En sıkıntılı ilave patolojilerden biri olan koroner anomali; sağ koroner arterden çıkan sol inen anterior (LAD) koroner arter olmasıdır. Bu durumda sağ ventrikülotomi yeteri kadar ve annulusa doğru yapılamayacağı için, LAD'ı korumak üzere sağ ventrikülotomiden pulmoner artere eksternal kondüit yerleştirilmektedir. Uzun yıllar

kapaksız kondüit kullanılmış ancak son yıllarda kapaklı kondüit kullanımı yaygınlaşmıştır. Pulmoner atrezi ile birlikte olan FT'lerinde ana pulmoner arter ya yoktur ya da rudimentedir. O zaman distal şantlar uygunsa bile sonradan eksternal kondüit kullanılmalıdır. Pulmoner atrezili Fallot Tetralojisi hastalarının bir kısmında anterior bölgeden hemen sonra yeterli ana pulmoner arter olduğu için normal tam düzeltme uygulanabilir. Bir kısmında ise ana pulmoner arter çok dar veya hiç olmadığı halde yeterli sağ ve sol pulmoner arterler mevcut olup tam düzeltme ana pulmoner arteri genişleten transanüler yama ile veya ana pulmoner arter yerine her iki pulmoner artere kadar kondüit kullanılarak yapılır (56, 57).

2.1.12 Opere Fallot Tetraloji'li Hastalarda Morbidite ve Mortalite

Başarılı bir cerrahi onarım sonrası hastalar çoğunlukla normal bir yaşam sürerler. Yapılan bir çalışmaya göre postoperatif bir yılda sağ kalım oranı %97'dir. Başka bir çalışmada ise erken postoperatif 30. günde hayatta kalan hastalarda 20 yıllık sağkalımı %98; 30 yıllık sağ kalım oranı ise %90'dır (58).

Cerrahi olmadan Fallot Tetralojisi hastasının 1 yaşına ulaşma şansı %66, 3 yaşına %40, 20 yaşa %11, 30 yaşa %6, 40 yaşa ise %3'tür (42). İlk kez 1954 yılında Minnesota Üniversitesinde Lillehei ve arkadaşları tarafından 10 aylık bir erkek bebeğe yapılan intrakardiyak operasyon sonrasında Fallot Tetralojisi'nin mortalitesi %50'den %2'ye gerilemiştir (9, 59). İlk total korreksiyondan sonra gerek cerrahi tekniklerdeki, gerek kardiopulmoner "by-pass" tekniklerindeki ve gerekse postoperatif bakımdaki ilerlemeler ile birlikte bu hastalıktaki postoperatif hayatta kalım oranı belirgin şekilde artmıştır. Günümüzde bu girişim 3 ay gibi erken bir dönemde %1'in altında erken mortalite ile gerçekleştirilmektedir (60). Son yıllarda Fallot Tetralojisi hastalarında total korreksiyonun çok erken dönemde yapılabilmesi, morbidite ve mortalitenin azalması sonucu hastalar ileri yaşlara kadar ulaşabilmesini sağlamış, geç dönem komplikasyonlar gözlenir hale gelmiştir (61). Artık erişkinlerde en sık görülen konjenital siyanotik kalp hastalığı Fallot Tetralojisi'dir. Erişkin yaşa gelmiş Fallot Tetralojisi hastaları nadiren hiç opere edilmemiş, bazen sadece palyatif girişim uygulanmış, çoğu kez de "tam düzeltme" yapılmış olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Hastalar nadiren de olsa opere edilmemiş olarak ileri yaşlara kadar ulaşabilmektedir. Bildirilen en yaşlı opere edilmemiş Fallot Tetralojisi hastası 87 yaşındadır(62).

Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda uzun dönemde görülen sorunlar şunlardır:

Ani ölüm

Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda en sık ölüm nedeni ani ölümdür ve hastaların %6-9'unda görülmektedir, bu oran aynı yaştaki sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında 37-150 kat daha sık olduğu görülür. Beş yaş altı opere edilen hastalarda sağ ventrikül fonksiyonları korunacağı için ani ölüm daha az görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 5 yaş altında opere olan vakalarda 30 yaşına erişme oranı %90 iken, 12 yaş üzerinde opere edilen hastalarda 30 yaşına ulaşabilme oranı %76 bulunmuştur (58). Postoperatif erken dönemde karşılaşılan sorunlar geç dönemdeki ani ölüm riski hakkında fikir vermektedir. Postoperatif erken dönemde geçici tam kalp bloğu gelişen hastalarda geç dönemde ani ölüm görülme olasılığı 5 kat daha fazladır (63).

QRS süresinin ani ölümle yakın ilişkisi vardır Gatzoulis ve arkadaşları opere hastalarda mekano-elektrik etkileşimi göstermişler ve ani ölüm için prediktif değeri olan elektrokardiyografik parametreleri belirlemişlerdir. Bu hastalarda sağ ventrikül çıkış yolunun yama ve kas rezeksiyonları ile genişletilmesi sonucunda meydana gelen pulmoner yetersizlik, sağ ventrikül ve sağ ventrikül çıkış yolunda genişleme ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açmakta; bunun sonucu olarak EKG'de QRS süresinin uzadığı görülmektedir. QRS süresi ne kadar uzunsa ani ölüm riski o kadar fazladır. QRS süresinin 180 msn'nin üzerinde bulunmasının ani ölüm için %94 pozitif, 180 msn'nin altında olmasının ise %100 negatif prediktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (5, 64).

Aritmiler

Ventriküler Aritmiler: Oniki derivasyonlu yüzey EKG'de ektopik ventriküler atımlar opere FT'lerin %19 unda görülür (65). Sürekli ventriküler aritmiler ani ölümle ilişkilidir. Ayrıca 12 derivasyonlu EKG ile ölçülen QRS süresinde hızlı artış (3.5 ms/yıl) da ventriküler taşikardi riski ile ilişkilidir (66). Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda ventrikülotomi skarı, sağ ventrikül dilatasyonu, transanüler yamalar, VSD kapatılması için kullanılan yamalar, kas rezeksiyonları ya da hemodinamik bozukluklara bağlı olarak gelişen fibrozis alanları ventriküler aritmiler için substrat oluştururlar (65).

Erişkinlerde ölçüt olarak kullanılan QRS süresinin >180 m/s olması, QT disperisyonunun >60 ms ve JT disperisyonunun >60 ms olması opere Fallot Tetralojisi hastalarında VT için %98 sensitivite ve %100 spesiviteye sahip olması çocuklarda klinik anlam taşımamaktadır

(66). Rutin EKG ile saptanamayan ventriküler aritmiler 24 saatlik Holter EKG ile saptanabilir, fakat hayatı tehdit eden aritmiler nadiren saptanabilir (67).

Ventriküler taşikardi saptanan Fallot Tetralojisi hastalarında en etkin tedavi yöntemi altta yatan hemodinamik sorunların düzeltilmesine yönelik girişimlerdir. Ciddi pulmoner yetersizliği olan hastalarda pulmoner kapak replasmanı sonrasında QRS süresinin kısaldığı gösterilmiştir(68). Tedavide ventriküler taşikardi geliştirmeyen ektopik ventriküler atımların ani ölüm için risk oluşturmadığı ve farmakolojik tedavi gerektirmediği unutulmamalıdır. Ayrıca kullanılan ilaçların proaritmik etkilerine dikkat etmek gerekir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda intrakardiyak defibrilatör implantasyonu düşünülmelidir. Radyofrekans katater ablasyon ve kriyoablasyon da diğer alternatif tedavilerdir (69).

Atriyal Aritmiler: Transatriyal-transpulmoner yaklaşım ve miyokard koruyucu yöntemlerin yaygın kullanımı ventriküler aritmi sıklığını azaltırken atriyal aritmi sıklığında azalma gözlenmemiştir ve hastaların yaklaşık %34'ünde atriyal flutter ve fibrilasyon gelişebilmektedir (5). Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda ventriküler ektopik atımlarla ilgili daha çok çalışma yapılmış olsa da atrial aritmiler de önemli bir morbidite nedenidir, hastalar sıklıkla çarpıntı, baygınlık hissi tariflerler. Semptomatik atriyal aritmilerde kardioversiyon ve antiaritmik tedaviler kullanılabilir. Atriyal aritmilerde sinus bradikardilerine göre 2 kat daha fazla pacemaker ihtiyacı görülmektedir (70). Atriyumlardaki kanülasyon bölgeleri, transatriyal yaklaşım, dilate atriyumlar atriyal taşikardiler için substrat oluştururlar. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, pulmoner yetersizlik ve triküspid yetersizliği, operasyon yaşı ve palyatif girişimlerden tam düzeltme ameliyatına kadar geçen sürenin uzun olması atriyal aritmi sıklığını artırmaktadır (67,68).

AV Bloklar: Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda erken dönemde 2. ve 3.derece AV bloklar görülebildiği gibi geç dönemde de %3-4 oranında görülebilmektedir. 3.derece AV blok çoğu zaman perimembranöz VSD'si olan Fallot Tetralojisi hastalarında görülmektedir. Tedavide pacemaker implantasyonu gerekmektedir (69).

Hemodinamik Bozukluklar:

Pulmoner Yetersizlik: Opere Fallot Tetralojisi hastalarının hemen hemen hepsinde hafif veya orta derecede pulmoner regürjitasyon görülür. Postoperatif ilk dekadlarda iyi tolere edilirken orta yaşlarda pulmoner regürjitasyon en sık görülen hemodinamik sorun olup, progresif sağ ventrikül disfonksiyonu, ventriküler-atrilyal taşikardi ve ani ölüme neden olabilmektedir. Pulmoner regürjitasyonu değerlendirmek için çeşitli parametreler kullanılır;

semptomların olup olmaması, sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu ve egzersiz kapasitesinde azalma önemli PY düşündürür. Non-invaziv bir teknik olarak kardiyak MR da sağ ventrikül fonksiyonlarını ve pulmoner regürjitasyon derecesini göstermekte yararlıdır.

Pulmoner regürjitasyonun patofizyolojisinden bahsederseniz; pulmoner ile aort regürjitasyonu arasındaki en önemli fark pulmoner damar yatağı sistemik damar yatağına göre daha düşük rezistanslı ve kalbe daha yakındır. Bu durumun önemi şudur, her sağ ventrikül atımında kan rezistan yapısıyla pulmoner venlerden pulmoner kapillere doğru ilerler. Pulmoner kapillerler, PR için valv benzeri etki yaratırlar. PR sonuç olarak artmış pulmoner arter basıncı, periferik pulmoner arterlerde stenoz sonucu gelişir(71).

PY'li hastalarda EKG'de QRS uzaması ve sağ dal bloğu RV yüklenmesinin göstergesidir. Telekardiyografi'de pulmoner vasküler gölgelerde artış, ana pulmoner arterde genişleme görülür. PR ve RVOT obstrüksiyonunun derecesi ekokardiyografik olarak değerlendirilir. Doku Doppler ile pulmoner arterlerdeki regürjitan akım fraksiyonu ölçülebilir (71). Kardiyak MR ile PY'si olan hastaların düzenli izlenmesi için oldukça yararlıdır. Pulmoner kapaktaki sistolik ve diastolik akım, pulmoner regürjitasyon fraksiyonu CMR ile sensitif bir şekilde ölçülebilir (72). Kardiyopulmoner egzersiz testleri de (KPET) pulmoner regürjitasyon ve sağ ventrikül disfonksiyonundan etkilenir ve hastaların değerlendirilmesinde etkili bir yöntemdir.

Pulmoner yetersizliği olan hastaların tedavisinde sağ kalp yetmezliği bulgularını azaltmak için ACE inhibitörleri kullanılabilir. Ama esas tedavi pulmoner valv replasmanıdır (PVR).

Düzeltilmiş Fallot Tetralojisi olgularının %15'i ileri dönemde PVR operasyonuna gereksinim gösterir (73). PVR'nin postoperatif erken dönem mortalitesi %1-4 ve 10 yıllık hayatta kalma oranı %85-90'dır (74). PVR'nin uygun zamanda yapılması sağ ventrikül fonksiyonlarını korur, hayat kalitesini artırır, aritmi oranını azaltır. PVR'nin gecikmesi geri dönüşümsüz RV disfonksiyonuna ve klinik semptomlara neden olur (yeni gelişen trikuspid üfürümü, artmış kardiyotorasik oran, QRS genişliği, EKO ve CMR'da saptanan RV genişliği). Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2008'de yayımlanan son kılavuzları PVR için ciddi pulmoner regürjitasyon ve azalmış egzersiz kapasitesini Klas 1; ciddi pulmoner regürjitasyon ve orta-ciddi sağ ventrikül dilatasyonunu Klas 2A endikasyon olarak belirlemiştir (75). Avrupa Kardiyoloji Birliği'nde (ESC) 2010 yılında hemen hemen aynı tanımlamayı yapmış fakat sağ ventrikül diastol sonu hacmi RVEDV için "cut-off" değerini 160 ml/m² olarak belirlemiş ve orta-ciddi sağ ventrikül dilatasyonu tanımındaki belirsizliği

ortadan kaldırmıştır(76). Kanada Kardiyovasküler Topluluğu ise 2009 yılında sağ ventrikül dilatasyonu için üst sınırı 170 ml olarak belirlemiştir (77).

Sağ Ventrikül Çıkım Yolu Obstrüksiyonu: Fallot Tetraloji'li hastalarda operasyon sonrası rezidüel pulmoner stenozlar olabileceği gibi, sağ ventrikül çıkış yoluna yerleştirilen yama ve kondüitlerde daralma, periferik pulmoner arterlerde darlıklar sözkonusu olabilir. Daha önce geçirilmiş aortopulmoner şantlar da daralmaya neden olabilir. Sağ ventrikül sistolik basıncının 60 mmHg'nin üstünde olduğu hastalarda ve özellikle pulmoner yetersizlikle birlikte ise darlıkların giderilmesine yönelik girişim planlanmalıdır (78).

Aort Kökü Dilatasyonu: Çalışmalar göstermiştir ki Fallot Tetralojisi onarımı sonrası hastaların %15'inde aort kökü dilatasyonu gelişmektedir. Fallot Tetralojisi hastalarında erkek cinsiyetli olmak, pulmoner atrezi ve sağ aortik ark, palyasyonun üzerinden çok zaman geçmiş olması progresif aort kök dilatasyonunu artırıcı faktörlerdir. İlerleyici RVOT obstrüksiyonu, VSD'deki sağdan sola şantı artırarak aort kökünde hacim yüklenmesine yol açarak aort kök dilatasyonuna katkıda bulunur. Ek olarak palyatif arteriyel şantlar soldan sağa şant aort kökünde anlamlı bir yüklenme yaparak aort kökünü genişletir (79). Aort dilatasyonunu önlemeye yönelik olarak beta bloker uygulanmasının yararı tartışmalıdır. Aort kökünün 55 mm'nin üzerine çıktığı ya da progresif dilatasyon ve önemli aort yetersizliği saptanan hastalarda cerrahi girişim önerilmektedir (80).

Sağ Ventrikül Fonksiyon Bozuklukları: Fallot Tetralojisi onarımı sonrasında RV fonksiyonlarının bozulmasıyla ilgili birçok çalışma bildirilmiştir. Rezidüel pulmoner yetersizlik, egzersiz intoleransı, malign ventriküler aritmiler uzun dönem sağ ventrikül fonksiyon bozukluklarının göstergesidir. Operatif teknikler ve miyokardial koruma son yıllarda daha çok geliştiği ve postoperatif hastaların yaşam süreleri arttığı için sağ ventrikül fonksiyonlarının ileri dönem izlemi önemli hale gelmiştir. Opere Fallot Tetraloji'li hastaların geç dönem izleminde sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde doku Doppler ekokardiyografiden yararlanılabilir. Doku Doppler ile diğer miyokardiyal hızlar ve TAPSE değerleri normal bulunsa da sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (MPI) bulunabilir (73). Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül hacmi değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül hacminin 150 ml'nin üzerine çıkması yüksek risk göstergesidir (81). Fakat sağ ventrikülün anatomik yapısı ve opere FT'li hastalarda parasternal pencerenin daralması EKO ile sağ ventrikülün değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Kardiak MR da özellikle ileri dönem postoperatif hastalarda sağ ventrikül yetmezliği hakkında önemli bilgi verir. Ayrıca CMR ile damar akımları ve miyokardial fonksiyonlar hakkında da fikir edinmemizi sağlar. Opere FT hastalarına seri çekilen CMR özellikle sağ

ventrikül volüm ve kitesini, fonksiyonunu ayrıca pulmoner regürjitasyon ve trikuspit regürjitasyon derecesini belirler (82). Yapılan çalışmalarda CMR ile hem sağ ventrikül hem de sol ventrikülde fibrozis ve enfarkt alanları bulunmuş ve bunların klinik kötü prognostik parametrelerle ilişkisini gösterilmiştir (83).

Sağ ventrikül yetersizliğinin pulmoner anulustaki insizyon skarları ve patch kullanımına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (78).

Sol Ventrikül Fonksiyonlarında Bozulma: İleri dönem postoperatif Fallot Tetralojisi hastalarında sol ventrikül disfonksiyonunun mekanizması açıklanamamıştır. Kronik hipoksi, uzun operasyon süreçleri, koroner arterlerin hasar görmesi sol ventrikülde fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. RVH ve sağ ventrikülün yetersizliği de sol ventrikül yetersizliğine neden olabilir (78).

2.2 Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

Kardiyopulmoner egzersiz testleri kalp hastalıklarının tanı ve izleminde yararlı bir yöntemdir. Egzersiz kapasitesinin, egzersize verilen fizyolojik yanıtın değerlendirilmesi, yaşam kalitesinin belirlenmesi, prognoz hakkında fikir edinilmesi ve istirahat sırasında gözlenemeyen ve eforla ortaya çıkan hastalık bulgularının tanınması bu testle mümkün olur (84). Çocuklar ve büyüklerde kullanılan egzersiz testleri bisiklet ve treadmill ile yapılan ergometre çalışmalarını içermektedir. Bazı durumlarda farmakolojik stress testleri de uygulanabilir (85).

Vücudun enerji kaynakları ATP, aneorobik glikolitik sistem ve oksidatif sistemdir. Egzersizin ilk 15 saniyesinde ATP kullanılır, sonrasında ise anaerobik glikoliz ile glukoz ve glukojen pirüvik asit ve laktik asite çevrilir. Bir mol glikojen için 3 mol ATP; 1 mol glukoz için 2 mol ATP üretilir. Bu sistem egzersizin 15. saniyesinden 2. dakikasına kadar kullanılır. Bu sırada oluşan laktik asit hücre Ph'mını 7.1'den 6.7'ye kadar düşürür. Laktik asidoz anaerobik glikolizin en önemli sonlandırıcısıdır.

Oksidatif enerji sistemi bu 3 yoldan en önemli ve kompleks olanıdır. Üçüncü dakikadan sonra kaslarda enerji oluşumunu sağlar. Oksidatif üretim mitokondride gerçekleşir. Bir mol glikozdan 38 mol ATP üretilir. Bu sistem aerobik enerji üretim sistemidir. Bütün bu sistemler sayesinde dakikada kullanılan O₂ miktarı (V_{O₂}) ile egzersiz ve dinlenme sırasında harcanan enerji bulunur.

V_{O₂}: Q x A-V farkı(arterio-venöz O₂ farkı)

Q (kalp debisi) : Kalp Hızı x Atım Hacmi (HR x SV)

Görüldüğü gibi V_{O_2} ; kalp hızı, atım hacmi ve A-V O_2 farkı ile sınırlandırılmaktadır. Atım hacmi, kalp büyüklüğü ve total kan hacmine bağlıdır. Çocuk ve adolesanlarda V_{O_2} max lt/dk olarak ifade edilmekte, hasta büyüdükçe plato değeri yükselmektedir. Kızlarda 13-15lt/dk; erkeklerde 17-19 lt/dk en yüksek değerdir. Treadmill testlerinde bisiklet ergometrelerine göre V_{O_2} max %10 daha yüksek bulunur.

V_{O_2} 'nin yanında VC_{O_2} de egzersiz testlerinde kullanılır. VC_{O_2} , egzersiz sırasında salınan karbondioksit miktarını gösterir. VC_{O_2}/V_{O_2} oranı RER değerini (respiratuar exchange ratio) verir. RER, RQ ile hemen hemen aynı değerleri verir. RER, AC düzeyinde gaz değişimini belirtirken, RQ doku düzeyinde O_2 değişimini gösterir. RER oranı verilen substrat ile orantılıdır. Elde edilen değerler yağ metabolizması için 0,7 ile karbonhidrat metabolizması için 1,0 ile çarpılır.

Laktat eşiği, egzersiz sonucu kaslarda biriken laktik asitin artık vücut tarafından atılmadığıve birikmeye başladığı noktadır. Laktat eşiği $V_{O_2(max)}$ ile birlikte aerobik kapasite ölçümü için kullanılır. Sedanter erişkinlerde laktat eşiği $V_{O_2(max)}$ 'ın %60'ı kadardır. Atletlerde ise V_{O_2} (max) 'ın %80-90'ı laktat eşiğidir.

Egzersize Kardiyovasküler Yanıt

Dolaşım sisteminin egzersize verdiği yanıt karmaşıktır. Egzersiz sırasında metabolizma hızlanır, O_2 alımı ve CO_2 tüketimi artar. Egzersiz sırasında kardiyovasküler ve pulmoner sistem birbirinden ayrılmaz bir bütündür. Pulmoner sistem gaz değişimini sağlarken, dolaşım sistemi nutrientleri taşır. V_{O_2} iki faktöre bağımlıdır:

1) O_2 dağılımı

2) O_2 'nin dokular tarafından kullanımı.

Arterio-venöz O_2 farkı ise doku düzeyinde O_2 kullanımını gösterir.

Klasik Fick Formülü: V_{O_2} : Kalp Hızı * Sistemik Vasküler Direnç * A-V O_2 farkı

Bu formül hem istirahat hem de egzersiz sırasında geçerlidir. İyi bir sporcuda kalp debisi (Qs) dinlenme sırasında 5-6 lt/dk 'dan 35-40 lt/dk kadar çıkabilir. Hem kalp hızı hem atım hacmi egzersizle artar. Kalp hızı egzersizle lineer olarak artar. Atım hacmi ise V_{O_2} (max)'ın %40-60'ına kadar artar, daha sonra plato çizer. Sonuç olarak egzersizle artan kalp debisinin asıl nedeni artan kalp atımı hızıdır, atım hacmi değildir.

Atım hacmi ventrikülün end-diyastolik hacmi ile end-sistolik hacmi arasındaki farktan oluşur. Diyastol sonu hacmi kalp hızı ile birebir ilgilidir, şöyle ki artan kalp hızıyla diyastol süresi kısalır, ventriküler dolum zamanı kısalır ve komplians azalır. Sistol sonu hacmi ise kontraktilite ve ard yük ile birebir ilgilidir. Egzersiz sırasında sempatik sistem aktive olur kontraktilite ve sistemik venöz dönüş artar. Burada Frank Starling yasası devreye girer, Artmış venöz dönüş 3 faktöre bağlıdır.

1-Ventilasyondaki artış

2-Sempatik etki

3-Aktif kasların pompa etkisi

Bu kardiyovasküler etkiler çocuklarda farklılık gösterir. Çocuklar VO_2 'deki artışı artan metabolik hızla, kalp debisi ve A-V O_2 farkındaki artışla sağlarlar. Kalp boyutu erişkinlere göre daha küçük, total kan hacmi daha azdır. İstirahatte düşük olan sistemik vasküler direnç egzersiz sırasında en az erişkinlerdeki kadar artar. Çocuklar egzersiz sırasında kalp hızını daha yüksek noktalara çıkarıp kalp debisini maksimuma çıkarabilirler.

KTA (max):220-yaş (çocuklarda 195-215)

Yaşla birlikte artan atım hacmi artan vücut kitlesi ve total kan hacmine bağlıdır. Treadmill ve bisiklet ergometresi ile yapılan testlerde kız ve erkek çocuklar hemen hemen aynı maksimumkalp hızına ulaşırlar. Çocuklarda düşük olan kalp debisini kompanse etmek için vücuttaki oksijen dağılımı artırılır, bu da arteriovenöz O_2 farkını artırır.

Özetlersek, çocuklarda egzersize verilen kardiyovasküler yanıt erişkinlerden farklıdır. Çocuklarda daha düşük arteriyel basınç ve kardiyak debi vardır. Çocuklarda kalp hızı daha fazla artar, A- VO_2 farkı daha fazladır.

METs değeri, metabolik eşitlik (metabolic equivalent) birimidir. Fiziksel aktivitede her birim başına düşen enerji gereksinimidir. Bir METs vücut ağırlığının 1 kilogramı başına dakikada kullanılan oksijen miktarını gösterir İstirahatte 1 METs ortalama 3,5mL/kg/dak O_2 alınımına eşittir. NYHA sınıflaması, en son 1994 yılında güncellenmiş olup güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Sınıflama bu şekildedir:

Sınıf I- Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta ≥ 7 MET gerektiren (örn: basketbol) aktiviteleri yapabilir.

Sınıf II- Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta ≤ 5 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir.

Sınıf III- Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta ≤ 2 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir

Sınıf IV- İstirahatta semptomatik Hasta > 2 MET gerektiren aktiviteleri yapamaz NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır (86)

Egzersize Respiratuar Yanıt

Egzersiz sırasında artan metabolik hıza bağlı olarak akciğerlere daha fazla oksijen alınır ve daha fazla karbondioksit salınır. Egzersize artmış metabolik yanıt VE ile ölçülür.

VE: $VT(litre*dak) * FB$

VE: Ventilasyon sırasında verilen pulmoner gaz /dak

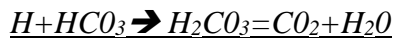
VT: Tidal volum

BF: Solunum frekansı

Çocuklar erişkinlere göre egzersiz sırasında daha fazla O₂ alırlar. Bu durum O₂ için yüksek ventilatör ekivalanı olarak ifade edilir (VE/VO₂), bu da çocuklarda daha az ventilasyon etkinliğinin göstergesidir. Azalmış ventilasyon etkinliği egzersizin her aşamasında görülür ve yaşla azalır.

Tahmin edeceğimiz gibi çocuklar erişkinlere göre daha küçük tidal volumlere sahiptirler. VT/kg çocuklarda erişkinlere göre daha düşüktür. Aynı VE değerini sağlamak için çocuklar erişkinlere göre daha yüksek frekansla solumak zorundadırlar. Egzersiz sırasında çocuklar daha fazla hiperventilasyon yaptıkları için arteriyal CO₂ değeri daha düşüktür. VE değeri kızlarda pubertede erkek çocuklarda ise erken erişkinlikte maximuma çıkar. Egzersiz sırasında pik yapan efor sırasında ölçülen ventilatör kapasite max ventilatör kapasite olmadığı gibi egzersizi sınırlandıran faktör de değildir.

Artan CO₂ üretimi (VC₀₂) ve alınan O₂ miktarı (VO₂) alveolar ventilasyonu artırır. (VA) (VO₂) max'ın %50-70'ine ulaşana kadar ventilasyon artar. Bu aşamada pubertede olan bir çocukta kalp hızı 150 civarındadır. Oksidasyon yeterince çalışmadığı için glikoliz ile oluşan laktat miktarı da artar. Laktat ve H⁺, CO₂ artışı HCO₃ te azalmaya neden olur.



Artan CO₂ miktarı periferik kemoreseptörleri uyarak VE'yi artırır. VC₀₂/VO₂ oranı, RER oranı olarak bilinir. Dinlenim sırasında RER 0.7 ile 0.85 arasında değişir. Egzersiz sırasında RER oranı 1.1 -1.2'ye kadar çıkar. Çocuklarda glikoliz daha az olur, bu da daha az laktat ve CO₂ oluşumuna neden olur.

Gaz değişimi alveollere ve pulmoner kapillerdeki gaz değişimine bağlıdır.VA/Q oranı ventilasyon perfüzyon oranı olarak bilinir.VA/Q oranı hiçbir zaman birebir bağdaşmaz, bu eşitsizliğin nedeni yerçekimine bağlı ventilasyon ve kan akımının birebir uyuşmamasıdır.

Mesela VA: 4 lt, Q: 5 lt

VA/Q: 0,8

Azalmış ventilasyona bağlı olarak VA/Q oranı 0,8'in altına inebilirken, yetersiz dolaşıma bağlı 0,8'in üzerine çıkabilir. Yüksek yoğunluklu bir egzersiz ile VA/Q oranı 4,8'in üzerine bile çıkabilir. Bu durum alveolar PO₂'nin dengelenmesini sağlar. Egzersiz sırasında alveolar –arteryal PO₂ farkında progresif artış olur.

O₂ kanda serbest O₂ (%3) ve hemoglobin bağlı O₂ (%97) olarak 2 farklı formda taşınır. O₂ dissosiasyon eğrisinde sağa doğru kayma dokularda PO₂ artırmak için Hgb'den O₂'yi serbest bırakmak anlamına gelir. Artmış CO₂ ve ısı, azalmış Ph sağa doğru kaymayı gerçekleştirir. Bohr etkisi olarak bilinen bu durumda O₂, Hgb'den serbest kalırken, H⁺ iyonu da Hgb'ye geri döner. Egzersiz sırasında kaslarda Ph düşer, ısı artar sonuç olarak Hgb'den O₂ salınımı artar. Ayrıca kaslarda PO₂ azaldığı için egzersiz sırasında O₂, Hgb'den kasa doğru yer değiştirir.

Dinlenme sırasında venöz Hgb'nin %75'i sature iken egzersiz sırasında oran %20'ye düşer. Serbest CO₂, HCO₃ ile birleşerek karbonik asite dönüşür. Karbonik asit ise Hgb ile birleşerek karbamino komplekslere çevrilir. Bu Şekilde CO₂ akciğere taşınır.O₂'nin dokulara bırakılması CO₂'nin akciğere dönüşüne bağlıdır (Haldane etkisi).

MSS'deki solunum merkezleri medulla, nuc.tractus solitarius, nuc.ambigius'tur. Bu merkezler kortikal sinir sistemi, periferik ve santral kemoreseptörler, kaslar ve kardiyak sistemden etkilenirler. Periferik kemoreseptörler aortik ark ve aortik bifurkasyodaki periferik baroreseptrlerin yanına konumlanmıştır. PO₂, 60-65'in altına düşerse kemoreseptörler aktiflenirler. Periferik kemoreseptörler daha çok düşük Ph ve yüksek CO₂'den etkilenirler.

Egzersiz sırasında ikinci fakat daha yavaş bir cevap ise kaslardaki ısı yanıtının MSS'ye ulaşmasıdır. Fakat ısının verdiği feedback, Ph ve CO₂ ve O₂ kadar efektif değildir.

Egzersiz Testlerinin Kardiyolojik Kullanımları

EKG ve Ritm: Egzersizle indüklenen aritmilerin tayininde ve pacemakerların etkinliğini saptamada kullanılır.

Miyokard İskemisi: Egzersize bağımlı miyokard iskemisinin tayininde egzersiz tolerans testlerinin yeri ve önemi artmaktadır. Sol taraftaki obstruktif lezyonlar örneğin valvar aort stenozu egzersiz sırasında subendokardial iskemi yapar. Arteryal switch operasyonu geçiren hastalar da koroner iskemi açısından risk altındadır. Kawasaki hastalığı sonrası miyokardial perfüzyon defektlerinde, pulmoner arter çıkışlı sol koroner arter, koroner arter fistüllerinde de egzersiz tolerans testleri miyokardial iskemiye göstermek için kullanılabilir

Egzersizle İndüklenen ve Etyolojisi Bilinmeyen Semptomların Varlığında: Etyolojisi bilinmeyen fakat egzersizle indüklenen göğüs ağrılarında (çoğunlukla bronkospazm sonucu oluşur), senkop ve egzersiz intoleranslarında kullanılır.

Kronik Hastalıklarda Egzersiz Kapasitesini Belirleme: Maligniteler gibi kronik hastalıklarda kullanılan kimi ilaçların kardiyotoksik olduğu bilinmektedir (örn adriamisin). Bu ilaçların egzersiz kapasitesine etkileri de ölçülebilmektedir.

Birçok pediatrik egzersiz testinde hastaların aerobik kapasitesi ölçülür. Bu yüzden büyük kas grupları üzerinde çalışılır. En sık kullanılan ergometreler bisiklet ve treadmill ergometreleridir. Pediatrik bisiklet ergometreleri daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış olsa da halen en sık kullanılan treadmill ergometreleridir. Bisiklet ergometresine göre avantajı daha büyük kas gruplarını göstererek kardiyovasküler sistem hakkında daha iyi bilgi vermesidir. $\dot{V}O_2$ ve $\dot{V}O_2$ /kalp hızı (Oksijen Pulse) bisiklet ergometresine göre %10 daha yüksek bulunur. Pediatrik egzersiz laboratuvarında Bruce ve Modifiye Bruce protokolü en sık kullanılır. Bruce protokolünde her 3 dakikada bir eğim ve hız artırılır. Son zamanlarda bir dakikalık aralarla artan hız ve eğimli protokoller popüler olmuştur. Balke protokolü gibi protokollerde ya hız sabit kalır güçlük dakika başı artar ya da hız ve güçlük birlikte artar. Balke ve Bruce protokolü yaş, cinsiyet ve duruma göre modifiye edilebilir. Testler 12-15 dakikanın altında olmamalıdır. On dakikadan az olan testler düşük aerobik kapasite vererek yanıltıcı olabilirler(87).

2.2.1 Opere Fallot Tetraloji'li Hastaların Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ile Değerlendirilmesi

Postoperatif FT'li hastalar 2. hatta 3. dekada kadar çoğunlukla asemptomatik olmalarına rağmen daha düşük egzersiz kapasitesine, maksimum kalp hızına ve kalp debisine sahiptirler. Bu bulgular transanüler patch kullanılan hastalarda daha fazla; cerrahi onarımı daha erken olan hastalarda daha azdır. Pulmoner regurjitasyonun derecesi ile egzersiz kapasitesi negatif korelasyon göstermektedir. KPET,PVR için optimal zamanı belirler,

ayrıca semptomlar hastalar tarafından dile getirilmeden daha önce objektif bir şekilde ortaya konulur (6).

Preoperatif düşük pik O_2 düzeyleri erken mortalite ile ilişkilidir. Erken dönemde KPET ile egzersiz kapasitesi düşüklüğü saptanan hastaların PVR operasyonunun erken dönemde olmasının mortaliteyi anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Geçmiş yıllarda PVR sadece çok ciddi RVOT obstrüksiyonu ya da çok ciddi pulmoner yetersizlik (egzersiz intoleransı, aritmi, arrest ile giden) durumlarında uygulanmaktaydı. Son yıllarda PVR, diğer klinik semptomlar oluşmasa bile KPET’de düşük V_{O_2} saptanması durumunda da uygulanmaktadır. 2005 yılından bu yana kardiyak MR ve KPET bilgileri birleştirilerek PVR için endikasyon belirlenmektedir (6).

Egzersize hem pulmoner sistem hem kardiyovasküler sistem katıldığı için kullanılan O_2 miktarı (V_{O_2}) ile harcanan enerji bulunur. V_{O_2} ; opere büyük arter transpozisyonu, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, Fontan operasyonu, opere Fallot Tetralojisi hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biridir. VE/VC_{O_2} (ventilator efficiency) de opere Fallot Tetralojisi hastalarında güçlü bir mortalite belirleyicisidir (88). Inuzuka ve arkadaşları (89) tarafından literatüre eklenen son güncel çalışmada, konjenital kalp hastalığı olan erişkinlerde Max V_{O_2} değerinin 5 yıllık yaşam beklentisi hakkında tahminde bulunmamızı sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada VE/VC_{O_2} ve maksimum kalp hızının orta dönem prognoz hakkında fikir verdiği görülmüştür. RER değerleri, eforun en uygun ve gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve $RER < 1,0$ ise submaksimal kardiyak eforun varlığını gösterir (89).

24 saatlik rutin EKG ile ventriküler aritimlerin %42 ‘si saptanabilir (69). Egzersiz çalışmaları ayrıca dinlenme sırasında belirlenemeyen egzersizle indüklenen kardiyak aritmileri de ortaya çıkarır.

Bilgilerimiz cerrahi PVR operasyonunun mortalitesinin düşük olduğu yönündedir. Opere FT hastalarında PVR sonrası ilk 5 yıl sağkalım %92, 10 yıl içinse %86 iken erken dönem mortalite %4’ün altındadır(90).

2.3 24 Saatlik Holter Monitorizasyonu

Kardiyolojik hastalıklarda tek bir EKG ile aritmi sürecini yakalayacak kadar şanslı değilsek, uzun dönem ritm kayıtları alternatif bir tekniktir. Bu tekniklerden en yaygın kullanılanı da göğüs üzerindeki elektrotlardan 24 saat sürekli ritm kaydı alan ‘Holter’ cihazıdır. Modern Holter cihazları kalem pille çalışıp, dijital bir dosyaya bilgileri kaydederler. Kayıtlar daha

sonra yüksek hızlı analiz sistemine teknisyen tarafından aktarılır ve basılı olarak da aritmiler belirlenir. Holter monitörizasyonunda minimum, maksimum, ortalama kalp hızları saptanır. Ayrıca rutin EKG' de görülemeyen kalp hızının variabilitesi; supraventriküler ve ventriküler ektopik atımlar da belirlenebilir (91).

2.3.1 Opere Fallot Tetraloji'li Hastaların 24 Saatlik Ritm Holteri ile Değerlendirilmesi

Opere FT'li hastalarda 24 saat ritm Holter monitörizasyonu, ani ölüm riskini artıran aritmilerin asemptomatik hastalarda bile saptanabilmesi için en basit ve uygulanması kolay yöntemlerden biridir. FT'li hastalarda postoperatif dönemde izole ventriküler erken atımlar 24 saat ritm Holter monitörizasyonunda sıklıkla rastlanılır (92). Fakat ventriküler erken atımlar ve süresiz ventriküler taşikardi atakları nadiren hayati tehdit eden aritmilerin öncüsü olurlar (93).

FT postoperatif dönemde ventriküler aritmi ve taşikardiler, artmış sağ ventrikül volüm yükü ve fibrozise bağlı olarak gelişmektedir. AV bloklar da bu hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. Ventriküler aritmiler daha geç yaşta opere olan çocuklarda daha fazla görülmektedir. Fallot Tetralojisi hastalarında postoperatif dönemde 24 saat ritm Holter ile sinüs bradikardisi, erken atrial atımlar, supraventriküler taşikardi, AV blok gibi aritmiler de belirlenebilmektedir (94).

Çalışmamızda kliniğimizde izlenen opere Fallot Tetraloji'li hastalarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, rutin EKG ile saptanamayan orta ve uzun dönemde oluşabilecek aritmilerin 24 saatlik Holter EKG ve KPET ile ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca $V_{O_2}(\%)$, $V_{O_2}(\text{max})$, VE/VC_{O_2} , VE/V_{O_2} , RER(Respiratuar değişim oranı) değerleri belirlenerek bunların klinik ve ekokardiyografik bulgularla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Bu çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu, çalışmaya 09.2016.216 protokol numarası ile 01.04.2016 tarihinde onay alındı.

Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve onam formu imzalatıldı.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubu belirlenen Ekim 2015-Haziran 2016 tarih aralığında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Kardiyoloji Polikliniğinde izlenen Fallot Tetralojisi nedeniyle opere olmuş halen izlemde olan, reoperasyon geçirmemiş ya da transkateter girişim uygulanmamış 6-20 yaş arası hastalar dahil edildi. Retrospektif dosya taramasında 1997'den bu yana çocuk kardiyoloji polikliniğinde izlenmekte olan hastalardan 14 tanesine ulaşılabildi. Hastaların testlerin yapılacağı dönemde kronik, akut inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık ya da malignitesinin olmaması kriterler arasında yer aldı. Çeşitli nedenlerle (sağlam çocuk muayenesi, okul için veya spor etkinliği için rapor alma vs.) polikliniklere başvuran ve bilinen herhangi bir kronik, inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz hastalık ya da malignitesi olmayan ayrıca pulmoner ve kalp hastalığı olmayan 6-20 yaş arasındaki 9 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Hariç Tutulma Kriterleri

Akut/kronik, inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz hastalığı ya da malignitesi olan hastalar ve kontrol grubu için ek kardiyolojik ve pulmoner hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

Hasta yakınlarının rızasının olmayışı yahut çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi durumunda ya da geç dönemde reoperasyon geçiren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan hastalar cerrahi sonrası izlemleri Marmara Üniversitesi Pendik EAH Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde yapılan hastalar arasından seçildi. Tüm hastalar çalışma amacı ile kontrole çağırılarak hastaların dosyalarından doğum tarihi, operasyon yaşı, operasyon tekniği, izlem süresi kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı, 12 derivasyonlu yüzey

EKG, telekardiyografi, ekokardiyografik inceleme, 24 saatlik ritm Holter ve KPET uygulandı.

Hasta ve kontrol grubunun güncel yaşları, cinsiyetleri, boy, vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksleri[(kg)/ boy(m)²] formülü kullanılarak, BMI ve BMI z-skoru değerleri Türk çocukları için Neyzi ve ark.'nın verilerine göre hesaplandı (95, 96).

Bir çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından her hastanın, kalp hızı, kan basıncı ölçümleri yapılarak, fizik muayenede üfürüm olup olmadığı varsa şiddeti ve karakteri not edildi, diğer fizik muayene bulgularında özellik varsa belirlendi ve New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflamasına göre semptomatik sınıflama yapıldı. Hastaların hemogram ve Pro-BNP değerleri de kaydedildi.

Her hastaya ait elektrokardiyogram 25 mm/sn hızda çekildi ve elde edilen elektrokardiyogramlarda kalp hızı, bazal ritm, QRS aksı, P ve R dalgası süresi ve amplitüdü, PR intervali, QRS süresi, QTc intervali belirlendi (Hewlett Packard pagewriter, model M 1702-69502, USA). QT_c süresi Bazzett formülüyle hesaplandı.

Telekardiyogram'da KTO hesaplandı ve pulmoner vasküler gölgelerin yoğunluğu belirlendi.

3.4. Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografi tek uygulayıcı tarafından Philips Medical Systems IE-33 (Bothell, USA) ekokardiyografi cihazı ve 5 MHz sektör prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler 'American Society of Echocardiography' Derneğinin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik ölçümler her hasta için üçer kez yapıldı ve istatistik analiz için ortalama değerler kullanıldı. Ekokardiyografik çalışmalarda M-Mod ekokardiyografi, iki boyutlu ekokardiyografi, Doppler (renkli Doppler, Pulsed Wave (PW), devamlı akım (CW) Doppleri, Doku Doppler) ekokardiyografi teknikleri kullanıldı.

M-Mod Ekokardiyografi ile;

Parastenal uzun eksen pencereden sol ventrikül end sistolik çapı (LVEDs), sol ventrikül end diastolik çapı (LVEDd), IVSD (interventriküler septum kalınlığı), LVPWD (sol ventrikül arka duvar kalınlığı) ölçüldü.

Kısalma fraksiyonu; M-Mod ile ölçülen sol ventrikül end sistolik ve end diastolik çaplar kullanılarak (LVEDd – LVEDs)/ LVEDd formülü kullanılarak hesaplandı.

Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE), M-Mod ekokardiyografi ile kursor triküspit kapağın lateral anülüsünden geçirilerek ölçüldü.

2D Ekokardiyografi ile;

Kapak morfolojileri ve fonksiyonları araştırıldı. Sağ ventrikülü değerlendirmek için gerekli görüntüler apikal dört boşluk, modifiye apikal 4 boşluk, sol parasternal uzun ve kısa eksen, subkostal pencerelerden alındı. RVOT çapı, parasternal kısa eksen, pulmoner kapak proksimalinden ölçüldü.

RVFAC: (Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi): RVFAC, end-diastol ve end-sistoldeki RV alan değişimini yüzde olarak ifade eder. (normal değeri:%35 civarındadır)

RVFAC (%) : $RVEDA-RVESA/RVEDA*100$ formülü ile hesaplanıp çalışmamıza dahil edildi.

Doppler Ekokardiyografi ile;

Pulsed Doppler Ekokardiyografi ile; Mitral E, Mitral A, Mitral E/A, izovolumetrik kontraksiyon zamanı, izovolumetrik rölaksasyon zamanı ölçüldü.

Devamlı akım (CW) Doppler Ekokardiyografi ile;

Triküspit anulusundaki regurjitan jetin devamlı akım Doppler ile ölçümü yapılarak sağ ventrikül sistolik basıncı tahmin edildi. Pulmoner arter basıncı (PAB) ölçümü triküspit yetersizliği (TY) pik akım hızı (V) üzerinden Bernoulli denklemi ile hesaplandı (PAB: Sağ ventrikül sistolik basıncı = $4V^2 +$ Sağ atriyum basıncı).

Doku Doppler Ekokardiyografi ile;

Miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi) $MPI = (ICT + IRT) / ET$ formülü ile hesaplandı. Ayrıca bu yöntemle apikal dört boşluk görüntüde lateral mitral ya da lateral triküspit anulusta erken diyastolik (E dalgası), geç diyastolik (A dalgası) ve sistolik (S dalgası) dalgalar elde edildi.

3.5.Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET)

Spor fizyolojisi BD ile ortak yaptığımız bu çalışmada Cortex ML3B KPETcihazı kullanılmış olup Modifiye Bruce protokolü ile hasta ve kontrol grubu değerlendirildi. Protokole göre 5 dakikalık dinlenme periodunu takiben Treadmill ile koşma testi Modifiye Bruce protokolüne uygun olarak yapıldı, test esnasında eğim sabit kalarak, hız her 3 dakikada 3.6 km/h hız artırıldı. On beş dakikalık protokol tamamlandığında, hasta artık koşamayacak kadar yorulduğunu ifade ettiğinde ya da sonlandırma kriterlerinden herhangi birisi ortaya çıkana kadar sürdürüldü. Sonlandırma kriterleri; senkop, göğüs ağrısı, sersemlik, baş ağrısı, ciddi dispne, ciddi aritmi, AV bloklar, 3mm üzerinde ST depresyonu, egzersiz sırasında ölçülen

sistolik kan basıncının 250 mmHg'nın üzerine çıkması olarak kabul edildi. Test sırasında 12 derivasyonlu EKG ile hastanın egzersizle indüklenen aritmileri olup olmadığı araştırıldı.

Egzersiz testi sırasında respiratuar gaz değişim analizörü ile; $VO_2(\text{Max})$: (Maximum Aerobik Kapasite) Artan yük egzersizinde maksimum efor sarf eden kişide kaydedilen en yüksek VO_2 , VO_2 (%), VE/VO_2 , $VE/VC0_2(\text{VAT})$, VE (Max), RER: (Respiratuar Exchange Ratio-Respiratuar Değişim Oranı) $VO_2/VC0_2$, maksimum solunum frekansı (BF) ölçüldü. Ulaşılan maksimum kalp atım hızı, yaşa göre maximum egzersizde oluşması gereken KTA'nın yüzdesi hesaplandı. Stroke volume (atım volumu); $VO_2(\text{Max})$ değerininin KTA'ya bölünmesi ile indirekt olarak hesaplandı.

Ayrıca test boyunca brakial arter üzerine yerleştirilen sfingomanometre ile kan basıncı her 3 dakikada bir ölçüldü. Parmak ucuna bağlanan 'pulse oksimetre' ile oksijen saturasyonu test boyunca izlendi.

3.6. 24 saatlik EKG (HOLTER) Kaydı (Holter Monitörü)

Tüm hastaların ve kontrol grubunun kayıtları Marmara Üniversitesi Pendik EAH Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nın Mobil-O-Graph NG S/N:C16103 Germany cihazı kullanılarak elde edildi. Tüm olgulara poliklinik muayenesi ve EKO'dan sonra aynı gün içinde 24 saatlik Holter EKG bağlandı.

Elde edilen EKG kayıtlarında maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, ventriküler ve supraventriküler erken atım sayısı, ventrikül taşikardisi, supraventriküler taşikardi, AV blok ve sinüs duraklaması olup olmadığı kaydedildi.

3.7. İstatistiksel değerlendirme

Verilerin karşılaştırılmasında SPSS (statistical package for social sciences) 17 programı kullanıldı. Sayısal değerlerde ortalama \pm standart sapma hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda (hasta-kontrol) Mann-Whitney U testi;(hasta1-hasta2-hasta3) tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası bağıntılarda Pearson katsayısı verildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Pendik EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleşti. Çalışmaya 1997-2016 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Polikliniği'nde izlenen Fallot Tetralojisi nedeni ile ameliyat olmuş 14 hasta ve 9 sağlıklı kontrol alındı.

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan 14 hastanın 3'ü kız (%21.4), 11'i erkekti (%78.6). Hastaların yaşları 5,8-19,4 yıl arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 13,8 yıl idi (median 15 yıl). Hastaların vücut ağırlığı ortalaması 50,1±22,2 kg, boy ortalaması 152,6±24,1 cm, BMI ortalaması 20,4±4,8 ve BMI z skoru ortalaması 0.088±0.088 idi. .

Operasyon tekniği olarak 11 hastaya “total korreksiyon”, 3 hastaya “ palyatif shunt+total korreksiyon” uygulanmıştı. Hastaların operasyon yaşları 6 ay ile 6,3 yıl arasında değişiyordu ve median 2,14±1,63 yıl idi (min: 6 ay, max: 75 ay). Operasyon sonrası izlem süresi ortalaması 11,86± 4,72 yıldır (min: 2,16 max 19,12 yıl) . Bir hasta Di George Sendromu tanısı ile izlenmekteydi. Hastalardan biri ise epileptik nöbet geçirme şikayeti ile valproik asit kullanıyordu.

Kontrol grubu yaşları 8-18 yıl arasında değişen, 3 (%33,3) kız, 6 (%66,7) erkekten oluşuyordu. Yaş ortalaması 14,0±2,87 yıl (median 14,0), vücut ağırlığı ortalaması 51,1±21,4 kg, boy ortalaması 159,0±16,0 cm, BMI ortalaması 19,5±5,2 ve BMI z skoru ortalaması -0,788±1,118 idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cins, vücut ağırlığı, boy, BMI, BMI z skorları açısından anlamlı fark yoktu.

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo1'de gösterilmiştir.

4.2. Fizik Muayene Bulguları

Hastaların tamamı NYHA sınıflamasına göre evre1 idi. İki hastada (%14.2) üfürüm duyulmadı. On hastada (%71.6) sistolik; 2 hastada (%14.2) erken diyastolik üfürüm duyuldu. Hastaların ve kontrol grubunun hiçbirinde venöz dolgunluk, ödem, karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanmadı.

Kontrol grubunda hiçbir ek ses ya da üfürüm duyulmadı. Hasta ve kontrol gruplarının tamamında femoral nabızlar palpe edilebiliyordu.

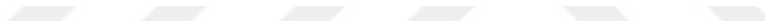
Hastaların istirahat SKB ortalaması ($113,7\pm9,9$ mmHg), kontrol grubunun SKB ortalamasından ($108,4\pm9,6$ mmHg) yüksekti. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.219$).

Hastaların istirahat DKB ortalaması ($66,2\pm8.6$ mmHg), kontrol grubunun DKB ortalaması ($64,2\pm7.0$ mmHg) saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.590$).

Tüm hastaların istirahat O₂ saturasyonları %96'nın üzerindeydi. Hastaların hiç birinde kardiyak yakınma yoktu.

Pro-BNP degerleri hasta grubunda 126 ± 157.3 pg/mL, kontrol grubunda 27.2 ± 19.6 pg/mL görüldü. Hasta grubunun Pro-BNP değeri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.014$).

Hasta grubunun Hgb değerleri ise $13,9\pm1.3$ mg/dL, kontrol grubunun değerleri Hgb 13.2 ± 1.2 mg/dL görüldü, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.147$).



Tablo 1:Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	HASTA			KONTROL			P değeri
	N: 14			N: 9			
	Ortalama±SD	Median	Aralık	Ortalama±SD	Median	Aralık	
Cinsiyet (erkek:kız)	9/5			6/3			0.643
Yaş (yıl)	13,86±4,44	15	5,8-19,4	14,0±2,87	14	8-18	0.727
Vücut Ağırlığı (kg)	50,1±22,2	50,5	19,2-103,4	51,1±21,4	42	25,5 -86	0,85
Boy (cm)	152,6±24,1	158	110-183	159±16	161	125- 185	0,705
BMİ (kg/boy ²)	20,4±4,8	19,1	15.5-30.8	19,5±5,2	16,6	16.0- 30.5	0,361
BMİ z-Skoru	-0,088±1,63	-0.125	-2.17 - +1.99	-0.788±1.118	-0.880	-2.14-	0.089
Op.Tipi (TK, TK+SH)	10/4						
Operasyon Yaşı (yıl)	2,14±1,63	1,35	0,5-6,3				
İzlem Süresi (yıl)	11,86± 4,72	11,5	2,16-19,12				
Üfürüm tipi (yok-sis-dia)	2/10/2						
İstirahat SKB (mmHg)	113.7±9.9	111.0	100-132	108.4±9.6	110.0	95- 121	0.219
İstirahat DKB (mmHg)	66.2±8.6	65.0	51- 82	64.2±7.0	65.0	52- 74	0.590
Pro-BNP(pg/mL)	126.2±157.3	62.1	11.3- 591	27.2±19.6	22.5	5.0- 63	0.014
Hgb (mg/dL)	13.9±1.3	13.8	11.3-16.0	13.2±1,2	13.0	11.6-15.4	0.147

4.3.Elektrokardiyografi

Kalp hızı hasta grubunda 79,7±13,2 atım/dakika, kontrol grubunda 80,6±12,7 atım/dakika bulundu. Hasta grubunun kontrol grubu ile kalp hızları açısından anlamlı fark yoktu (p=0.824). Hastaların 7'sinde(%50) sağ aks saptandı. Hasta grubunun 1'inde(%7,1) sol aks, 6'sında (%42.9) normal aks saptandı.

Hastaların ve kontrol grubunun tamamı sinüs ritmindeydi. Elektrokardiyografik olarak ölçülen PR intervali, QTc intervali, V₁ ve V₂ de ayrıca V₅ ve V₆ de ölçülen R dalgası amplitüdü hasta ve kontrol grubunda benzerdi.

Opere Fallot Tetraloji'li hastaların 13'ünde (%92,8) sağ dal bloğu (RBBB) saptandı, bu nedenle QRS süresi (141,43±42,582 ms), kontrol grubundan (84,44±16,667 ms) anlamlı olarak daha uzundu (p=0.001).

Dört hastanın (%28,5) QRS süresi 180 ms'nin üzerinde bulundu. Bu hastaların tümünün izlem süresinin 10 yıldan daha fazla olduğu görüldü.

Kontrol grubunda 1 kişide 1.dereceden AV blok ve 1 kişide sağ aks saptandı.

Hasta ve kontrol grubuna ait elektrokardiyografi bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

4.4.Telekardiyografi

Hasta grubunun telekardiyografik incelemesinde kardiyotorasik oranı (0,504±0,044) ile, kontrol grubundan (0,398±0,047) daha yüksekti. İki grup arasındaki fark anlamlı idi (p<0,01).

Hasta ve kontrol grubuna ait telekardiyografik bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir

Tablo 2:Hasta ve kontrol grubuna ait EKG ve telekardiyografi bulguları

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N: 14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Kalp tepe atımı	79.7±13.2	60-100	80.6±12.7	62-94	0.824
Aks (normal,sağ,sol)	5/7/2		8/1/0		
PR (ms)	152.9±27.9	120- 200	155.6±38.4	120- 220	0.974
QTc	0.401±0.038	0,38- 0.45	0.374±0.035	0,32- 0,4	0.100
V ₁ V ₂ R(mv)	1.317±0.502	0.4-1,9	1.500±2.097	0,3- 1,6	0.109
V ₅ V ₆ R(mv)	1.214±0.424	0,5- 1.9	2.756±4.606	0,6- 1,5	0.657
QRS (ms)	141.43±42.582	120- 200	80.00±16.667	80-120	0.001
KTO	0.504±0.044	0,4- 0,51	0.398±0.047	0,33- 0,46	0.01

4.5.Ekokardiyografik Bulgular

M-mod ile ölçülen interventriküler septum diyastolik kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), kısalma fraksiyonu (KF), ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atrium çapı (LA) değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

M-mod ile ölçülen triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) hasta grubunda 21,96±4,47(mm), kontrol grubunda ise 24,49±5,0 (mm) bulundu. İki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.218).

M-Mod Ekokardiyografi ile ölçülen hasta grubunun aort (Ao) çapı ortalaması 2.78±0.612 cm ve kontrol grubunun Ao çap ortalaması 2.204±0.330 cm olarak saptandı. Hasta grubunun Ao çapı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı (p=0.044).

M-Mod Ekokardiyografi ile ölçülen hasta grubunun aort (Ao) çapı ortalaması hastaların boylarına göre indekslendiğinde 1.83±0.10 cm ve kontrol grubunun Ao çap ortalaması

indekslendiğinde 1.37 ± 0.02 cm olarak saptandı. Hasta grubunun indekslenmiş Ao çapı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı ($p=0.05$).

Hasta ve kontrol grubuna ait M-Mod Ekokardiyografi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3:Hasta ve kontrol grubunun M-Mod Ekokardiyografik bulguları

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N:14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
IVSD (cm)	0.826±0.154	0,56-1,13	0.797±0.112	0,64-0,98	0.569
LVDD(cm)	4.310±0.586	5,27- 3,78	4.380±0.372	5,14-3,93	0.549
LVSD(cm)	2.559±0.744	3,49-0,75	2.741±0.255	3,18-2,1	0.950
LVPWD (cm)	1.013±0.899	0,49- 3,71	0.700±0.112	0,49-0,75	0.705
KF	38.3±5.4	30-46	37.4±3.3	30-42	0.325
EF (%)	70.0±7.3	60-79	67.1±4.5	59-69	0.269
LA (cm)	3.101±0.712	2,31-4,83	2.798±0.559	1,67-3,52	0.614
TAPSE(mm)	21.96±4.47	16,3-28,8	24.49±5.00	18,8-32	0.218
AO(cm)	2.780±0.612	1,64-3,51	2.204±0.330	1,36-2,45	0.044
AO(cm) (i)	1.83±0.10	1,41-2,66	1.37±0.02	1,08-1,57	0.05

Desendan aorta genişliği hasta ve kontrol grubunda 2D ekokardiyografi ile ölçüldü, aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunun pulmoner anulus (PA) çapı $2,264\pm 0,735$ cm, kontrol grubunun PA çapı $1,468\pm 0,654$ cm idi; hasta grubunun PA çapı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı($p=0.017$).

Hasta grubunun pulmoner anulus (PA) çapı hastaların boylarına indekslendiğinde $1,25\pm 0,29$ cm, kontrol grubunun indekslendiğinde PA çapı $1,23\pm 0,12$ cm; hasta grubunun PA çapı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı($p=0.02$).

Hasta grubunun sağ ventrikül diyastolik alan ölçümleri ($26,4\pm 7,5$ cm²) kontrol grubunun ($17,5\pm 6,1$ cm²); hasta grubun sağ ventrikül diyastolik alan ölçümünün kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu görüldü ($p=0.012$).

Hasta grubunun sağ ventrikül diyastolik alan ölçümleri BSA'ya göre düzeltildiğinde ($20.2 \pm 6.83 \text{ cm}^2$) ve kontrol grubunun diastolik alan ölçümleri BSA'ya göre düzeltildiğinde ($12.04 \pm 3.57 \text{ cm}^2$); hasta grubun sağ ventrikül diyastolik alan ölçümünün kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu görüldü ($p < 0.01$).

Hasta grubunun sağ ventrikül sistolik alan ölçümleri ($16,3 \pm 7,5 \text{ cm}^2$), kontrol grubunun ise ($10,2 \pm 3,6 \text{ cm}^2$) saptandı; hasta grubun sağ ventrikül sistolik alan ölçümünün kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu görüldü ($p = 0.05$).

Hasta grubunun sağ ventrikül sistolik alan ölçümleri BSA'ya göre düzeltildiğinde ($11,97 \pm 5,16 \text{ cm}^2$) ve kontrol grubunun sistolik alan ölçümleri BSA'ya göre düzeltildiğinde ($7,01 \pm 2,38 \text{ cm}^2$); hasta grubun sağ ventrikül diyastolik alan ölçümünün kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu görüldü ($p < 0.01$).

Hasta grubunun yine iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RVFAC) değerleri ($\%48,0 \pm 28,5$), kontrol grubunda ise ($\%43,6 \pm 7,1$) bulundu, aralarında anlamlı fark yoktu ($p = 0.975$).

Hasta ve kontrol grubu arasında sağ ventrikül diyastolik hacmi, sistolik hacmi ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sağ ventrikül çıkım yolu (RVOT) sistolik ve diyastolik çapları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında sağ ventrikül diyastolik hacmi, sistolik hacmi BSA'ya; RVOT diastolik ve sistolik çapları boya göre indekslendiği zaman anlamlı fark saptanmadı.

2D Ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter çapı ve pulmoner arter Z skorları hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubuna ait 2D ekokardiyografi sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4:Hasta ve kontrol grubunun 2D Ekokardiyografik ölçümleri

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N: 14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Desc aorta(cm)	1.379±0.205	1,1-1,68	1.674±0.640	1,33-3,29	0.219
RV alan (dia)	26.4±7.5	11,7-36,1	17.5±6.1	11,1-28,1	0.012
RV alan (dia) (i)	20.2±6.83	11,02-32,5	12.04±3.57	8,4-13,97	<0.01
RV alan (sis)	16.3±7.5	7-32,6	10.2±3.6	6,2-18	0.05
RV alan (sis)(i)	11.97±5.16	3,44-21,03	7.01±2.38	4,69-13,13	<0.01
FAC (%)	48.0±28.5	22-57,9	43.6±7.1	36-57	0.975
RVESV ml	33.8±19.7	12-95	29.4±6.1	18-37	0.682
RVESVml(i)	25.31±14.2	8,73-61,2	20.59±5.37	13,1-32,25	0.38
RVEDVml	80.5±32.4	40-159	74.9±24.3	31-103	0.705
RVEDV ml(i)	60.7±28.8	20-116,6	52±17.4	23,66-69,4	0.149
RV EF(%)	58.2±10.8	33-70	62.4±6.1	55-71	0.705
Rvot çap(dia)cm	3.15±0.90	2,16-5,38	2.78±0.30	2,32-3,12	0.469
Rvot çap indeks(dia)	2.12±0.15	1,21-3,81	1.75±0.04	1,43-2,01	0.9
Rvot çap(sis)cm	2.43±0.82	1,8-4,32	2.21±0.35	1,73- 2,57	0.801
Rvot çap indeks(sis)	1.63±0.41	0,98-3,38	1.39±0.04	1,08-1,69	0.142
PA (çap)	1.873±0.302	1,33-2,4	1.891±0.268	1,8-2,32	0.850
Pulmoner anulus(cm)	2.264±0.735	0,96-3,41	1.468±0.654	0,93-2,95	0.017
Pulmoner anulus(cm) (i)	1.25±0.29	0,98-1,42	1,23±0.12	1,1-2,02	0.02

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında Pulse Wave Doppler Ekokardiyografi ile ölçülen mitral E, mitral A, mitral E/A, deselerasyon zamanı (DT), izovolumetrik rölaksasyon zamanı (IVRT) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aort velositesi (Ao vel) hasta grubunda $1,207 \pm 0,166$ (m/sn); kontrol grubunda $1,438 \pm 0,158$ (m/sn) ölçüldü. Hasta grubunun Ao velositesi anlamlı olarak daha düşüktü ($p= 0.044$).

Hasta ve kontrol grubuna ait Pulsed Wave Doppler ekokardiyografi sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5:Hasta ve kontrol grubuna ait Pulsed Wave Doppler ekokardiyografik ölçümleri

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N: 14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Mitral E (cm/sn)	1,001±0,149	0,73-1,27	0,952±0,112	0,7-1,06	0.394
Mitral A (cm/sn)	0,605±0,110	0,44-0,80	0,582±0,125	0,41-0,84	0.570
DT(sn)	132,5±44,6	56-215	146,6±29,0	102-197	0.313
IVRT(sn)	65,4±14,4	45-88	61,9±14,0	49- 85	0.612
Ao(cm/sn)	1.207±0.166	0,92-1,54	1.438±0.158	1,25- 1,71	0.005

Devamlı Akım (CW) Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül sistolik basıncı triküspit yetersizliği (TY) pik akım hızı üzerinden tahmin edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. TY'nin maksimum akım hızı 2,1 m/sn ile 3,16 m/sn (Ort±SD= $2,426 \pm 0,343$ m/sn), arasında bulundu. TY yoluyla tahmin edilen sağ ventrikül sistolik basıncı (RVP) hasta grubunda $34,57 \pm 13,19$ mmHg, kontrol grubunda ise $28,44 \pm 5,88$ mmHg bulundu; iki grup arasındaki fark anlamlı değildi($p=0.359$).

Hasta ve kontrol grubuna ait devamlı akım (CW) Doppler ekokardiyografi sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6:Hasta ve kontrol grubuna ait devamlı (CW) Doppler ekokardiyografik ölçümleri

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N: 14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
TY (vel)	2,426±0,343	2-3,16	2,122±0,303	1,78-2,7	0,076
RVP(mmHg)	34,57±13,19	23-60	28,44±5,88	18-37	0,359

Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) ile mitral kapak izovolumetrik kontraksiyon zamanı (ICT), Ejeksiyon zamanı(ET) açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi. İzovolumetrik rölaksasyon zamanı (IRT) hasta grubunda 79,4±12,8 ms, kontrol grubunda 66,4±13,6 ms ölçüldü. Hasta grubununun, kontrol grubuna göre IRT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı (p= 0.021).

Hasta ve kontrol grubunun Doku Doppler ile miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi) MPI karşılaştırıldı; hasta grubunun mitral kapak MPI ortalaması (0,534±0,055), kontrol grubunun MPI ortalamasına (0,448± 0,118) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.05).

Mitral kapak S, E ve A dalgaları ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Hasta ve kontrol grubuna ait mitral kapak doku Doppler ekokardiyografi sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Mitral kapağa ait Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N: 14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
ET (mitral) (sn)	287,5±25,7	257-359	286,2±30,8	209-311	0.256
IRT (mitral) (sn)	79,4±12,8	53-99	66,4±1,6	63-100	0.021
ICT(mitral) (sn)	61,6±9,7	53-77	70,7±12,9	46-88	0.072
MPI (mitral) (sn)	0,534±0,055	0,36-0,56	0,448±0,118	0,396-0,813	0.05
S dalgası(mitral) (cm/sn)	10,78±1,89	6,92-14,1	11,27±2,85	9,26-17,5	0,391
E dalgası(mitral) (cm/sn)	15,23±3,3	11,5-19,1	15,03±4,58	9,5-18,2	0,482
A dalgası(mitral) (cm/sn)	7,83±1,42	6-11	9,22±2,85	5,6-11,7	0.46

Triküspit kapak Doku Doppler Ekokardiyografik ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında ICT ve ET yönünden anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunun triküspit kapak izovolumetrik rölaksasyon zamanı (IRT) (76,0±13,1 ms), kontrol grubunun IRT ölçümlerine göre (63,1±9,5 ms) anlamlı olarak yüksekti (p=0.025).

Triküspit kapak MPI ortalaması hasta grubu için (0,576± 0,056), kontrol grubu için ise (0,528±0,096) hesaplandı, hasta grubundaki MPI'nin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0.05).

Triküspit kapak S, E ve A dalgaları ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Hasta ve kontrol grubuna ait triküspit kapak doku Doppler ekokardiyografi sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Triküspit kapağa ait Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler

	HASTA		KONTROL		P değeri
	N: 14		N: 9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
ET (triküspit) (sn)	272,5±16,1	246-351	263,6±17,9	236-288	0.196
IRT (triküspit) (sn)	76,0±13,4	49-81	63,1±9,5	49-88	0.025
ICT (triküspit) (sn)	80,7±12,6	70-109	74,7±12,2	59-89	0.549
MPI (triküspit) (sn)	0,576±0,056	0,417-0,635	0,528±0,096	0,360-0,69	0.05
S dalgası(triküspit) (cm/sn)	11,51±2,9	8,48-13,7	13,2±3,5	10,9-17,8	0.187
E dalgası(triküspit)(cm/sn)	14,7±4,9	12,5-18,9	15,3±5,3	12,5-18,3	0.312
A dalgası(triküspit)(cm/sn)	8,48 ±3,1	7,3-13,2	9,61±3,0	7,21-11,8	0.29

4.6.Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Sonuçları

Egzersiz süresi hasta grubunda 12±3.01 dk, kontrol grubunda 15 dk bulundu. Egzersiz süresi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak hasta grubunda düşük bulundu (p=0,005).

Hastaların 7'si (%50) kardiyopulmoner egzersiz testinin 15 dakikalık süresini tamamlayabildi. Hastaların 8'i (%57,1) 5. aşamaya kadar, 2'si (%14,2) 4. aşamaya kadar, 3'ü (%21,4) 3. aşamaya kadar, 1'i(%7,1) ise 1. aşamanın sonuna kadar koşabildi.

Hasta grubunun egzersiz testinde tamamladığı evreler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastalardan 3'ünde testi sonlandırma nedeni oksijen saturasyonunun 80'nin altına düşmesi idi. Diğer 3 hasta ise yorulduklarını söyledikleri için test sonlandırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun kalp tepe atımları (KTA), yaşa göre hedeflenen kalp tepe atımı yüzdesi kıyaslandığında fark görülmedi. Hasta grubundan 4 hasta (%28,5), kontrol grubundan ise 4 hasta (%44) hedef KTA'nın %85'ine kadar ulaşabildiler.

Hasta grubunda hesaplanan atım volümü (135,3±36,9 ml) iken kontrol grubunda (184,7±32,4 ml) idi ve hasta grubunun atım volümü kontrol grubuna göre daha düşüktü (p=0.05).

Hasta ve kontrol grubunun maksimum sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Egzersiz testi sırasında hasta ve kontrol grubunda hiçbir hastada aritmi saptanmadı.

Egzersiz sırasında gözlenen minimum periferik oksijen saturasyonu (min SAT) hasta grubunda $90,6 \pm 9,6$, kontrol grubunda $97,2 \pm 1,5$ bulundu. Hasta grubunda gözlenen minimum periferik oksijen saturasyonu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.017$).

Hasta grubunda ulaşılan/beklenen maksimum VO_2 oranı $44,4 \pm 12,3$, kontrol grubunda $56,2 \pm 9,4$ saptandı. Hasta grubunun VO_2 (%) düzeyi, kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü ($p=0.044$).

Hasta ve kontrol grubu arasında VO_2 (max), RER (VO_2/VCO_2), ventilasyon sırasında akciğerden atılan maksimum gaz VE (max), ventilasyon etkinliğini gösteren VE/VO_2 , VE/VCO_2 yani ventilatör anaerobik eşik(VAT) ve solunum frekansı(BF) karşılaştırıldığında değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Hasta ve kontrol grubunun maksimum egzersiz kapasitesi METs karşılaştırıldığında da anlamlı fark görülmedi.

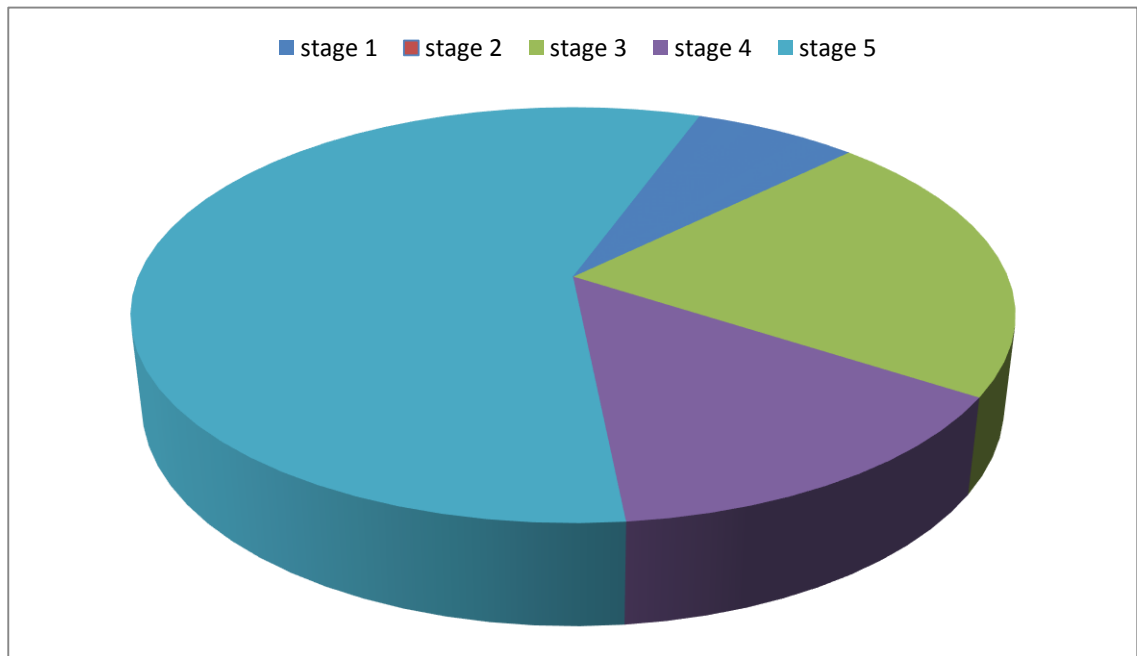
Hastaların tümünde fonksiyonel kapasite (NYHA) klinik olarak klas 1 olsa da egzersiz testi sonuçlarına göre 9 hastanın ($64,2$) METs değeri 7' nin üzerinde; 5 hastanın ($35,8$) ise 5-7 arasındaydı. Bu 5 hastanın fonksiyonel kapasitesi klas 2 düzeyindeydi.

Kardiyopulmoner egzersiz testi ile elde edilen veriler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun kardiyopulmoner egzersiz testi bulguları

	HASTA		KONTROL		P değeri
	14		9		
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Kalp tepe Atımı	164.2±24.1	108-197	168.7±12.9	153-187	0.825
Kalp tepe atımı(%)	0.804±0.119	52-97	0.841±0.076	71-97	0.614
Atım volumu(ml)	135.3±36.9	65-192	184.7±32,4	154-208	0.004
Min SAT	90.6±9.6	66-98	97.2±1.5	96-99	0.017
Max SKB (mmHg)	147.3±6.8	118-188	146.3±8.9	131-162	0.142
Max DKB (mmHg)	76.5±3.5	56-106	74±3.8	60-89	0.23
V_{O2}(%)	44.4±12.3	25-65	56.2±9.4	42-74	0.05
V _{O2} (max)(ml/kg/dk)	30.6±8.3	20-46	35.2±	25-50	0.207
RER	1.121±0.085	0,98-1,25	1.179±0.156	1,05-1,55	0.613
VE/V _{O2}	28.8±3.8	23,1- 33,7	29.3±4.0	24,7-36,3	0.975
VE(max)(lt/dk)	44.8±20.6	14,6-83,1	52.1±27.4	31,3-118,4	0.850
VE/VC _{O2}	25.9±1.8	23,3-28,6	26.8±2.4	22,4-30,1	0.256
Solunum frekansı (BF)	40.6±8.2	23-50	40.3±7.2	30-53	0.924
Mets	8.63±2.41	5,7-13,1	9.58±3.79	7,1-12,7	0.243

Şekil 1: Hasta grubunun Egzersiz testinde tamamladıkları evreler.



4.7. 24 Saat Ritm Holter Testi Sonuçları

Hasta ve kontrol grupları arasında minimum, maksimum ve ortalama kalp hızı (min HR, max HR-mean HR) arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların 10'unda (%71,4) ventriküler erken atım (VEA) saptandı.

Altı hastada (%42,3) ise supraventriküler erken atım (SVEA) saptandı. Hastaların 6'sında hem VEA hem de SVEA görüldü (%42,3). Bir hastada kısa süreli ventriküler taşikardi (VT), 1 hastada ise 1.dereceden atrioventriküler blok (AV blok) görüldü.

Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde aritmi saptanmadı.

4.8. Hasta Grubunun Kendi İçinde Karşılaştırılması

4.8.1. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Sonuçlarına Göre

METs değeri 7'nin altında olan hastaların 3'ü desature olduğu için, diğer 2'si ise yoruldukları için testleri tamamlayamadı. Desature olan hastalardan 1'inin EKG'sinde QRS süresi > 180 ms'nin üzerinde idi; 2 hasta da test sonrasında pulmoner valv replasmanı operasyonu oldu.

METs değerleri 7'nin altında olan 5 hasta ve üzerinde olan 9 hastanın bulguları karşılaştırıldığında METs değeri 7'nin altında olan hastaların QRS süreleri ($155\pm 41,2$ msn), METs değeri 7'nin üzerinde olan hastalara oranla ($122\pm 48,4$ msn) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.003$).

FAC, TAPSE, TY velositesi, PA çapı ve RVP açısından anlamlı fark yoktu. METs değeri 7'nin altında olan hastaların RVEDV $90,1\pm 32,76$ ml; üzerinde olan hastaların ise RVEDV $69,75\pm 22,715$ ml bulundu ($p=0.001$).

METs değeri 7'nin altında olan hastaların RVESV $30,75\pm 11,23$ ml; üzerinde olan hastaların ise $35,1\pm 21,6$ ml bulundu ($p=0.409$). Her iki grubun RVEDV ve RVESV ölçümleri BSA'ya göre indekslendiğinde benzer sonuçlar bulundu (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.23$).

METs değeri 7'nin altında olan hastalarda RV EF % $47,97\pm 24,2$; üzerinde olan hastaların ise % $60,4\pm 9,6$ idi ($p=0.001$).

METs değerlerine göre hastaların EKO bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10:METs değerleri 7< ve 7> olan hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak karşılaştırılması

	Ortalama±SD N: 5	Ortalama±SD N: 9	P değeri
RVESV (ml)	30.75±11.23	35.1±21.6	0.409
RVESV (ml) (i)	27,7±7,87	33,3±19,5	0,23
RVEDV (ml)	90.1±32.76	69.75±22.715	0.001
RVEDV (ml) (i)	88,8±28,1	68,8±27,1	0.005
RV(EF) (%)	47.97±24.2	60.4±9.6	0.001
FAC(%)	44±18.702	49.64±32.41	0.236
RVP (mmhg)	29.75±0.957	36.5±15.378	0.874
TAPSE(mm)	20.98±4.41	24.4±4.14	0.571
TY vel (ms)	2.275±0.29	2.486±0.35	0.641
PA (çap) (cm)	2.275±0.29	1.821±0.30	0.095

4.8.2 Operasyon Yaşlarına Göre Hastaların Karşılaştırılması

Hastaların 5'i(%35,8) 1 yaşından önce, 9'u(%64,2) 1 yaşından sonra tam düzeltme operasyonu geçirmişti. Her iki hasta grubunun yaş, boy ve vücut ağırlıkları ve BMI değerleri açısından aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Her iki grubun KTO oranları ve QRS süreleri kıyaslandığında anlamlı fark görülmedi.

Bir yaş altı ve 1 yaş üstündeki hastalara ait ekokardiyografik ölçümler tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 11: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların KTO ve QRS sürelerinin kıyaslanması

	Operasyon yaşı <1 (N=5)	Operasyon yaşı>1 (N=9)	P değeri
KTO	0,47±0,053	0,52±0,029	0.178
QRS süresi(msn)	148±33,46	137,7±8,41	0.287

FAC, RVP, TAPSE, TY velositesi, pulmoner arter çapı, RVOT sistolik-diastolik çapları açısından 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

RVOT sistolik-diastolik çapları ve pulmoner arter çapları boya göre endekslendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Diğer taraftan bir yaş üzerinde opere olan hastalarda RVEDV ve RVESV; 1 yaş üzerinde opere olan hastalara göre anlamlı olarak daha büyüktü (her ikisi için p=0.001). RVEF de 1 yaş altında opere olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001).

Bir yaş üzerinde opere olan hastalarda RVEDV ,BSA'ya göre endekslendiğinde de anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.002).

Bir yaş üzerinde opere olan hastalarda RVESV, BSA'ya göre endekslendiğinde de anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.005).

Bir yaş üzerinde opere olan hastalarda Doku Doppler Ekokardiyografi ile hem triküspit kapak anulusundan ölçülen ve global sağ ventrikül fonksiyonunu gösteren MPI, hem de mitral kapak lateral anulusundan ölçülen ve global sol ventrikül fonksiyonunu gösteren MPI anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.03 ve p=0.05).

Bir yaş altı ve 1 yaş üstündeki hastalara ait ekokardiyografik ölçümler tablo 12'da gösterilmiştir.

Tablo 12: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların ekokardiyografi sonuçlarının kıyaslanması

	Operasyon yaşı <1 (N=5)	Operasyon yaşı>1 (N=9)	P değeri
RV(EF) (%)	63,8±4,96	55,11±12,15	0.01
RVEDV (ml)	61,1±19,9	78,2±60,2	0.01
RVEDV (ml) (i)	59,36±31,29	71,47±27,4	0.02
RVESV (ml)	27,2±10,44	37,44±23,03	0.01
RVESV (ml)(i)	21,3±11,8	35,54±15,0	0.05
FAC	49,2±9,07	49,38±35,89	0.623
RVP (mmhg)	32,2±3,34	35,4±16,48	0.456
TAPSE	21,66±4,35	22,1±4,79	0.578
TY vel (ms)	2,34±0,27	2,47±0,38	0.932
PA (çap) (cm)	1,764±0,38	1,86±0,35	0.156
PA (çap) (cm) (i)	1,29±0,38	1,22±0,21	0.54
MPI (tri)	0,429±0,047	0,545 ±0,128	0.05
MPI(mit)	0,539±0,059	0,599±0,126	0.03
RVOT çap (dia) (cm)	2,76±0,81	3,35±0,92	0.85
RVOT çap (dia) (cm)(i)	1,97±0,94	2,20±0,51	0,14
RVOT çap (sis) (cm)	2,404±0,72	2,41±0,89	0.712
RVOT çap (sis) (cm)(i)	1,69±0,85	1,59±0,48	0.325

Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde iki grup arasında EF ve KF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Her iki grubun kardiyopulmoner sol ventriküle ait EF ve KF sonuçları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların EF ve KF sonuçlarının kıyaslanması

	Operasyon yaşı <1 (N=5)	Operasyon yaşı>1 (N=9)	P değeri
EF (%)	69±6,32	70,6±8,15	0,654
KF (%)	37,8±5,54	39,22±5,44	0,412

Egzersiz sırasında ölçülen min SAT 1 yaş altında opere olan grupta(% 95.8±2.95); 1 yaş üzerinde opere olan grupta(% 88.2±11.3) bulundu, aradaki fark anlamlı idi (p = 0.001).

İki grup arasında $VO_2(\max)$, $VO_2(\%)$, egzersiz süresi, VE/VO_2 , egzersiz süresi, $VE(\max)$, RER, VE/VCO_2 , BF, METS, KTA, KTA(%) açısından anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grubun kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının kıyaslanması ile ilgili veriler Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: 1 yaş altında ve 1 yaş üzerinde opere olan hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarının kıyaslanması

	Operasyon yaşı <1 (N=5)	Operasyon yaşı >1 (N=9)	P değeri
Egzersiz süresi (dk)	11,4±5,36	12,0±3,88	0.09
Kalp tepe Atımı	158,4±21,4	167,4±26,0	0.851
Kalp tepe Atımı (%)	79,2±6,9	81±13,7	0.723
Atım Volumu(ml/dk)	148,8 ±21,13	128,4±42,8	0.005
Min SAT	95,8±2,95	88,2±11,3	0.001
$VO_2(\%)$	41,4±15,53	46,11±10,77	0.472
$VO_2(\max)(\text{ml/kg/dk})$	29,2±10,37	31,44±7,43	0.142
RER	1,142±0,056	1,12±0,1	0.39
VE/VO_2	29,4±4,36	28,4±3,64	0.542
$VE(\max)(\text{lt/dk})$	45,42±26,45	44,46±18,37	0.092
$VE/VCO_2(\text{VAT})$	26,52±1,96	25,57±1,75	0.205
Solunum Frekansı(BF)	39±9,9	41,4±7,5	0.385
Mets	8,58±2,67	8,65±2,41	0.055

5. TARTIŞMA

Fallot Tetralojisi çocukluk çağında en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır ve 1954 yılından beri uygulanmakta olan tam düzeltme operasyonu sonucu uzun süreli sağ kalım sağlanan siyanotik kalp hastalıklarından birisi olmuştur. Günümüzde tam düzeltme operasyonu 3 ay gibi küçük bir yaşta yapılabilen %1'in altında erken mortalite ile gerçekleştirilebilmektedir (67). Opere Fallot Tetraloji'li hastalar ileri yaşlara kadar normal yada normale yakın bir yaşam sürmektedirler. Yaşam süresinin uzaması erişkin yaşa ulaşan hastaların sayısının artmasına neden olmaktadır, günümüzde FT erişkinlerde en sık görülen siyanotik konjenital kalp hastalığıdır. Ancak hastaların izlem süresi uzadıkça geç dönemde ani ölüm, aritmi, pulmoner kapak yetersizliği, sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu gibi sorunların geliştiği görülmüştür. Bu durum hastaların ameliyat sonrası izlemlerinin ve izlemlerinde kullanılacak yöntemlerin önemini ortaya koymaktadır.

Tam düzeltme ameliyatlarından sonra hastalar uzun yıllar asemptomatik kalır ve egzersiz kapasiteleri iyidir. İleri derecede pulmoner yetmezlik veya sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişmemiş hastaların efor kapasiteleri sağlıklı yaşlılarına yakındır. Postoperatif hemodinamik bozuklukların gelişmesi progresif bir süreç olduğu için, hastaların günlük yaşamına etkileri hayatın 3-4. dekadlarında ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda tüm hastalarımız asemptomatikti. Hastalarımızın yaşlarının nisbeten küçük ve izlem sürelerinin kısa olması nedeni ile bu beklenen bir bulgu idi.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun boy, ağırlık ve BMI ve BMI z skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Eski çalışmalar göstermiştir ki konjenital siyanotik kalp hastalıklarında büyüme ve gelişme geriliği kardiyak ve kardiyak olmayan sebeplere bağlı olarak sık görülmektedir (97). FT total korreksiyon operasyonundan sonra büyüme ve gelişmenin izlemiyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Page ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama 83,3 aylıkken opere olan 73 FT hastası operasyon sonrası 2 yıl izlenmiş ve hastaların sadece 23'ünün beklenen büyüme eğrisini yakaladığı, 11 tanesinin 3.persentilin altında kaldığı görülmüştür. Fakat çalışmanın yapıldığı dönemde 22q11 delesyonu gibi diğer büyüme gelişme geriliği yapan nedenlerin araştırılmadığını ayrıca hastaların total korreksiyon operasyonunu geçirdikleri yaş ortalamasının büyük olduğunu da gözardı etmemek gerekir (98). Hastalarımızın sadece 1'inde 22q11 delesyonu saptanmış olup; hastaların ortalama operasyon yaşları $2,14 \pm 1,63$ yıldır. Schuurmans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 FT hastası total korreksiyon operasyonundan sonra 36-

48 ay izlenmiş boy ve ağırlık Z skorlarının -1.22 ve -0.76 iken 0.16 ve -0.05 olduğu görülmüş, bizim çalışmamızın aksine büyüme ve gelişmenin tamamiyle normale dönmediği görülmüştür (99).

Fallot Tetraloji'li hastalarda preoperatif telekardiyografik bulgular tipiktir. Kardiyomegali hiçbir ventrikülde hacim artışı olmadığından gözlenmez ancak kalp “tahta pabuç” şeklindedir. Operasyon sonrası ise sağ ventrikül genişlemesi nedeni ile bir miktar kardiyomegali görülebilir (100). Çalışmamızda da hastaların KTO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştı ($p<0.01$).

Operate Fallot Tetraloji'li hastaların izleminde EKG önemli bir yöntemdir. Her türlü aritmi, dal bloğu, sağ atriyal dilatasyon, QRS süresi EKG ile değerlendirilebilir. Operate hastaların hemen tümünde geçirilen operasyona bağlı sağ dal bloğu görülür ve QRS süresi normalden uzundur. QRS süresi ne kadar uzunsa ani ölüm riski o kadar fazladır. Gatzoulis ve arkadaşları operate hastalarda 21,4 yıllık izlem yapmışlar, mekano-elektrik etkileşimi göstermişler ve QRS süresinin 180 ms'nin üzerinde olmasının ani ölüm riski açısından en iyi belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir. QRS süresinin 180 ms'nin üzerinde bulunmasının ani ölüm için %94 pozitif; 180 ms'nin altında olmasının ise %100 negatif prediktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (68, 72). Bu hastalarda sağ ventrikül çıkış yolunun yama ve kas rezeksiyonları ile genişletilmesi sonucunda meydana gelen pulmoner yetersizlik, sağ ventrikül ve sağ ventrikül çıkış yolunda genişleme ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açmakta; bunun sonucu olarak EKG'de QRS süresinin uzadığı görülmektedir (72). Oniki derivasyonlu EKG'de ektopik ventriküler atımlar operate Fallot Tetraloji'li hastaların %19 unda görülür (70). Sürekli ventriküler aritmiler ani ölüme ilişkilidir.

Çalışmamız sırasında hastaların tamamı sinus ritminde idi. Hasta grubundaki QRS süresi ($141,43\pm 42,582$ ms), kontrol grubundan ($84,44\pm 16,667$ ms) anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.001$). Dört hastanın (%28,5) QRS süresi 180 ms'nin üzerinde bulundu, 4 hastanın da $10 y >$ takipte oldukları görüldü. QRS süresi >180 ms olan 2 hasta PVR operasyonu oldular. Kalbin ventrikül duvarlarının gerginliğinde artış ile miyosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Prekürsör molekülü olan Pro-BNP, inaktif N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) ve biyolojik aktif olan BNP'ye bölünür (101). Natriüretik peptid (NP) ailesinden Pro-BNP; basınç artışına cevap olarak ventriküllerden salınması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarda uzun zamandır çeşitli kullanım alanları bulmuştur (102,103). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının Pro-BNP düzeyleri karşılaştırıldı ve hasta grubunda kontrol

grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Valverde ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan tek merkezli çalışmasında opere Fallot Tetraloji'li hastalarda orta ve uzun dönemde Pro-BNP düzeylerindeki artışın sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik hacimlerindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). Çalışmamızda pro-BNP düzeyleri hasta grubunda artmışken ile sağ ventrikül volüm indeksleri hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da opere Fallot Tetraloji'li hastalarda erişkin yaşlarda Pro-BNP düzeylerinin daha yüksek; kardiyopulmoner egzersiz testlerinde KTA ve V_{O_2} düzeylerinin daha düşük, egzersiz sürelerinin ise daha kısa olduğu belirtilmiştir (105). Bizim çalışmamızda hasta grubunun pro-BNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen V_{O_2} (max) ve KTA gruplar arasında benzer bulundu fakat hasta grubunun egzersiz süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu görüldü.

Siyanotik konjenital kalp hastalarında doku hipoksisi nedeni ile eritropoetin salınımı ve kemik iliği stimülasyonu sonuç olarak da polisitemi meydana gelir. Polisitemi ve bununla birlikte görülen demir eksikliği serebrovasküler trombo-embolik komplikasyonların da gelişmesinde rol oynar (44). Ancak tam düzeltme operasyonunu takiben siyanozun ortadan kalkması ile hemoglobin düzeyleri normale döner (61). Anemi ve düşük hemoglobin düzeyleri de ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilir ve yüksek debili kalp yetersizliğine, efor kapasitesinin azalmasına neden olabilir (106). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının Hgb düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunamadı. Bu nedenle hastalarda ekokardiyografik ölçümlerde ya da efor kapasitesinde saptadığımız bozulmanın anemiden etkilenmediği düşünüldü.

Fallot Tetraloji'li hastalarda tamir öncesinde sağ ventrikül hipertrofisi olsa da hacim yüklenmesi sözkonusu olmadığından RV volümü normaldir, ancak ameliyat sonrasında arttığı, sistolik fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. Orta ve uzun süreli izlemde sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmesinde PR önemli bir faktördür. Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda ventrikülotomi skarı, sağ ventrikül dilatasyonu, transanüler yamalar, VSD kapatılması için kullanılan yamalar, kas rezeksiyonları ya da hemodinamik bozukluklara bağlı olarak gelişen fibrozis alanları da sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (106). Karışık anatomik yapısı ve torakstaki konumu nedeniyle klasik ekokardiyografik yöntemlerle sağ ventrikülün değerlendirilmesi güçtür, ölçümleri güvenilir değildir. Ayrıca opere Fallot Tetraloji'li hastalarda göğüs deformitesi nedeniyle iyi görüntü elde edilemeyebilir. Bu nedenle özellikle ameliyat sonrası hastalarda sağ ventrikül hacminin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde CMR altın standart olarak kabul edilmektedir (107). Diğer taraftan kardiyak MR'ın her merkezde yaygın olarak bulunmaması, değerlendirmeyi

yapacak bilgi ve deneyime sahip personel eksikliği, zaman zaman anesteziye gereksinim göstermesi, prostetik metal cihazlar (örneğin pacemaker implantasyonu ya da prostetik kapaklar) nedeniyle CMR uygulanamaması gibi nedenlerle rutin değerlendirmede güçlükler yaşanmaktadır. Bu nedenle ekokardiyografi yaygın olarak poliklinik şartlarında, hasta başında kullanılabilen, rutin değerlendirmede fikir verebilen bir yöntem olarak önemini korumaktadır (108). Çalışmamızda M-Mod, 2D, Pulse Doppler (PW) Ekokardiyografi, Devamlı Akım Doppleri (CW) Ekokardiyografi ve Doku Doppler (DD) Ekokardiyografi gibi yöntemler kullanılarak sağ ventrikül boyutları ve fonksiyonları değerlendirildi.

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda total korreksiyon operasyonundan sonra sağ ventrikül volümünün arttığı; sağ ventrikül hacminin 150 ml'nin üzerine çıkmasının yüksek risk göstergesi olduğu belirtilmiştir. Fakat sağ ventrikülün anatomik yapısı ve opere FT'li hastalarda parasternal pencerenin daralması EKO ile sağ ventrikülün değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Sağ ventrikül yetersizliğinin pulmoner anulustaki insizyon skarları ve patch kullanımına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (109).

Çalışmamızda hasta grubunun sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik çapları indekslendiğinde anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde diyastol ve sistol sonu hacimler de BSA ile indekslendiğinde hasta ve kontrol gruplarında benzer bulundu. Ancak iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül alanı hem sistol hem de diyastolde BSA'ya indekslendiğinde kontrol grubundan daha geniş oldukları görüldü.

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu total korreksiyon uygulanmış Fallot Tetraloji'li hastalarda önemli bir sorundur. Özellikle restriktif tipte diyastolik fonksiyon bozukluğu başta Gatzoulis ve arkadaşları olmak üzere pek çok araştırmacı tarafından postoperatif hastalarda çalışılmış, literatürde sıklığı % 28-52 olarak bildirilmiştir (64).

Cordosa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada izlem süresi ile diyastolik disfonksiyon arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (110). Çalışmamızda sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmek için triküspit kapak MPI hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilmesi için Doku Doppler ekokardiyografik olarak triküspid anulusundan ölçülen E dalgası, A dalgası velositeleri ve izovolümetrik rölaksasyon zamanı ölçüldü. E ve A dalga velositeleri arasında anlamlı fark görülmedi. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında restriktif tipte bozukluk, yani sağ ventrikül kompliyansında azalma olduğunda E dalgası artar ve deselerasyon zamanı kısalır, daha düşük bir A dalga velositesi görülür. Cullen ve arkadaşları E dalga velositesi ve deselerasyon zamanını sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda daha düşük bulmuş, A dalga velositesinde farklılık

bulamamışlardır (111). Ancak opere Fallot Tetraloji'li hastalarda sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için Doku Doppler yerine CMR tekniklerinin kullanılması önerilmektedir. Bir ventrikülün doluşu sadece AV kapaktan olmamaktadır, sağ ventrikül için pulmoner regürjitasyon varsa pulsed Doku Doppler ile ölçülen diyastolik fonksiyonların güvenilir olmayacağı bilinmektedir. IRT ve ICT'nin ölçülmesi ile elde edilen MPI sağ ventrikül fonksiyonlarının global olarak değerlendirilmesinde yararlı olduğu kalp hızı, kan basıncı, triküspid yetersizliği ve pulmoner hipertansiyondan etkilenmediği bildirilmektedir (73).

Opere Fallot Tetraloji'li hastalarda sağ ventrikül restriksiyonu erken postoperatif dönemin daha problemlili geçmesine yoğun bakım sürelerinin uzamasına yol açsa da restriktif ventrikülü olan hastalarda uzun dönem sonuçlar daha iyidir (112). Ventrikül hacmi daha küçük, egzersiz kapasitesi daha iyidir (113,114).

Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada opere Fallot Tetraloji'li hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu geliştikçe MPI'nin arttığını ve göstermişlerdir. Ayrıca 2D EKO ile RVFAC'nin %32'nin altında olmasının RV disfonksiyonu ile alakalı olduğunu da göstermişlerdir (115). Bizim çalışmamızda MPI hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken; FAC hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı ölçülmedi.

Abd al Rahman'ın çalışmasında da PR derecesi arttıkça IRT ve ICT değerlerinin arttığını gösterilmiştir (116). Bizim çalışmamızda IRT hem triküspit hem mitral kapakta hasta grubunda daha uzun olarak bulunurken, ICT iki grupta farklı bulunmadı.

Operasyon yaşı 1 yaş altı ve üzeri hastalar kıyaslandığında MPI 1 yaşından sonra opere olan hastalarda hem triküspit hem mitral kapak için anlamlı olarak yüksek saptandı. Bir yaş üzerinde opere olan hasta grubunda RVEF anlamlı olarak düşük, RVESV ve RVEDV indekslerinin 1 yaş altında opere olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü; MPI ile ilişkilendirildi.

Hem sağ hem sol ventrikül disfonksiyonunun gelişmesinde pulmoner regürjitasyonun katkısı günümüzde bilinmektedir. Uzun dönemde sağ ventrikül volüm yüklenmesi çeşitli derecelerde triküspit yetmezliğine neden olmaktadır. Opere olmuş Fallot Tetralojisi hastaların önemli bir kısmında TY vardır, zamanla kötüleşebilir. TY'nin en sık nedeni sağ ventrikül dilatasyonudur. Geç yaşta ameliyat olanlarda uzun süren yüksek basınç miyokard yanında kapakta da fibrozise yol açarak TY'ne neden olabilir. TY yoluyla ölçülen RVP de hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı. Opere Fallot Tetralojisi hastalarında daha çok RVOT'deki rezidüel obstrüksiyona bağlı olarak ve ayrıca

kronik RV yüküne ve RV disfonksiyonuna bağlı olarak RVP' de yükselme beklenen bir bulgudur (62).

Triküspid kapağın longitudinal planda sistolik hareketi (TAPSE) de sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yararlı bir parametredir. Erişkinlerde TAPSE değerinin 18 mm ve altında olması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterirken çocuklar için mutlak TAPSE değeri sağ ventrikül uzun eksenine bölünmesi ile bulunur, %25 'in altında olması anlamlıdır (117). Hasta ve kontrol grubunun TAPSE değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunamadı.

Fransız fizyolog Bernheim 1910 yılında geliştirdiği postulatla LV'nin fonksiyonel olarak RV'yi etkilediğini ortaya koymuştur. Daha sonra yapılan çalışmalar RV'nin de LV'yi fonksiyonel olarak etkilediğini göstermiş buna 'ters Bernheim etkisi' denmiştir (118). Opere Fallot Tetralojisi hastalarında da izlem süresi uzadıkça sol ventrikül fonksiyonlarının da bozulduğu ve ani ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Operasyon yaşı geciktikçe uzun dönemde sol ventrikül disfonksiyonun daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Miyokardın daha uzun süreli hipoksiye maruz kalması da bu duruma yol açan faktörlerden biridir (119). Bu yüzden tam düzeltme operasyonunun 1 yaşından önce yapılması önerilmektedir (120,121). Çalışmamızda M-Mod ekokardiyografi ile elde edilen sol ventrikül EF ve KF oranları normal çocuklardan farklı bulunmadı, 1 yaş altında ve üstünde opere olan hasta grupları kıyaslandığında da anlamlı fark bulunmadı Ancak mitral kapak lateral anulusundan elde edilen miyokardiyal performans indeksi (MPI) hasta grubunda artmıştı, bu da sol ventrikül disfonksiyonunun varlığına işaret etmektedir. EF ve KF ölçümleri nisbeten daha kaba ölçümlerdir ve daha ciddi sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterebilir (122). Subklinik düzeydeki bir global fonksiyon bozukluğu bu parametreleri etkilememiş olabilir.

Aort kökü Fallot Tetralojisi'nde operasyon öncesi de nisbeten geniştir ve her iki ventrikülden akım aort yönündedir. Tam düzeltme operasyonundan sonra aort kökü genişlemeye devam edebilir ve bazen de aort yetersizliği bu duruma eşlik edebilir (123). FT'li hastalarda aort duvar yapısında da kistik medial nekroz benzeri yapısal bozukluklar olduğu ve bunun da dilatasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (124). Erişkin yaşa ulaşan opere FT'li hastaların %28.9'unda aort çapının 40 mm'nin üzerinde bulunduğu bildirilmiştir (79). Çalışmamızda da beklendiği şekilde hasta grubunun aort çapları kontrol grubuna göre daha genişti.

Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında pulmoner anulus çapının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda da pulmoner regürjitasyon ile pulmoner anulus çapı arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir

(125,126). Sağ ventrikül çıkış yoluna konulan yamalar ve kas rezeksiyonları da bu bölgede anevrizmatik genişlemelere neden olabilir (116).

Opere Fallot Tetraloji'li hastalar 2. ve 3. dekada kadar çoğunlukla asemptomatik olmalarına rağmen daha düşük egzersiz kapasitesine, maksimum kalp hızına ve kardiyak debiye sahiptirler. Bu semptomlar transanuler patch kullanılan hastalarda daha fazla; cerrahi onarımı daha erken olan hastalarda daha azdır.

Pulmoner regurjitasyonun derecesi ile egzersiz negatif korelasyon göstermektedir. KPET, PVR için optimal zamanı belirler, ayrıca semptomlar hastalar tarafından dile getirilmeden daha önce objektif bir şekilde ortaya konulur (6). Egzersiz sırasında hem pulmoner sistem hem kardiyovasküler sistem katıldığı için kullanılan O_2 miktarı (V_{O_2}) ile harcanan enerji bulunur. V_{O_2} ; büyük arter transpozisyonu nedeni ile opere edilen hastalarda, pulmoner hipertansiyonda, konjestif kalp yetmezliğinde, Fontan operasyonu geçirmiş hastalarda ve Opere FT'li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biridir. VE/VC_{O_2} (VAT) de opere FT'li hastalarda güçlü bir mortalite belirleyicisidir (88). Inuzuka tarafından literature eklenen son çalışmada, konjenital kalp hastalığı olan erişkinlerde V_{O_2} (max) değerinin 5 yıllık yaşam beklentisi hakkında tahminde bulunmamızı sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada VE/VC_{O_2} ve ulaşılabilen maksimum kalp hızının da orta dönem prognoz hakkında fikir verdiği görülmüştür. RER pik değerleri, eforun en uygun ve gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve $RER < 1,0$ ise submaksimal kardiyak eforun varlığını gösterir (89).

Çalışmamızda hasta grubunun egzersiz süresinin kontrol grubundan daha kısa olduğu izlendi. Hasta ve kontrol grubunun maksimum egzersiz kapasitesi (METs) değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülemedi.

Hasta ve kontrol grubu arasında METs değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı, ancak METs değeri 7'nin altında olan hastaların RVEF değerlerinin daha düşük RVEDV volümlerinin daha yüksek olduğu, QRS sürelerinin ise daha uzun olduğu görüldü. Literatürde METs değerleri ve sağ ventrikül boyutlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunamadı. METs değeri egzersiz testi sırasında yapılan iş miktarını objektif olarak gösteren bir parametredir bu nedenle hastaların egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi açısından yararlıdır. Konjenital kalp hastaları doğumdan itibaren düşük egzersiz kapasitesi ile yaşadıklarından sübjektif olarak kendilerini iyi hissetmekte ve normalden farkı anlayamamaktadırlar (58). Bu nedenle klinik değerlendirmede fonksiyonel kapasiteleri normal olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda da klinik olarak hastaların tümü NYHA 1 olarak değerlendirildiği halde 4 hastada METs değerinin 7'nin altında çıkmış

olması bu açıdan anlamlıdır. Hastaların rutin izleminde METS değerinin de ölçüldüğü egzersiz testlerinin kullanılması subklinik değişikliklerin erken farkedilmesinde, prognozun belirlenmesinde ve yeni girişimlerin zamanlamasının yapılmasında yarar sağlayabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile ve daha uzun süreli izlenen hastalarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalardan 3'ünde testi sonlandırma nedeni oksijen saturasyonunun 80'nin altına düşmesi idi. Diğer 3 hasta ise yorulduklarını söyledikleri için test sonlandırıldı.

Ventilasyon sırasında akciğerden atılan maximum gaz VE, ventilasyon etkinliğini gösteren VE/V_O₂, VE/VC_O₂(VAT) karşılaştırıldığında da anlamlı fark görülmedi. Hasta ve kontrol grubunun V_O₂ (max), RER ölçümleri arasında anlamlı fark görülmedi.

Giardiani ve arkadaşları (88) 118 opere FT'li hastada VE/VC_O₂ değerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada hastaların %42'sinin fonksiyonel kapasitesinin NYHA Class 2-3-4 olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekir. Bizim hastalarımızın ise klinik olarak tümü NYHA 1 olarak değerlendirildi ancak egzersiz testi sonuçlarına göre METS değerlerine bakıldığında 5 tanesi (%35,2) NYHA 2 olarak değerlendirildi. Giardiani ve arkadaşlarının (88) çalışmasında V_O₂ (%), KTA (%) ve VE/VC_O₂'nin mortalite ve hospitalizasyonla ilişkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun KTA(%) ve VE/VC_O₂ değerleri arasında fark yoktu. Giardini ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaş ortalamasının 24 ± 8 yıl (Aralık 16-59 yaş) olduğu ve 118 hasta ile daha geniş bir hasta popülasyonunda yapıldığı göz önünde tutulmalıdır. Giardini'nin çalışmasında hiçbir hasta desature olmazken, bizim çalışmamızda 3 hastanın testleri desature oldukları için sonlandırıldı.

Hasta grubunun ulaşılacak maximum V_O₂ yüzde değeri V_O₂(%) kontrol grubunun ölçümlerine göre anlamlı düşük saptandı. Rowe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akciğer patolojisi olmayan opere Fallot Tetralojisi hastalarında V_O₂(%) değeri %76,8 olarak ve kontrol grubundan düşük saptanmış, aynı zamanda bu hastaların solunum fonksiyon testlerini de normal bulmuşlardır (116).

Inuzuka ve arkadaşlarının yaş ortalaması 33±13 yıl olan, postoperatif üzerinden 10 yıl ve üzeri dönemde olan 1375 KKH ile (89) yaptıkları çalışmada hedef KTA(%) değerinin ve V_O₂ değerinin hastaların mortalite ve morbiditesini öngörmedeki önemini ortaya koymuşlardır. Bu durum KTA'nın otonom disfonksiyon, nörohormonal aktivasyon ve kardiyak aritmilerle olan ilişkisine bağlanmıştır (127). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının KTA(%) değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Çetin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Pro-BNP düzeylerinin FT'li hastalarda yüksek görülmesinin yanında, hasta grubunda egzersiz süresinin daha kısa, KTA(%) ve VO₂(max) değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (105). Bu bağlamda hasta Pro-BNP düzeyleri ve egzersiz süresi, KTA(%), VO₂(max) arasında negatif korelasyon kurmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde Pro-BNP düzeyleri hasta grubunda daha yüksek, egzersiz süresi daha kısa bulunmuştur. KTA(%) ve VO₂(max) ile korelasyon saptanmamıştır.

Fallot Tetralojisi gibi konjenital kalp hastalıklarında kardiyak debi, ulaşılan maksimum kalp hızı ve atım hacminin normalden düşük olması beklenir. Carvalho ve arkadaşlarının çalışmasında opere FT'li hastaları postoperatif 5.yıldan sonra standart Bruce protokolu ile değerlendirilmiş pulmoner regürjitasyonun derecesi ve RVP arttıkça atım hacminin de azaldığı görülmüştür (128). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun atım hacmi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Fakat RVP değerleri hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı değildi.

Narayan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da operasyon yaşları 3 yaş altında ve 7 yaş üzerindeki erişkin yaşa ulaşmış FT'li hastalar kıyaslanmış; operasyon yaşları daha büyük olan grubun, daha düşük RVEF değerine, daha yüksek RVEDV ve RDESV değerlerine sahip oldukları görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda da 1 yaş altında opere olan hasta grubu ile 1 yaş üzerinde opere olan hasta grubu kıyaslandı; RVEF 1 yaş üzerinde opere olan grupta daha düşük, RVEDV ve RVESV daha yüksek bulundu. Narayan'ın çalışmasında (6) VO₂(max) ve VO₂(%) değerleri de 7 yaş üzerinde opere olan hastalarda daha düşük çıkmışsa da bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda 12 derivasyonlu EKG'de %19, Holter monitorizasyonunda ise %60'a varan oranda ventriküler erken atım saptanmıştır (65,129). Bizim çalışmamızda da hastaların 10'unda (%71,4) ventriküler erken atım (VEA) saptandı. 6 hastada(%42,3) ise supraventriküler erken atım (SVEA) saptandı.

Harrison ve arkadaşlarının 18 FT hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaların %50'sinde VT görülmüştür, %33'ünde VEA görülmüştür (67). Bizim çalışmamızda ise 1 hastada kısa süreli VT %71,4'ünde VEA saptandı. Ventriküler erken atımlar ani ölüm için risk oluşturmadığı için farmakolojik tedavi başlanmadı.

Hasta grubumuzun izlem süresi çok uzun değildir ve çalışmaya katılan hasta sayısı azdır. Buna rağmen elimizdeki veriler total korreksiyon operasyonu olmuş Fallot Tetralojisi hastalarının semptomları olmasa ve klinik durumları iyi olsa da ameliyat sonrası orta dönemdeki izlemde hem ekokardiyografik çalışmada, hem de egzersiz testinde bozukluklar görülmektedir. Aslında sağ ventriküle ait görüntülemeler için en güvenilir yöntem CMR

olsa da, görüntüleme tekniğinin pahalılığı ve ulaşımın zor olması en büyük çekincedir. Alternatif bir yol olarak, bu hastaların izleminde ekokardiyografik teknikler kullanılarak sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve ayrıca kardiyopulmoner egzersiz testlerinin kullanılması henüz klinik bozulma olmadan hastaların manipülasyonunda erken önlemlerin alınmasını sağlayabilir. Ekokardiyografik bulgular ile hastaların klinik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için aynı hastalık grubunda fakat farklı kliniği olan hastalarla daha uzun süreli ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bulgularımızı yorumlarken ameliyat sonrası izlem süresinin çok uzun olmadığına, hasta sayımızın kısıtlı olduğunun ve ikinci dekattan daha büyük hastamızın bulunmadığının göz önüne alınması gerekir. Buna rağmen yapılan değerlendirmeler sonucunda iki hastada pulmoner kapak replasmanı kararı verilmiştir.

Sonuç olarak; Fallot Tetraloji'li hastalar tam düzeltme operasyonunu takip eden yıllarda uzun süre asemptomatik olsalar ve normale yakın bir yaşam sürseler de ileri dönemde gelişecek komplikasyonlar açısından yakın izlem; klinik, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kardiyopulmoner egzersiz testi, 24 saatlik Holter monitorizasyonu, CMR gibi yöntemlerle aralıklı değerlendirme; ve yeni girişimlerin geç kalınmadan, zamanında uygulanması; yaşam süresinin uzatılması, ani ölümün önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için gereklidir.

6. SONUÇLAR

1. Opere Fallot Tetraloji'li hastaların hemen tümünün asemptomatik olduğu ve subjektif değerlendirme sırasında efor kapasitelerinin normal olduğu belirtildiği halde bir kalp yetersizliği belirteci olan Pro-BNP düzeyleri hastalarda anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.014$).
2. 12 derivasyonlu yüzey EKG de hastaların QRS süreleri anlamlı olarak daha yüksekti ve hastaların %28'inde risk sınırı olarak belirlenen 180 ms'nin üzerinde idi.
3. Opere FT'li hastalarda telekardiyografik kardiyomegali mevcuttu ve kardiyotorasik indeks normale göre artmış bulundu ($p<0,01$).
4. Hastaların 2D ekokardiyografi ile ölçülen aort ve pulmoner arter anulus çapları anlamlı olarak artmıştı (sırasıyla $p=0.044$ ve $p=0.017$).
5. Opere FT'li hastalarda 2D ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül alanının hem sistol hem diyastol sırasında artmış olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.05$).
6. Bir yaş altında ve bir yaş üzerinde opere olan hastaların kıyaslanmasında; geç opere olanlarda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik hacimleri anlamlı olarak artmış, RVEF düşmüş, hem sağ hem sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi artmıştı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.03$, $p=0.05$).
7. Doku Doppler Ekokardiyografi ile mitral ve triküspid anuluslarından ölçülen miyokardiyal performans indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı ($p=0.05$) ve her iki ventrikülde de global fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürdü.
8. Hastaların egzersiz süreleri, ulaştıkları aşama, ulaşılan kalp hızının beklenen kalp hızına oranı ve atım hacimleri anlamlı olarak daha düşüktü ve hastaların %35,8'inde METS değeri 7'nin altında bulundu ve bu hastaların fonksiyonel kapasitesi Klas II olarak değerlendirildi.
9. METS değeri 7'nin altında olan hastalarda QRS süresi anlamlı olarak daha uzun, sağ ventrikül hacmi anlamlı olarak daha büyük, RVEF daha düşüktü (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.001$, $p=0.001$)

7. KAYNAKLAR

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The Incidence of Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;36: 1890-1900.
2. Blalock A, Taussig HB. The Surgical Treatment of Malformations of the Heart in Which There is Pulmonary Stenosis or Pulmonary Atresia. *J Am Med Assoc* 1945;128:189-202.
3. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL. The Direct Vision Intracardiac Correction of Congenital Anomalies by Controlled Cross Circulation: Results in Thirty-Two Patients with Ventricular Septal Defects, Tetralogy of Fallot and Atrioventricularis Communis Defects. *Surgery* 1955;38: 11-29.
4. Sarris GE, Comas JV, Tobota Z, Maruszewski B. Results of Reperative Surgery for Tetralogy of Fallot: Data from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Congenital Database. *Eur J Cardiothorac Surg.*2012 Nov;42(5):766-74.
5. Akalın F. Long Term Follow up in Patients with Tetralogy of Fallot: Problems and Management. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008;1(5):1-8.
6. Babu-Narayan SV, Diller GP, Radu R, Bastin AJ, Karonis T, LiW, Pennell DJ, Uemura H, Sethia B, Gatzoulis M, Shore DF. Clinical Outcomes of Surgical Pulmonary Valve Replacement After Repair of Tetralogy of Fallot and Potential Prognostic Value of Preoperative Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circulation* 2014 Jan 7;129(1):18-27.
7. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleu (cyanose cardiaque). *Marseille médical.* 1888;Vol. 25: 9-77.
8. Abbott ME. Tetralogy of Fallot. *Atlas of Congenital Cardiac Disease.* 1st Edition. New York: Mc Gill Queen's University Press; 1936.p.7-46.
9. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, Varco RL. Direct Vision Intracardiac Surgical Correction of the Tetralogy of Fallot, Pentalogy of Fallot and Pulmonary Atresia Defects; Report of First Ten Cases. *Ann Surg.* 1955 Sep;142(3): 418-442.
10. Olley PM, Coceani F, Bodach E. E-type Prostaglandins; a New Emergency Therapy for Certain Cyanotic Congenital Heart Malformations. *Circulation* 1976; 53: 728-31.
11. Barratt-Boyes BG, Neutze JM. Primary Repair of Tetralogy of Fallot in Infancy Using Profound Hypothermia with Circulatory Arrest and Limited Cardiopulmonary

- Bypass: a comparison with conventional two stage management. *Ann Surg* 1973;178: 406-415.
12. Kirklin JW, Crupi G, Parenzan L, Anderson RH. The Movement of Cardiac Surgery to the Very Young in Perspectives in Pediatric Cardiology Col 2nd ed. New York: Futura Publishing Co ; 1989. p.3–20.
 13. Allan LD, Tynan MJ, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. Echocardiographic and Anatomical Correlates in the Fetus. *Br Heart J* 1980; 44:444-51.
 14. Taussig HB. Evolutionary Origin of Cardiac Malformations. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1079-86.
 15. Baillard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 2009 Jan 13;4: 2.
 16. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital Heart Disease in the General Population: Changing Prevalence and Age Distribution. *Circulation* 2007; 115: 163–72.
 17. Rauch R, Hofbeck M, Zweier C, Koch A, Zink S, Trautmann U, Hoyer J, Kaulitz R, Singer H, Rauch A. Comprehensive Genotype-Phenotype Analysis in 230 Patients with Tetralogy of Fallot. *J Med Genetics* 2010 May; 47(5): 321-31.
 18. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, Qi M, Trask BJ, Kuo WL, Cochran J, Costa T, Pierpont MEM, Rand EB, Piccoli DA, Hood L, Spinner NB. Alagille Syndrome is Caused by Mutations in Human Jagged1, Which Encodes a I-Ligand for Notch1. *Nat Genetics* 1997; 16: 243–251.
 19. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultis J, Grayzel D, Kroumpouzou E, Traill TA, Leblanc Straceski J, Renault B, Kucherlapati R, Seidman JG, Seidman CE. Mutations in Human TBX5 Cause Limb and Cardiac Malformation in Holt-Oram Syndrome. *Nature Genet.* 1997; 15: 30-35.
 20. Nemer G, Fadlalah F, Usta J, Nemer M, Dbaibo G, Obeid M, Bitar F. A Novel Mutation in the GATA4 Gene in Patients with Tetralogy of Fallot. *Hum Mutat* 2006; 27: 293–299.
 21. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al. Mutations in the Cardiac Transcription Factor NKX2.5 Affect Diverse Cardiac Developmental Pathways. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1567–1573.
 22. Pizzuti A, Sarkozy A, Newton AL, Conti E, Flex E, Digilio MC, Amati F, Gianni D, Tandoi C, Marino B, Crossley M, Dallapiccola B. Mutations of ZFPM2/FOG2 Gene in Sporadic Cases of Tetralogy of Fallot. *Hum Mutat.* 2003;22: 372-377.

23. Maitra M, Koenig S.N, Srivastava D, Garg V. Identification of GATA6 Sequence Variants in Patients with Congenital Heart Defects. *Pediatr Res*. 2010; 68: 281–285.
24. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, Dennis NR, Allan L, Arnold R, Deanfield JE, Godman M, Houston A, Keeton B, Oakley C, Scott O, Silove E, Wilkinson J, Pembrey M, Hunter AS. Recurrence Risks in Offspring of Adults with Major Heart Defects: Results from First Cohort of British Collaborative Study. *Lancet* .1998; 9099:311-16.
25. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, et al. National Estimates and Ethnic-Specific Variation of Selected Birth Defects in the United States, 1999-2001. *Birth Defects Res A ClinMol Teratol* 2006; 76: 747-56.
26. Fowler JK. Membranous Band in the Left Auricle. *Tran Pathol Soc London* 1881; 33: 77-94.
27. Van Praagh R, Van Praagh S, Nebesar RA, Muster AJ, Sinha SN, Paul MH. Tetralogy of Fallot: Underdevelopment of the pulmonary infundibulum and its sequelae. *Am J Cardiol* 1970; 26: 25-33.
28. Anderson RH, Allwork SP, Ho SY, et al. Surgical Anatomy of Tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81: 887–96.
29. Rao PS. Pathophysiologic Consequences of Cyanotic Heart Disease: Part II. *Indian Journal Pediatric* 2009; 63: 297-308.
30. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ. Tetralogy of Fallot. *Paediatric Cardiology* 2nd edition. London: Churchill Livingstone; 2002. p.1213-1280.
31. Need LR, Powel AJ, Del Nido P, Geva T. Coronary Echocardiography in Tetralogy of Fallot: Diagnostic accuracy, resource utilization and surgical implications over 13 years. *J AmColl Cardiol* 2000;36: 1371-77.
32. Graham TP, Cordell D, Atwood GF, Boucek RJ, et al. Right Ventricular Volume Characteristics Before and After Palliative and Reparative Operation in Tetralogy of Fallot. *Circulation* 1976;54: 417-23.
33. Carvalho JS, Silva CMC, Rigby ML, Shineboume EA. Angiographic Diagnosis of Anomalous Coronary Artery in Tetralogy of Fallot. *Br Heart*1993; 70: 75-8.
34. Zucker N, Rozin I, Levitas A, Zalstein E. Clinical Presentation, Natural History and Outcome of Patients with the Absent Pulmonary Valve Syndrome. *Cardiol Young* 2004; 14: 402-8.
35. Alsoufi B, et al. Surgical Outcomes in the Treatment of Patients with Tetralogy of Fallot and Absent Pulmonary Valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31: 354-9.

36. Siwik ES, Patel CR, Zahka KG, et al. Tetralogy of Fallot. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, et al. editors. Moss and Adams' Heart disease in infants, children and adolescents. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:880-902.
37. Rao PS, Diagnosis and Management of Cyanotic Congenital Heart Disease: Part I Indian J Pediatr 2009; 76: 57-70.
38. Chessa M, Giamberti A. Pathophysiology in Tetralogy of Fallot. In Webb G eds. The Right Ventricle in Adults with Tetralogy of Fallot 1st ed. Verlag/Italia: Springer;2012: 47-59.
39. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: From Fetus to Adult. Heart 2006; 92: 1353-59.
40. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. Lancet 2009;374(9699):1462-71.
41. Bernstein B, Kliegman RM, Arvin AM. The Transitional Circulation. Nelson textbook of paediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.p.1283- 1315.
42. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life Expectancy Without Surgery in Tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 1978;42(3):458–66.
43. Abraham KA, Cherian G, Rao VD, Sukumar IP, Krishnaswami S, John S. Tetralogy of Fallot in Adults; a Report on 147 patients. Am J Med 1979; 66: 811-6.
44. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR. Blood is Thicker Than Water: the Management of Hyperviscosity in Adults with Cyanotic Heart Disease. Cardiol Rev 2007;15(1):31–4.
45. Takeshita M, Kagawa M, Yonetani H, Izawa M, Yato S, Nakanishi T, et al: Risk Factors for Brain Abscess in Patients with Congenital Cyanotic Heart Disease. Neurol Med Chir 1992;32(3):667–670.
46. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al. Long-term Results of Total Repair of Tetralogy of Fallot in Adulthood: 35 years Follow-up in 104 Patients Corrected at the age of 18 or older. Thorac Cardiovasc Surg 1997; 45(4): 178-181.
47. Freed MD. Infective Endocarditis in Adult with Congenital Heart disease. Cardiol Clin 1993; 11: 589– 602.
48. Castanade AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. Tetralogy of Fallot. In: Castanade AR; Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;1994. p.215-234.

49. Kirklin JW, Blackstone EH, Kirklin JK, et al: Predicting the Degree of Relief of the Pulmonary Stenosis or Atresia After the Repair of Tetralogy of Fallot. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2: 55-60.
50. Ullom RI, Sade RM, Crawford FA, Ross BA, Spinale F. The Blalock-Taussig shunt in infants; Standard versus modified. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:(5) 539-543.
51. Lodge FA, Lamberti JJ, Goodman AH, Kirkpatrick SE, George L, Mathewson JW, Waldman JD. Vascular Consequences of Subclavian Artery Transsection for the Treatment of Congenital Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 18-23.
52. Sakai K, Goh K, Gohda T, Sakuma M, Matsunami O, Yasuda K, Tanabe T, Murakami T. Modified versus Classical Blalock-Taussig Shunts for Congenital Cyanotic Heart Disease: A Comparison of Longterm Results. *Jap J Surg* 1987; 17: 470-7.
53. Gazzaniga A, Elliot M, Sperling D, Dietrick W, Eisenman J, McRae M, Bartlett R. Microporous Expanded Polytetrafluoroethylene Arterial Prosthesis for Construction of Aortopulmonary Shunts: Experimental and Clinical Resits. *Ann Thorac Surg* 1976; 21: 322-27.
54. Cole RB, Muster AJ, Fixler DE, Paul MH. Long-term Results of Aorto-Pulmonary Anastomosis for Tetralogy of Fallot. *Circulation* 1971; 43: 263-271.
55. Sommerville J, Yacoub M, Ross DN, Ross K. Aorta to Right Pulmonary Artery Anastomosis (Waterston's Operation) for Cyanotic Heart Disease. *Circulation* 1969; 39(5): 593-602.
56. Barratt-Boyes BG, Neutze JM. Primary Repair of Tetralogy of Fallot in Infancy Using Profound Hypothermia with Circulatory Arrest and Limited Cardiopulmonary Bypass: a Comparison with Conventional Two Stage Management. *Ann Surg* 1973; 178(4): 406-11.
57. Sawatari K, Imai Y, Kurosawa H, Isomatsu Y, Momma K. Staged Operation for p-Pulmonary Atresia and Ventricular Septal Defect with Major Aortopulmonary Collateral arteries. New technique for complete unifocalization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 98(5): 738-50.
58. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-Term Outcome in Patients Undergoing Surgical Repair of Tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329: 593-9.
59. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D et al. Long-term Results After Early Primary Repair of Tetralogy of Fallot. *The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;122: 154-161.

60. Norgaard MA, Lauridsen P, Helvind M, Petterson G. Twenty-to-thirty-seven-year-Follow-up After Repair for Tetralogy of Fallot. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999; 16: 125-130.
61. Arciniegas E, Farooki ZQ, Hakimi M, Perry BL. Early and Late Results of Total Correction of Tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 770-8.
62. Subhawong TK, Teytelboym O. Survival to the Age of 87 Years in a Woman with Unoperated Tetralogy of Fallot. *Journal of radiology case reports* 2009; 3(8):14-17.
63. Hokanson JS, Moller JH. Very Long-Term Follow-Up (22 to 42 years) After Correction of Tetralogy of Sudden Death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 355-355.
64. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical Interaction in Tetralogy of Fallot. QRS Prolongation Relates to Right Ventricular Size and Predicts Malignant Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. *Circulation* 1995; 92: 231-237.
65. Steeds RP, Oakley D. Predicting Late Sudden Death From Ventricular Arrhythmia in Adults Following Surgical Repair of Tetralogy of Fallot. *Q J Med* 2004; 97: 7-13.
66. Gatzoulis M, Balaji S, Webber S, Siu S, Hokansen J, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller J, Gillette P, Webb G, Redington A. Risk Factors for Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Late After Repair of Tetralogy of Fallot: a Multicentre Study. *Lancet* 2000; 3(356): 975–81.
67. Harrison DA, Harris L, Siu SC, et al. Sustained Ventricular Tachycardia in Adult Patients Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(3): 1368–1373.
68. Therrien J, Siu SC, Harris A et al. Impact of Valve Replacement on Arrhythmia Propensity Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103:2489-2494.
69. Folino AF, Daliento L. Arrhythmias After Tetralogy of Fallot Repair. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2005; 5: 312-324.
70. Roos-Hesselink J, Perloth MG, McGhie J, et al. Atrial Arrhythmias in Adults After Repair of Tetralogy of Fallot. Correlation with Clinical, Exercise, and Echocardiographic Findings. *Circulation* 1995; 91: 2214–2219.
71. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary Regurgitation: Not a Benign Lesion. *Eur Heart J* 2005; 26: 433-439.

72. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S et al. Right Ventricular Diastolic Function in Children with Pulmonary Regurgitation After Repair of Tetralogy of Fallot: Volumetric Evaluation by Magnetic Resonance Velocity Mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1827–1835.
73. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V et al. Right and Left Ventricular Systolic Function Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1352–1357.
74. Yemets IM, Williams WG, Webb GD et al. Pulmonary Valve Replacement Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 526–530.
75. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Hijazi ZM, Hunt SM, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease; Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 143–263.
76. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Pediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 23: 2915–57.
77. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, Bradley T, Connelly M, Niwa K, Mulder B, Webb G, Colman J, Therrien J. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Outflow Tract Obstruction, Coarctation of the Aorta, Tetralogy of Fallot, Ebstein A anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol* 2010; 26: 80–97.
78. Bashore TM. Adult Congenital Heart Disease Right Ventricular Outflow Tract Lesions. *Circulation* 2007; 115: 1933–1947.

79. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive Aortic Root Dilatation in Adults Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106: 1374-1378.
80. Niwa K. Aortic Root Dilatation in Tetralogy of Fallot Long-Term After Repair- Histology of the Aorta in Tetralogy of Fallot: Evidence of Intrinsic Aortopathy. *International Journal of Cardiology* 2005;103: 117-119.
81. Cheung MMH, Konstantinov IE, Redington A. Late Complications of Repair of Tetralogy of Fallot and Indications for Pulmonary Valve Replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 155-159.
82. Norton KI, Tong C, Glass RBJ, Nielsen JC. Cardiac MR Imaging Assessment Following Tetralogy of Fallot Repair. *Radiographics J* 2006; 26: 197-205.
83. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W et al. Ventricular Fibrosis Suggested by Cardiovascular Magnetic Resonance in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot and Its Relationship to Adverse Markers of Clinical Outcome. *Circulation* 2006; 113: 405-413.
84. Balady GJ, Arena R, Sietsema K et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Clinicians Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: a Scientific Statement from The American Heart Association . *Circulation* 2010; 122: 191-225.
85. Genth-Zotz S, Zotz R, Geil S, Voiglander T, Meyer J, Daius H. Recombinant Growth Hormone Therapy in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 18-21.
86. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
87. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. Cardiopulmonary Exercise Test. In Garson A, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. P.1539-1561.
88. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, Coutsoumbas G, Gargiulo G, Donti A, Formigari R, Bonvicini M, Picchio FM. Usefulness of Cardiopulmonary Exercise to Predict Longterm Prognosis in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1462-1467.

89. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay E, Alonso-Gonzalez R, Silva M, Charalambides M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Comprehensive Use of Cardiopulmonary Exercise Testing Identifies Adults with Congenital Heart Disease at Increased Mortality Risk in the Medium Term. *Circulation* 2012; 125: 250–259.
90. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, Williams WG, Webb G, Gatzoulis MA. Impact of Pulmonary Valve Replacement on Arrhythmia Propensity Late After Repair of Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 2489-2494.
91. Keane JF, Lock JE, Fyler DC. Tetralogy of Fallot. In: Fyler DC, eds *Nadas' Pediatric Cardiology* 2nd Edition Philadelphia: WB Saunders; 2006. p 141-142.
92. Chandar JS, Wolff S, Garson A, et al. Ventricular Arrhythmias in Postoperative Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1988; 11: 162–165.
93. Cullen S, Celermajer DS, Franklin RC, et al. Prognostic Significance of Ventricular Arrhythmia After Repair of Tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1151–1155.
94. Nakazawa M, Shinohara T, Sasaki A, Echigo S, Kado H, Niwa K, et al. Study Group for Arrhythmias Long Term After Surgery for Congenital Heart Disease: ALTAS-CHD study. Arrhythmias Late After Repair of Tetralogy of Fallot: a Japanese Multicenter Study. *Circ J* 2004; 68(2): 126-30.
95. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Baş F. Growth references for Turkish Children Aged 6 to 18 years. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1635-41.
96. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index References for Turkish children. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 194-8.
97. Weintraub RG, Menahem S. Growth and Congenital Heart Disease. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 95–8.
98. Page RE, Deverall PB, Watson DA, et al. Height and Weight Gain After Total Correction of Fallot's Tetralogy. *Br Heart J* 1978; 40: 416–20.
99. Schuurmans FM, Pulles-Heintzberger CF, Gerver WJ, et al. Long-term Growth of Children with Congenital Heart Disease: a Retrospective Study. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1250–5.
100. <https://radiopaedia.org/articles/tetralogy-of-fallot>
101. Hall C. Essential Biochemistry and Physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 257-60.
102. Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain Natriuretic Peptide in the Management of Heart Failure: the Versatile Neurohormone. *Chest* 2004; 125: 652-68.

103. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Heart Failure. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1978-84.
104. Valverde I, Paolino A, Silvia N, Nieves R. NT-proBNP as a Biomarker of Right Ventricular Dilatation and Pulmonary Regurgitation in Tetralogy of Fallot. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; Published Online 2015 Feb 3
105. Cetin I, Tokel K, Varan B, Orün UA, Gökdemir M, Cindik N, Eyüboğlu F, Ulubay G, Aşlamacı S. Evaluation of Right Ventricular Functions and B-type Natriuretic Peptide Levels by Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Pulmonary Regurgitation After Repair of Tetralogy of Fallot. *J Card Surg*. 2008 Sep-Oct; 23(5): 493-8.
106. Porter WB, James GW. The Heart in Anemia. *Circulation* 1953; 8: 111-114.
107. Helbing WA, Niezen RA, Le Cessie S et al. Right Ventricular Diastolic Function in Children with Pulmonary Regurgitation after Repair of Tetralogy of Fallot: Volumetric Evaluation by Magnetic Resonance Velocity Mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1827–1835
108. Geva T. Is MRI the Preferred Method for Evaluating Right Ventricular Size and Function in Patients with Congenital Heart Disease? : MRI is the Preferred Method for Evaluating Right Ventricular Size and Function in Patients with Congenital Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan; 7(1): 190-7.
109. Cheung MMH, Konstantinov IE, Redington A. Late Complications of Repair of Tetralogy of Fallot and Indications for Pulmonary Valve Replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 155-159.
110. Cordosa SM, Miyague NI. Right Ventricular Diastolic Dysfunction in the Postoperative Period of Tetralogy of Fallot. *Arc Bras Cardiol*, 2003; 80: 198-201.
111. Cullen S, Shore D, Redington AN. Characterization of Right Ventricular Performance After Complete Repair of Tetralogy of Fallot: Restrictive Physiology Predicts Slow Postoperative Recovery. *Circulation* 1995; 91: 1782-1789.
112. Sachdev MS, Bhagyavathy A, Varghese R, Coelho R, Kumar RS. Right Ventricular Diastolic Function After Repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatric Card J* 2006 Mar-Apr; 27(2): 250-5.
113. Amplatz K, Moller JH, eds. *Radiology of Congenital Heart Disease*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book 1st ed Philadelphia; 1993: p.94-96

114. Anastasiadis K, Westaby S, Polychronis A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle. In: Anastasiadis K, eds. *The Failing Right Heart* Published Online 2015; pp 120-121.
115. Nair KK, Ganapathi S, Sasidharan B, Thajudeen A, Pillai HS, Tharakan J, Titus T, Kumaran AV, Sivasubramonian S, Krishnamoorthy KM. Asymptomatic Right Ventricular Dysfunction in Surgically Repaired Adult Tetralogy of Fallot Patients. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013 Jan; 6(1): 24-8.
116. Abd El Rahman MY, Abdul-Khalid H, Vogel M. Value of the New Doppler-Derived Myocardial Performance Index for the Evaluation of Right and Left Ventricular Function Following Repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 502-7.
117. Nunez-Gil IJ, Rubio MD, Carton AJ, Lopez-Romero P, Deiros L, Garcia-Guereta L, et al. Determination of Normalized Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 405 Spanish Children and Adolescents. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 674-80.
118. Adams CW: Bernheim Effect (Produced by an Interventricular Septal Aneurysm Following Septal Infarction). *Dis Chest* 1966; 50: 641-2.
119. West J B. Cardiac Energetics and Myocardial Oxygen Consumption. *Physiologic Basis of Medical Practice*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1981; (10) 250-260.
120. Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schark C, Keck EW. Left Ventricular Contractile State After Surgical Correction of Tetralogy of Fallot: Risk Factors for Late Left Ventricular Dysfunction. *Pediatr Cardiol* 1990; 11: 61-68.
121. Borow KM, Green LH, Castaneda AR, Keane JF. Left Ventricular Function After Repair of Tetralogy of Fallot and its Relationship to Age at Surgery. *Circulation* 1960; 61: 1150-1158.
122. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al: Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.

123. Mongeon FP, Gurvitz MZ, Broberg CS, Aboulhosn J, Opotowsky AR, Kay JD, et al. Aortic Root Dilatation in Adults with Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: a Multicenter Sectional Study. *Circulation* 2013; 127: 172-9.
124. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, et al. Structural Abnormalities of Great Arterial Walls in Congenital Heart Disease: Light and Electron Microscopic Analyses. *Circulation* 2001; 103:393-400.
125. Uebing A, Fischer G, Bethge M, Scheewe J, Schmiel F, Stieh J, Brossmann H, Kramer HH. Influence of the Pulmonary Annulus Diameter on Pulmonary Regurgitation and Right Ventricular Pressure Load After Repair of Tetralogy of Fallot Heart. *Circulation* 2002; 88: 510-514.
126. Voges I, Fischer G, Scheewe J, Schumacher M, Babu-Narayan S, Jung O, Kramer HH, Uebing A. Restrictive Enlargement of the Pulmonary Annulus at Surgical Repair of Tetralogy of Fallot: 10-Year Experience with a Uniform Surgical. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Nov; 34(5): 1041-5.
127. Davos CH, Francis DP, Leenarts MF, Yap SC, Li W, Davlouros PA, Wensel R, Coats AJ, Piepoli M, Sreeram N, Gatzoulis MA. Global Impairment of Cardiac Autonomic Nervous Activity Late After the Fontan Operation. *Circulation* 2003; 108: 180-185.
128. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby M, Redington A. Exercise Capacity After Complete Repair of Tetralogy of Fallot: Deleterious Effects of Residual Pulmonary Regurgitation. *Br Heart J* 1992; 67: 470-3.
129. Furer SK, Gomes AG, Love B, Mehta D. Mechanisms and Therapy of Cardiac Arrhythmias in Adults with Congenital Heart Disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York* 2005, 72(4): 263-269