



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI KLİNİğİ

YENİDOğAN YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE KONJENİTAL
KALP HASTALIğI NEDENİYLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA SIK KULLANILAN İLAÇLARIN YAN
ETKİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Setenay ALTUNTAş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ

YENİDOğAN YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE KONJENİTAL KALP
HASTALIğI NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA SIK
KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Setenay ALTUNTAş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek DİLLİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Dilek Dilli'ye,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeği gecen bilgi ve tecrübeleriyle bana rehber olan tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve çok değerli başasistanlarıma,

Sami Ulus'u hep yuvam gibi hissettiren, zorlu asistanlık sürecini omuz omuza çalışarak geçirdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm eşkıdemlerime,

4 yıl boyunca beraber çalıştığım, beraber öğrenmenin tadına vardığım, güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde çok büyük emekleri olan, hekimlik sürecinin zorlu günlerinde her zaman yanımda olan, evlatları olmaktan hep gurur duyduğum canım annem Filiz Altuntaş ve canım babam Turan Altuntaş'a, her zaman desteğini hissettiğim, hep yanımda olduğunu bildiğim ve ablası olmaktan gurur duyduğum biricik kardeşim Atakan Altuntaş'a,

Tezin her aşamasında desteğini, sabrını esirgemeyen, varlığıyla beni her zaman ayakta tutan ve umudunu kaybetmeden hep yanımda olan yol arkadaşım Mert Babacanoğlu'na,

İlkeli bir bilim insanı olma yolunda en büyük gücü aldığım ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e

En içten duygularım ile sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Setenay ALTUNTAŞ

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KONJENİTAL KALP HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Konjenital Kalp Hastalığı Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji	2
2.1.4. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırması	3
2.1.4.1. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları	4
2.1.4.1.1. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Pulmoner Kan Akımında Artış Yapanlar	4
2.1.4.1.2. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Pulmoner Kan Akımında Azalma Yapanlar.....	10
2.1.4.2. Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalıkları.....	18
2.1.4.2.1 Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Soldan Sağa Şanlılar	18
Atriyal Septal Defekt.....	18
2.1.4.2.2 Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Obstruksiyon Yapanlar	26

2.1.4.2.3 Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Kapak Yetmezliği Yapanlar	33
2.2. KALP YETMEZLİĞİ	36
2.2.1. Kalp Yetmezliği Tanımı	36
2.2.2. Epidemiyoloji.....	37
2.2.3. Etiyoloji	37
2.2.3. Patofizyoloji.....	37
2.2.4. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene	38
2.2.5. Tanı	39
2.2.6. Tedavi	39
2.3 KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI YÖNETİMİNDE SIK KULLANILAN İLAÇLAR: ETKİ MEKANİZMALARI VE YAN ETKİLERİ	41
2.3.1 Prostaglandin E-1.....	41
2.3.2. Diüretikler.....	41
2.3.2.1. Furosemid.....	42
2.3.2.2. Tiyazidler	42
2.3.2.3. Spironolakton	43
2.3.2.4. Aldaktazid (Spironolakton+Hidroklorotiyazid).....	43
2.3.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri.....	44
2.3.4. İnotropalar	45
2.3.4.1. Dopamin.....	46
2.3.4.2. Dobutamin.....	47
2.3.4.3. Epinefrin.....	48
2.3.4.4. Milrinon	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. BULGULAR.....	53

5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKLAR	85
7. ÖZGEÇMİŞ	105
8. EKLER.....	107
EK-1: Etik Kurul Onay Formu.....	107
EK-2 Olgu Rapor Formu	111



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Konjenital Kalp Hastalıkları	3
Şekil 2. Pulmoner Konjesyon TELE görüntüsü	28
Şekil 3. Hemodinamik Denge İçinde Yer Alan Kardiyovasküler Sistemin Organizasyonu.....	37
Şekil 4. İnotrop etki mekanizması	46
Şekil 5. Kalp ve periferik damar yatağında bulunan adreno reseptörlerin dağılımı ...	46
Şekil 6. Konjenital kalp hastalarının tanıları.....	53
Şekil 7. Hastaların başvuru illerine göre dağılımı.....	54
Şekil 8. Kardiyak kateterizasyon yapılma durumu	56
Şekil 9. Hastaların yıllara göre opere edilme durumu.....	56
Şekil 10. Yıllara göre neonatal mortalite oranı	58
Şekil 11. PGE1 kullanım süresi ve dozu	60
Şekil 12. PGE1 yan etkileri.....	60
Şekil 13. Kümülatif PGE1 dozu ve yan etkiler arasındaki ilişki	61
Şekil 14. ACE inhibitörü kullanım süresi ve dozu.....	61
Şekil 15. ACE inhibitörlerinin yan etkileri	62
Şekil 16. Kümülatif ACE inhibitörü dozu ve yan etkiler arasındaki ilişki	62
Şekil 17 ve Şekil 18. Furosemid kullanım süresi, infüzyon ve intermittant dozu	63
Şekil 19. Aldaktazid kullanım süresi ve dozu	64
Şekil 20. Kümülatif diüretik dozları ve yan etkiler arasındaki ilişki	65
Şekil 21. Dobutamin kullanım süresi ve dozu	67
Şekil 22. Dopamin kullanım süresi ve dozu	68
Şekil 23. Adrenalin kullanım süresi ve dozu	68
Şekil 24. Milrinon kullanım süresi ve dozu	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İnotropların etki mekanizması, klinik kullanımı, dozu, yan etkileri.....	45
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilenlerin Prematür Olma Durumları ile İlaç Kullanım Yan Etki Oluşma Durumlarının Değerlendirilmesi, Ankara, 2022	59
Tablo 3. Çalışmaya Dahil Edilenlerin Prematür Olma Durumları ile Diüretik İlaç Kullanım Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi, Ankara, 2022	65
Tablo 4. İnotrop Kullanan Hastaların İlaç Türüne Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2022.....	66



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ASD	: Atriyal Septal Defekt
ASO	: Arteriyel Switch Operasyonu
AVSD	: Atrioventriküler septal defekt
AY	: Aort Yetmezliği
BAS	: Balon Atriyal septostomi
BAT; TGA	: Büyük Arter Transpozisyonu
BPV	: Balon Pulmoner Valvüloplasti
BT-şant	: Blalock Taussig Şant
DORV	: Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
HSKS	: Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
iVS-PA	: İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezi
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
MY	: Mitral Yetmezlik
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PFO	: Patent Foramen Ovale
PGE1	: Prostaglandin E1
Postop	: Postoperatif

Preop	: Preoperatif
PS	: Pulmoner Stenoz
PVD	: Pulmoner Vasküler Direnç
PY	: Pulmoner Kapak Yetmezliği
SVD	: Sistemik Vasküler Direnç
TAPVD	: Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi
TELE	: Telekardiyografi
TOF	: Fallot Tetralojisi
TY	: Triküspit Yetmezliği
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
YYBÜ	:Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi

ÖZET

Giriş ve amaç: Konjenital kalp hastalığı (KKH) nedeniyle takipli hastaların medikal tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde KKH tanısıyla izlenen hastalarda sık kullanılan ilaçlarla ilişkili advers ilaç reaksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde KKH tanısı ile takipli olan hastalarda sık kullanılan ilaçlardan prostaglandin E1 (PGE1), Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, diüretikler ve inotropların yan etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu çalışma ile KKH'li yenidoğanların yönetiminde ilaç ilişkili komplikasyonlar konusunda farkındalık sağlanması amaçlanmıştır. Böylece KKH tanılı hastaların izlem kalitesinin artırılması ve bilimsel anlamda literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde 01.01.2015-31.12.2020 tarihleri arasında KKH tanısı ile takipli olan 236 hasta dahil edilmiştir. Hastaların maternal riskleri, uyruğu, geldiği şehir, gebelik haftası, doğum şekli, cinsiyeti, tanı yaşı, hastaneye yatış yaşı, ailede KKH öyküsü, KKH tipi, hastalığın prezentasyonu, preoperatif (preop) sorunlar, KKH'ye eşlik eden anomaliler, preop mekanik ventilasyon-inotrop ihtiyacı, kardiyak kateterizasyon verileri, ameliyat edilmeme nedeni, ameliyat yaşı, postoperatif (postop) komplikasyonları, postop mekanik ventilasyon süresi, periton diyalizi, hastanede yatış süresi, postop yatış süresi ve mortalite verileri olgu rapor formuna kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda sık kullanılan kardiyak destek ilaçlar (PGE1, ACE inhibitörleri, diüretik, inotrop) ile ilgili veriler ayrıntılı olarak irdelendi. İlaçların kümülatif dozları hesaplandı (doz x süre/gün). İlaçların yan etkileri değerlendirilirken hastaların vital bulguları (kalp atım hızı, solunum hızı, vücut ısısı, kan basıncı ve apne durumu), biyokimyasal parametreler (sodyum, potasyum, kan üre azotu ve kreatinin), kan gazı analizi sonuçları, günlük idrar çıkışı, yatış anında ve taburculuk öncesinde değerlendirildi ve daha önce hazırlanan hasta formlarına kaydedildi. Kaydedilen bu veriler hastane kayıtlarından elde edildi. Verilerin istatistiksel analizinde için IBM SPSS 22.0 kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil ettiğimiz 236 hastanın tanılarına bakıldığında en sık görülenler %25'inde pulmoner atrezi (PA) veya stenoz (PS), %22,8'inde aort koarktasyonu

(AK), aort stenozu (AS), aort atrezisi veya isthmus hipoplazisi, %17,7'sinde büyük arter transpozisyonu (BAT; TGA) olarak bulundu. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar en erken yaşamlarının ilk günü, en geç 33. günde tanı almıştır. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 1 gün olduğu tespit edildi. Hastaların %32,6'sına tanısal amaçlı, %39'una da girişimsel amaçlı kateterizasyon işlemi yapılmıştır. 236 hastanın 168'i (%71,2) opere olurken, 68'ine (%28,8) cerrahi operasyon yapılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresi gün olarak ortalama değeri 26 gün (7-190) olduğu görüldü. Neonatal mortalite oranı %18,6 (n=44) idi. Hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların ise eksitus günü ortalama 25 gündü (7-200).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %38,1'inde ilaç ilişkili yan etki görüldü. Çalışmamızda prematürite ile ilaç ilişkili yan etki görülmesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %64,4'ü PGE1 kullandı. PGE1 kullanan hastaların %81,6'sında yan etki görülmezken, %8,6'sında ateş, %5,9'unda apne, %2'sinde elektrolit bozukluğu ve %2'sinde hiperostosis görüldü. Çalışmamızda PGE1 kümülatif dozu ile PGE1'e bağlı yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptandı ve yüksek kümülatif dozlarda hiperostozun daha fazla görüldüğü dikkati çekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların %43,6'sı ACE inhibitörü kullandı. ACE inhibitörü kullanan hastaların %84,6'sında yan etki görülmezken, %14,4'ünde oligüri, %1'inde hiperpotasemi görüldü. ACE inhibitörü kümülatif dozu ile ACE inhibitörü ilişkili yan etkiler arasında ilişki anlamlı bulunmadı. Diüretiklerden furosemidi hastaların %88,1'i, aldaktazidi ise hastaların %46,4'ü kullandığı görüldü. Diüretik alan hastaların %72,2'sinde diüretik kullanımına bağlı yan etki görülmezken, %5,2'sinde hastada metabolik alkaloz, %22'sinde elektrolit bozukluğu (aldaktazide bağlı hiperkalsemi ve furosemide bağlı hipokalemi hipokalsemi, hiponatremi) ve %3,8'inde nefrokalsinozis görülmüştür. Çalışmamızda furosemidin hem kümülatif intermittant dozu hem de kümülatif infüzyon dozu ile diüretik ilişkili yan etkiler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca furosemidi hem intermittant hem infüzyon olarak alan hastalarda diğerlerine göre daha fazla yan etki görüldü. Çalışmamıza dahil edilen 236 hastanın %79,2'si, dopamin, dobutamin, milrinon ve adrenalinden en az birini kullanmıştır İnotrop kullanan hastaların %96,3'ünde yan etki görülmezken, hastaların sadece %3,7'sinde aritmi, dolaşım bozukluğu ve trombositopeni gibi yan etkiler görüldü.

Sonuç: Konjenital kalp hastalıkları yenidoğanlarda en sık görülen doğumsal bozukluktur ve tedavi edilmeyen kritik konjenital kalp bozuklukları ilerleyicidir. Bu nedenle tanının erken konularak tedavi planının yapılması KKH“li çocukların morbidite ve mortalitelerini azaltabilme adına önemlidir. Yenidoğan yoğun bakım nitelerinde KKH ile olan hastalara çok sayıda medikal tedavi uygulanmaktadır ve KKH tanısıyla izlenen hastalarda ilaç ilişkili yan etki gelişme riski daha yüksektir. Bu sebeple KKH ile takipli hastalarda uygulanan tedavilerde ilaç ilişkili yan etkiler açısından farkındalığın artırılması gerekmektedir. İlaç ilişkili yan etkilerin gösterildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Konjenital kalp hastalığı, yenidoğan, ilaç ilişkili yan etki, diüretikler, ACE inhibitörleri, PGE1



ABSTRACT

Introduction and aim: Many drugs are used in the medical treatment of patients followed up for congenital heart disease (CHD). Patients followed up with a diagnosis of CHD in neonatal intensive care units have a higher risk of developing adverse drug reactions associated with commonly used drugs. In this study, it was planned to evaluate the side effects of prostaglandin E1 (PGE1), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, diuretics and inotropes, which are commonly used drugs in patients followed up with a diagnosis of CHD in the neonatal intensive care unit. We would like to raise awareness about drug-related complications in the management of newborns with CHD. Thus, it is aimed to increase the quality of follow-up of patients with CHD and to contribute to the scientific literature.

Material and method: 236 patients who were followed up with the diagnosis of CHD between 01.01.2015 and 31.12.2020 in the Department of Neonatology of Health Sciences University of Turkey, Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital were included. Maternal risks, nationality, city of origin, gestational week, mode of delivery, gender, age at diagnosis, age of hospitalization, family history of CHD, type of CHD, presentation of the disease, preoperative problems, anomalies accompanying CHD, preoperative mechanical ventilation, need of inotropic support, data on cardiac catheterization, the reason for not operating, operation age, postoperative complications, postoperative mechanical ventilation time, peritoneal dialysis, length of hospital stay, postoperative hospital stay and mortality data were recorded in the case report form. Data on frequently used cardiac support drugs (PGE1, ACE inhibitors, diuretics, inotropic) for patients included in the study were analyzed in detail. Cumulative doses of drugs were calculated (dose x time/day). While evaluating the side effects of drugs, patients' vital signs (heart rate, respiratory rate, body temperature, blood pressure and apnea status), biochemical parameters (sodium, potassium, blood urea nitrogen and creatinine), blood gas analysis results, daily urine output, were evaluated during hospitalization and before discharge and recorded on previously prepared patient forms. All the records were obtained from hospital database. IBM SPSS 22.0 was used for statistical analysis of the data.

Results: Considering the diagnoses of the 236 patients included in our study, the most common types of CHDs were pulmonary atresia (PA) or stenosis (PS) in 25%, aortic coarctation (AC), aortic stenosis (AS), aortic atresia or isthmus hypoplasia in 22.8%. The rate of transposition of great arteries (TGA) were 17.7%. The patients included in our study were diagnosed on the first day of their life at the earliest and the 33rd day at the latest. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 1 days. Diagnostic catheterization was performed in 32.6% of the patients and interventional catheterization was performed in 39% of the patients. While 168 (71.2%) of 236 patients were operated, on 68 (28.8%) did not undergo surgery. The median length of hospital stay of the patients included in the study was found to be 26 days (7-190). Neonatal mortality rate was 18.6% (n=44). The median death time of the patients who died during their hospitalization was 25 days (7-200).

Drug-related side effects were seen in 38.1% of the patients included in our study. In our study, the difference between prematurity and drug-related side effects was not statistically significant. 64.4% of the patients included in our study used PGE1. While no side effects were observed in 81.6% of the patients using PGE1, fever was observed in 8.6%, apnea in 5.9%, electrolyte disturbance in 2% and hyperostosis in 2%. In our study, a positive correlation was found between the cumulative dose of PGE1 and PGE1-related side effects, and it was noted that hyperostosis was more common at high cumulative doses. 43.6% of the patients included in the study used ACE inhibitors. While no side effects were observed in 84.6% of the patients using ACE inhibitors, oliguria was observed in 14.4% and hyperkalemia in 1%. There was no significant relationship between the cumulative dose of ACE inhibitor and ACE inhibitor-related side effects. Among diuretics, furosemide was used by 88.1% of the patients and aldactazide was used by 46.4% of the patients. While 72.2% of the patients who took diuretics did not have side effects related to the use of diuretics, metabolic alkalosis was observed in 5.2% of the patients, electrolyte disturbances in 22% and nephrocalcinosis in 3.8%. In our study, the relationship between both the cumulative intermittent dose and cumulative infusion dose of furosemide and diuretic-related side effects was found to be statistically significant. In addition, more side effects were seen in patients who received furosemide both intermittently and infusion. Of the 236 patients included in our study, 79.2% used at least one of dopamine, dobutamine, milrinone, and adrenaline. While side effects were not observed in 96.3% of the patients

using inotrope, only 3.7% of the patients had side effects such as arrhythmia, circulatory disorder and thrombocytopenia.

Keywords: Congenital heart disease, newborn, drug-related adverse events, diuretics, ACE inhibitors, PGE1



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital kalp hastalığı (KKH), fetal hayatta organogenez sırasında kardiyovasküler sistem yapılarında meydana gelen yapısal, işlevsel ya da metabolik anormalliklerini ifade eder (1). Konjenital kalp hastalıkları yenidoğanlarda en sık görülen doğumsal bozukluktur ve doğum kusurlarından kaynaklanan bebek ölümlerinin en sık nedenidir (2).

Olguların %40-50'si hayatın ilk haftasında, %50-60'ı ilk ayında tanı alır (1). KKH'li hastaların yaklaşık üçte biri hayatın ilk yılında kritik olarak hastadır, bu dönemde bu çocuklar ya ölür ya da bunlara acil olarak cerrahi girişim gerekir (2). Tedavi edilmeyen kritik konjenital kalp bozuklukları ilerleyicidir ve sekonder organ (solunum sistemi, santral sinir sistemi, karaciğer, böbrek) hasarına neden olur. Bu nedenle tanının erken konularak tedavi planının yapılması KKH'li çocukların morbidite ve mortalitelerini azaltabilme adına önemlidir. Bu sebeple yenidoğan yoğun bakımlarında KKH'li hastaların takip ve tedavisi profesyonel bir bakım gerektirmektedir.

Konjenital kalp hastalığı nedeniyle takipli hastaların medikal tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı sonucunda advers reaksiyonlar ve ilaç yan etkileri görülebilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde KKH tanısıyla izlenen hastalarda sık kullanılan ilaçlarla ilişkili advers ilaç reaksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Kullanılan ilaçların yan etkileri hakkında fikir sahibi olmak, hastalıkların tedavi sonuçlarını ve hastaların izlem kalitesini etkileyebilmektedir. Doğru tedavilerle ve daha az yan etkilerle, uygulanan tedavilerin başarı şansı artmakta, hastanın ilaç yan etkilerinden dolayı yaşadığı olumsuzlar azalmaktadır.

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde KKH tanısı ile takipli olan hastalarda sık kullanılan ilaçlardan PGE1, ACE inhibitörleri, diüretikler ve inotropaların yan etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu çalışma ile KKH tanılı hastaların izlem kalitesinin artırılması ve bilimsel anlamda literatüre katkı sağlanması ve bu sayede KKH'li yenidoğanların yönetiminde ilaç ilişkili komplikasyonlar konusunda farkındalık sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJENİTAL KALP HASTALIĞI

2.1.1. Konjenital Kalp Hastalığı Tanımı

Konjenital kalp hastalığı (KKH), fetal hayatta organogenez sırasında kardiyovasküler sistem yapılarında meydana gelen yapısal, işlevsel ya da metabolik anormalliklerini ifade eder (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Konjenital kalp hastalığı (KKH), yenidoğanlarda en sık görülen doğumsal bozukluktur ve doğum kusurlarından kaynaklanan bebek ölümlerinin en sık nedenidir (4). KKH'nin prevalansı 1000 canlı doğumda 6 ila 13 arasında değişmektedir (1, 5, 6). Bu sıklık prematüre yenidoğanlarda %2, ölü doğumlarda ise % 3-4 arasındadır (7).

En yaygın KKH kusuru, prevalansı yüzde 0,5 ile 2 arasında olan biküspit aort kapağıdır; bununla birlikte, izole bir lezyon olarak, nadiren bebeklik döneminde teşhis edilir (8, 9). Sonraki en sık görülen KKH, 1000 canlı doğumda 4 görülme oranıyla ventriküler septal defekt (VSD) ve ardından %0.2 görülme sıklığına sahip olan sekundum atriyal septal defekt (ASD) ve asiyanotik KKH arasında da en sık görülenleridir (5, 10-12). En sık görülen siyanotik KKH ise fallot tetralojisidir (1000 doğumda 0,5) (5, 13).

Olguların %40-50'si hayatın ilk haftasında, %50-60'ı ilk ayda tanı alır (1). KKH'lı çocukların yaklaşık üçte biri yaşamın ilk yılında kritik olarak hastadır, bu dönemde bu çocuklar ya ölür ya da bunlara acil olarak cerrahi girişim gerekir (2).

2.1.3. Etiyoloji

Konjenital kalp hastalıklarında etiyoloji hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve kromozomal koşullara sahip çevresel teratojenler dahil edildiğinde bile, sadece %15'inde neden bulunabilmiştir (14). Etiyolojisi genellikle multifaktöriyeldir. Daha çok ailesel olabileceği düşünülse de duplikasyonlar, nokta mutasyonlar ve sporadik saptanan genetik değişiklikler bilinen bazı etiyolojik faktörlerdir (15). Bunlara ek olarak %5-8' lik hasta grubunda trizomi 21, 18, 13 gibi kromozomal anomaliler görülmektedir (16). Ayrıca Down, Williams, Noonan, Turner ve DiGeorge sendromu gibi genetik sendromlarda KKH, sendromun bir parçasıdır (17).

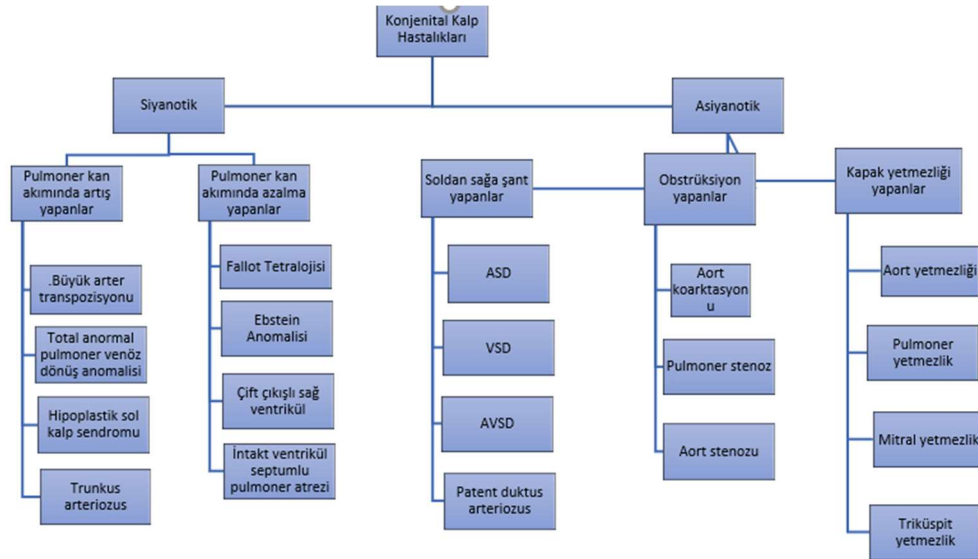
Hastalarda erken doğum öyküsünün olması, düşük doğum ağırlığı ile doğması, ailede KKH olan bireyin olması, anne baba arasında akrabalık olması KKH olma olasılığını artırır (18).

Annede diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, fenilketonüri, tiroid bozuklukları, sistemik bağ dokusu bozuklukları ve epilepsi bulunması KKH riskini artırmaktadır (19). Ek olarak, hamilelik sırasında alınan ilaçlar (örn., fenitoin ve retinoik asit) ve ayrıca sigara ve/veya alkol kullanımı KKH ile ilişkilendirilebilir (20, 21).

Konjenital kalp hastalıkları doğuştan gelen enfeksiyonlardan da kaynaklanabilir. Örneğin maternal kızamıkçık enfeksiyonu ile ilişkili kalp kusurları sıklıkla VSD, ASD ve patent duktus arteriosus (PDA) (14). Gebelik sırasında geçirilen influenza enfeksiyonu da artmış KKH riski ile ilişkilidir (22). Ayrıca konjenital kardiyomiopati, sitomegalovirüs, koksaki, herpes virüs 6, parvovirüs B19, herpes simpleks, toksoplazmoz ve HIV ile enfeksiyonlarından da kaynaklanabilir (14).

2.1.4. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırması

Konjenital kalp hastalıkları kendi içinde siyanotik ve asiyanotik olarak ikiye ayrılır. Siyanotik ve asiyanotik KKH da kendi arasında gruplandırılır (Şekil 1) (7).



Şekil 1. Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.4.1. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.4.1.1. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Pulmoner Kan Akımında Artış Yapanlar

Büyük Arter Transpozisyonu:

Büyük arterlerin transpozisyonu (BAT; TGA), ventriküller ve büyük arterler arasındaki uyumsuz bağlantılarla karakterize konjenital bir konotrunkal anomalidir: aortanın sağ ventrikülden, pulmoner arterin sol ventrikülden çıktığı lezyondur. TGA'nın en yaygın şekli, sağ ventrikülün sol ventrikülün sağında konumlandığı ve aortun orijini ön ve sağ tarafta olacak şekilde yönlendirildiği dekstro tipidir (D-TGA olarak adlandırılır) (23). TGA prevalansının 10.000 canlı doğumda 4.7 olduğu tahmin edilmektedir (13).

Fizyopatolojisinde; oksijenden düşük sistemik venöz kan sağ atriyumdan sağ ventriküle gelerek aort ile sistemik dolaşıma, oksijenden zengin pulmoner venöz kan da sol atriyumdan sol ventriküle gelerek pulmoner ven ile tekrar akciğerlere gider. Böylelikle iki ayrı paralel dolaşım görülür (24). Bu iki paralel dolaşım arasında bağlantı olmayınca yaşamla bağdaşmaz. Bu bağlantı patent foramen ovale (PFO), VSD veya ASD gibi intrakardiyak düzeyde veya ekstrakardiyak (patent duktus arteriosus; PDA) düzeyde karışım ile sağlanır. Doğumdan sonra klinik özellikler bu karışımın derecesine ve eşlik eden kardiyak anomalilerin varlığına göre belirlenir (25).

Tanı fetal ekokardiyografi (EKO) ile prenatal dönemde konulabilir. Fakat sadece ventrikül odaklı yapılan ekoda tanı atlanabilir. O nedenle ventrikül çıkışlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (26). Postnatal dönemde ise nabız oksimetre taraması ile ya da klinik şüphe varlığında yapılan EKO ile tanı konulabilir. Ayrıca telekardiyografide (TELE) yumurta kalp görünümü mevcuttur. Hastalarda eşlik eden VSD varlığında pansistolik üfürüm duyulabilir, sol ventrikül çıkım yolunda bir darlık mevcut ise pulmoner stenoza bağlı sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur (8).

Klinik bulgular eşlik eden anomali varlığına göre değişebilir. Ventriküler septumu sağlam (iVS) olan hastalarda belirgin siyanoz görülür. Hastalarda dolaşım PFO veya PDA yolu ile olur. PDA'nın kapanması bu grup hastalarda hayatı tehdit eder. Eşlik eden VSD bulunan hastalarda ise VSD boyutuna göre siyanoz şiddeti değişir. VSD büyük ise hastalarda hafif siyanoz olur veya siyanoz görülmeyebilir. VSD çok küçük ise klinik bulgular iVS'li olan hastalarda olduğu gibidir. VSD boyutu arttıkça siyanoz şiddeti azalır

(27). Hastaların çoğunda solunum sayısı dakikada 60'ın üzerindedir. Genellikle retraksiyon hırıltılı solunum eşlik etmez (25).

Tanıdan kuvvetle şüphelenildiğinde, bir pediatrik kardiyologa danışılmalı ve duktus arteriyozusun açıklığını korumak için sürekli intravenöz PGE1 infüzyonu (dakikada 0.05 mcg/kg) başlatılmalıdır (28). PGE1 infüzyonuna rağmen hipokseminin devam ettiği durumlarda operasyona kadar zaman tanınması amacıyla balon atriyal septostomi (BAS) işlemi yapılır (29). Operasyonun genellikle ilk 15 gün içinde yapılması önerilir. Fakat eşlik eden VSD var ise VSD çapına göre ameliyat zamanı değişebilir. Eğer VSD çok büyük değilse en erken zamanda, VSD büyük çaplı ise 2-4 ay içinde yapılması önerilir. Ancak cerrahi bekleyen hastalarda antikonjestif tedavi gerekir. Hastaya diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri verilir (30). Cerrahi prosedürün seçimi genellikle diğer kardiyak anomalilerin, özellikle VSD ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun varlığına bağlıdır. iVS olan ve başka herhangi bir kardiyak kusuru olmayan D-TGA'lı hastalarda arteriyel switch operasyonu (ASO) standart prosedürdür. ASO'da , her iki büyük arterin transeksiyonunu ve ardından damarların karşı köke translokasyonunu içerir, böylece ventriküloarteriyel uyum (aorttan sol ventriküle ve pulmoner arterden sağ ventriküle) oluşur (31). D-TGA ve VSD'li hastalarda tercih edilen prosedür ASO ve VSD'nin kapatılmasıdır. VSD ve sol ventrikül çıkışı yolu obstrüksiyonu varlığında (yani pulmoner kapak darlığı) ise Rastelli prosedürü, düşünülebilecek alternatif bir cerrahi yaklaşımdır (32). Rastelli operasyonunda, sol ventrikül ile aorta arasında VSD'yide kapatan bir yamayla tünel oluşturulur. Pulmoner arterle sağ ventrikül arasına ise kapaklı kondüit olarak adlandırılan yapay damar dikilir (anastomoz). Böylelikle sol ventriküle gelen oksijenden zengin kanın aorta akması ve sağ ventrikülden de oksijenden fakir kanın kanal yoluyla pulmoner artere gönderilmesi sağlanır (33).

Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi:

Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD) dört pulmoner venin de sol atriyumla bağlantı yapamadığı siyanotik konjenital bir kusurdur. Bu, tüm pulmoner venöz dönüşün sistemik venöz dolaşıma drenajı ile sonuçlanır. TAPVD insidansı 10.000 canlı doğumda 0,6 ila 1,2 arasında değişmektedir (5, 34).

TAPVD, kalbe göre bağlantıların konumuna göre dört anatomik tipe ayrılabilir (35):

Suprakardiyak tip: Sol atriyumun arkasında pulmoner venöz birleşim yerinden dikey bir ven çıkar ve üstte sol innominat vene doğru ilerler ve daha sonra superior vena kava ve sağ atriyuma akar (36).

İnfrakardiyak tip: Sol atriyumun arkasındaki pulmoner venöz birleşim yerinden ven aşağı doğru seyrederek diyafram ve karaciğeri geçer. Oradan duktus venozus, hepatik venler, portal ven veya inferior vena kavaya ve nihayetinde pulmoner artere değişik seviyelerde drene olur (36). En sık portal vene bağlanır (25).

Kardiyak tip: Pulmoner damarlar, intrakardiyak bir bağlantı yoluyla genellikle koroner sinüs veya doğrudan sağ atriyuma akar (36).

Karışık tip: İki veya daha farklı düzeydeki bağlantı kombinasyonlarını ifade eder. En sık görülen şekli üç pulmoner venin birleşip tek bir kese şeklinde ayrı, bir pulmoner venin ayrı venöz yapılara drene olmasıdır (25).

Klinik belirtiler pulmoner venöz obstrüksiyonun varlığına ve derecesine göre değişir. Genel olarak, tıkanıklık ne kadar şiddetli olursa, klinik bulgular o kadar erken ve şiddetli olur. Şiddetli obstrüksiyonu olan hastalar genellikle siyanoz, solunum yetmezliği ve şok semptomları ile başvururlar. Bu hastalarda yüksek pulmoner arter basıncı nedeniyle solunum sıkıntısı, takipne ve düşük sistemik basınç nedeniyle hipotansiyon vardır. Bulgular yenidoğan döneminde respiratuar distres sendromu ile karışabilir (35). Pulmoner venöz obstrüksiyonu olmayan hastalarda, yalnızca doğumdan hemen sonra nabız oksimetresi taramasıyla tespit edilebilen hafif siyanoz olabilir. TAPVD' de hipoksi her zaman mevcut olmasına rağmen, aralık değişir ve bazı hastalar siyanotik görünmeyebilir (37).

Tanıda EKO çoğu durumda yeterlidir. Fakat yetersiz olduğu durumlarda kardiyak kateterizasyon, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir (25). Elektrokardiyografide (EKG) sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülür (37).

Tedavi pulmoner venöz obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak değişir. Şiddetli obstrüksiyonlu TAPVD'li hastaları ameliyattan önce stabilize etmek gerekmektedir. Bunun için oksijen desteği, inotropik destek, mekanik ventilasyon, sistemik kalp debisini korumaya yönelik duktus arteriozusun kapanmasını önlemek için PGE1 tedavisi gerekebilir. Bütün medikal tedaviye rağmen hasta stabilize edilmediğinde Ekstrakorporeal

membran oksijenasyonu (ECMO) tedavisine başvurulabilir (38, 39). Ayrıca hastalar geçici kardiyak kateterizasyon yöntemleri BAS, daralmış venlere stent implantasyonu ile stabilize edilebilir (40, 41). Obstruksiyonsuz TAPVD'li hastalar da yenidoğan döneminden sonra genellikle kalp yetmezliği (KY) belirtileri ile başvururlar. Bu bebekler için ilk tıbbi tedavi, diüretik ve gerektiğinde diğer destekleyici önlemlerden oluşur (42).

TAPVD'li tüm hastalarda obstrüksiyonun derecesine bakılmaksızın cerrahi düzeltme yapılması önerilir, çünkü cerrahi olmadan prognoz genellikle kötüdür. Genel olarak cerrahinin amacı, pulmoner venler ile sol atriyum arasında doğrudan bir yol oluştururken aynı zamanda pulmoner ven drenajının tıkanmasını önlemektir. Klinik alt tiplerine göre uygulanan cerrahi yöntem değişir (42).

Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu (HSKS), küçücük bir sol ventrikül ve sistemik dolaşımı destekleyemeyen küçük sol taraflı yapılar ile karakterizedir HSKS, tüm KKH'lerin yüzde 2 ila 3'ünü oluşturur. Bildirilen genel insidans, spontan düşüklerin belirsiz oranı ve etkilenen fetüslerin gebeliğin elektif olarak sonlandırılması nedeniyle muhtemelen olduğundan daha az tahmin edilmektedir (43).

HSKS, mitral ve/veya aort kapaklarının atrezisi, stenozu veya hipoplazisi ve çıkan aort hipoplazisi dahil olmak üzere sol ventrikülün belirgin hipoplazisi ile birlikte sol kalbin az gelişmişliği ile karakterize bir sendromdur (44). Sol kalp yapıları gelişmemesi sebebiyle sistemik dolaşım ve pulmoner dolaşım sağ ventrikül tarafından sağlanır. Pulmoner venlerden sol atriya gelen kan mitral kapağın gelişmemiş olması sebebiyle ASD aracılığıyla sağ atriyum oradan da sağ ventriküle geçer. Sağ ventrikülden de pulmoner artere gelen kan duktus aracılığıyla sistemik dolaşıma katılır. Dolayısıyla HSKS duktus bağımlı KKH'dir (30).

Hastalığın tanısı çoğunlukla prenatal dönemde konulur (45). Postnatal dönemde ise EKO ile tanınır. EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülebilir. Nabız oksimetrede ise HSKS'li yenidoğanların çoğunda postduktal saturasyon düşük olduğu görülür (46).

Hastalar genelde normal kiloda ve zamanında doğarlar. Başlangıçta kliniğin stabil olduğu balayı dönemi mevcuttur (30). Duktus kapanmaya başladıkça ve pulmoner vasküler direnç (PVD) azaldıkça, hastalarda periferik nabızların azalması ve pulmoner kan akımının

artmasıyla kendini gösteren sistemik perfüzyonda bir azalma meydana gelir. Bu da hipotansiyon, solunum sıkıntısı, metabolik asidoza yol açar. Semptomlar hızla KY'ne ve kardiyojenik şoka kadar ilerleyebilir (47). Tedavi edilmezse, HSKS'li yenidoğanların yüzde 95'i yaşamın ilk birkaç haftasında ölür (48).

Hastada HSKS tanısı varsa veya şüpheleniliyorsa, duktus açıklığını sürdürmek için PGE1 infüzyonu başlatılır. Küçük ASD'li veya iVS'li olan hastalarda, sol atriylumu açmak ve atriyal septum boyunca yeterli pulmoner venöz dönüş sağlamak için transkateter BAS veya cerrahi atriyal septektomi işlemi yapılır (49).

Hastalarda cerrahi tedavide, aşamalı palyatif onarım, bebek donörlerinin azlığı ve aşamalı palyatif yaklaşımın artan kısa vadeli başarısı nedeniyle primer kalp transplantasyonuna göre tercih edilen cerrahi yaklaşımdır (49). HSKS'nin cerrahi palyasyonu, üç aşamalı prosedürden oluşur: Birinci aşama yenidoğan döneminde uygulanır. Norwood ameliyatı ile pulmoner arter var olan ince aortanın yerine kullanılır ve interatriyal ilişki genişletilir. Sağ ve sol pulmoner arterlere kan akışını sağlamak amacıyla da Blalock Taussig şant (BT- şant) veya sağ ventrikülden pulmoner artere kondüit (Sano modifikasyonu) kullanılır (30). İkinci aşama prosedürü tipik olarak üç ila altı aylıkken gerçekleştirilir. HSKS için cerrahi palyasyonun ikinci aşaması, çift yönlü Glenn operasyonu olarak da bilinen üstün kavopulmoner şanttır. Orijinal şant kaldırılarak superior vena cava sağ pulmoner artere anastomoz edilir. Böylece superior vena kavadan gelen venöz kan kalbe uğramadan doğrudan pulmoner artere girer (50). Üçüncü aşama prosedürü (Fontan prosedürü) ise genellikle iki ila beş yaş arasında gerçekleştirilir. Fontan prosedüründe, inferior vena kavadan kondüit ile pulmoner artere yönlendiren bir venöz yol oluşturulur, bu da tüm sistemik venöz dönüşün pasif olarak pulmoner arterlere akmasına neden olur. Böylelikle sistemik ve pulmoner dolaşımlara pompalayan tek bir ventrikül içeren bir sistem oluşturur ve arteriyel ve venöz kan birbirinden ayrılır (51).

Trunkus Arteriosus

Bir VSD ile birlikte sistemik, koroner ve pulmoner kan akışını sağlayan kalbin tabanından çıkan tek bir büyük arteri içerir (52). Bildirilen trunkus arteriosus insidansı 100.000 canlı doğumda 6 ila 10 arasında değişmektedir (5).

Pulmoner arterin trunkustan çıkışına göre 3 tipi mevcuttur. Tip I'de pulmoner arterler, trunkus arteriozusta tek kök olarak çıkar. Daha sonra sol ve sağ pulmoner arterlere ayrılır. Tip II trunkus arteriosus'ta ana pulmoner arter yoktur ve sağ ve sol pulmoner arterler trunkusun arkasından çıkar. Tip III'te ise sağ ve sol pulmoner arter ayrı ayrı trunkusun lateral bölgesinden çıkar (53).

Trunkus arteriosus tanısı EKO ile konulur. Fetal EKO ile trunkustan çıkan santral ana pulmoner arter veya proksimal pulmoner dalın kökeni tespit edilerek tanı konulabilir. Ancak bunlar kesin olarak tespit edilemediğinde, Fallot tetralojisi ile pulmoner atrezi ve aortik atrezi gibi diğer konotrunkal kardiyak lezyonlar ile karışabilir (54). Postnatal dönemde ise klinik bulgular ile şüphelenildiğinde yapılan EKO ilte tanı kesinleşir.

Klinik belirtileri yaşa ve PVD'ye göre değişir. Yenidoğan döneminde üfürüm ve minimal siyanoz olabilir, KY belirtileri genellikle yoktur. Yaşamın sonraki 1-2 ayı boyunca, pulmoner kan akışı şiddetli olmaya başlar ve klinik tabloya hafif siyanoz ile birlikte KY bulguları ortaya çıkmaya başlar. Kalp genellikle büyümüştür. Fizik muayenede S2 sert ve tektir. Trunkal kapak yetmezliği varlığında sternumun sol orta sınırında erken diyastolik üfürüm duyulur. Eğer kapak darlığı veya yetmezliği yoksa sternum bilateral kenarı boyunca sistolik bir ejeksiyon üfürümü ve sol sternal sınır boyunca erken diyastolik üfürüm duyulabilir. Trunkus arteriozus konotrunkal bir malformasyondur ve DiGeorge sendromu ile birliktelği sıktır. Bu nedenle hastalarda DiGeorge sendromu bulguları açısından dikkat edilmelidir (30, 53).

Trunkus arteriosus olan hastaların tedavisinde ilk amaç, ameliyattan önce hastanın kardiyopulmoner fonksiyonunun stabilize edilmesidir. Bu nedenle KY gelişen hastalarda kliniğine göre diüretikler, inotropik ajanlar, ACE inhibitörleri kullanılabilir (42, 55). Trunkus arteriosus operasyonu genellikle ilk birkaç ay içinde yapılması gerekir. PVD'nin zamanla artışı sebebiyle ameliyatın gecikmesi pulmoner vasküler hastalık olasılığını artırabilir. Bu nedenle hastaların yenidoğan döneminde opere edilmesi önerilir. Trunkus arteriosus operasyonunda VSD kapatılır, pulmoner arterler trunkustan ayrılırarak bir konduit yardımı ile sağ ventriküle bağlanır (53). Mortalite %10-15 oranları arasında değişmektedir. Konduitler uzun ömürlü yapılar olmayıp zamanla değişimi gerekebilir (30).

2.1.4.1.2. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Pulmoner Kan Akımında Azalma Yapanlar

Fallot Tetralojisi

Fallot tetralojisi (tetralogy of fallot, TOF) dört anatomik anomalinin birlikteliğinden oluşur. Bunlar: sağ ventrikül çıkış yolunda darlık (pulmoner stenoz), VSD, aortun orijininin sağa doğru kayması ve sağ ventrikül hipertrofisidir. Hastalarda sağ ventrikül çıkışının tamamen obstrükte olması durumunda hastalığın ağır formu olan “pulmoner atrezili fallot tetralojisi” terimi kullanılmaktadır, farklı kaynaklarda “VSD’li pulmoner atrezi” şeklinde de geçebilir (56).

Fallot tetralojisi, tüm doğuştan kalp hastalığı vakalarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur ve en yaygın siyanotik doğuştan kalp kusurlarından biridir (57).

Fallot tetralojisinin fizyolojik sonuçları büyük ölçüde sağ ventrikül çıkış obstrüksiyonunun derecesine bağlıdır. Sağ atriyum ve sağ ventriküle sistemik venöz dönüş normaldir. VSD tipik olarak büyük ve kısıtlayıcı olmadığından, sağ ventriküldeki basınç sol ventrikülün basıncını yansıtır. Sonuç olarak, VSD boyunca kan akışının yönü, VSD'nin boyutuna göre değil, kan akışına karşı en az direnç gösteren yola göre belirlenecektir. Sağ ventrikül çıkışındaki kan akışına olan direnç, aorttan sistemik dolaşıma akış direncinden daha azsa, kan akımı doğal olarak sol ventrikülden sağ ventriküle ve pulmoner yatağa şant yapacaktır. Böylelikle soldan sağa şant meydana gelip hastanın asiyanotik olmasına neden olur. Sağ ventrikül çıkış obstrüksiyonu arttıkça PVD de artar. Eğer sağ ventrikül obstrüksiyonu PVD'yi artıracak kadar fazlaysa, sağ ventriküldeki venöz kan VSD yoluyla sol ventriküle, oradan da aorta geçecektir. VSD boyunca bu sağdan sola şant, sistemik dolaşıma büyük oranda oksijence fakir kanın geçmesi ile sonuçlanır ve siyanoza neden olur (58).

Hastaların kliniği de sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun derecesine göre değişir. Sağ ventrikül çıkış yolu ne kadar darsa klinik o kadar erken ortaya çıkar ve hastalar yenidoğan döneminde siyanoz ve hipoksemi ile bulgu verir. Minimal obstrüksiyonu olan hastalar da artmış pulmoner kan akımı ve KY ile yenidoğan döneminde başvurabilirler. Orta derece obstrüksiyonu olan hastalar üfürüm olması ile daha ileri yaşlarda tanı alabilirler. Onarılmamış tetralojisi olan daha büyük çocuklarda, eforla nefes darlığı oluşur.

Karakteristik olarak, çocuklar nefes darlığını gidermek için çömelme pozisyonu alırlar; çocuk genellikle birkaç dakika çömeldikten sonra fiziksel aktiviteye devam edebilir (59). Hastalar sağ ventrikül çıkış yolu tama yakın tıkanığında hipoksik spell ataklarına girebilirler. Sıklıkla küçük hastalarda ağlama, ajitasyon, beslenememe, araya giren enfeksiyonla; daha büyük hastalarda ağır egzersiz ile tetiklenir. Etiyoloji tam olarak belli olmamakla beraber artmış infundibular kontraktilite, periferik vazodilatasyon, hiperventilasyon ve sağ ventrikül mekanoreseptörlerinin stimülasyonu gibi bir dizi mekanizma öne sürülmüştür (60).

Kesin tanı EKO ile konulur. EKG’de sağ atriyal genişleme ve sağ ventrikül hipertrofisine bağlı sağ eksen sapması, önde belirgin R dalgaları ve arkada S dalgaları, sağ göğüs derivasyonlarında qR paterni görülebilir. TELE’de yukarı kalkık bir apeks ve içbükey bir ana pulmoner arter görünümüne bağlı "çizme şeklinde" bir kalp görüntüsü mevcuttur. Hastalarda ayrıca anatomiye netleştirmek amacıyla kardiyak kateterizasyon gerekebilir (25).

Tedavide şiddetli sağ ventrikül obstrüksiyonu olan hastalarda pulmoner akım yetersizdir ve cerrahi onarıma kadar duktal açıklığı ve pulmoner akışı sürdürmek için intravenöz PGE1 tedavisi gerekebilir (61). Hastalarda ayrıca ameliyat dönemine kadar duktusa stent implantasyonu yapılabilir (62). Minimal obstrüksiyonu ve pulmoner kan akışının arttığı hastalarda KY semptomları gelişebilir ve digoksin ve bir loop diüretigi içeren farmakolojik tedavi verilebilir (42).

Fallot tetralojili hastaların çoğunda cerrahi müdahale, bir yaşına kadar (sıklıkla altı aydan önce) tam düzeltme şeklinde önerilir (63). Ameliyatla, sağ ventrikül çıkış yolu tıkanıklığının giderilmesi, pulmoner ve sistemik dolaşımları tamamen ayırma, sağ ventrikül fonksiyonunun korunması ve işlem sonrası pulmoner kapak yetmezliğinin minimal seviyede olması amaçlanır. Bu sebeple VSD yama ile kapatılır ve sağ ventrikül çıkış yolu genişletilir (64).

Triküspit Atrezisi

Triküspit kapak atrezisi, konjenital agenezi veya yokluğu ile karakterize , sağ atriyum ile ventrikül arasında doğrudan iletişimin olmadığı , siyanotik bir doğuştan kalp

lezyonudur (65). Triküspit kapak atrezisi, 10.000 canlı doğumda tahmini prevalansı 0,5 ila 1,2 olan en yaygın üçüncü siyanotik kalp lezyonudur (34).

Triküspit atrezisinin morfolojik yapısına göre çeşitli alt tipleri mevcuttur: Müsküler atrezili alt tipi, hastaların yaklaşık yüzde 80'ini oluşturan en yaygın formdur. Bu alt tipte, sağ atriyumda sağlam bir kaslı zemin ve triküspit kapağın beklenen konumunda bir çukur bulunur. Membranöz septumun atriyoventriküler kısmının sağ atriyumun tabanını oluşturduğu membranöz alt tipi hastaların yaklaşık yüzde 10'unda görülür. Küçük kapakçıkların birbirine kaynaştığı kapakçık atrezisi ise hastaların %5'inde mevcuttur. Ebstein alt tipinde ise triküspit kapağın sağ ventrikül duvarında hem aşağı doğru yerleşmesi hem de füzyonunun olduğu görülür. Bütün varyantların hepsinde hemodinamik yapı benzer olmasına rağmen alt tiplerini belirlemek tedavi yaklaşımını değiştirebilir (66).

Triküspit atrezisinde sağ atriyuma gelen kanın tek çıkış yolu interatriyal bağlantıdır. Bu nedenle hastaların hepsinde eşlik eden ASD mevcuttur. ASD yolu ile oluşan sağdan sola şant, oksijence fakir sistemik venöz kanın sol atriyuma ve ardından sol ventriküle girmesine izin verdiği için hayatta kalmak için gerekli bir yoldur. Sol atriyumda sistemik ve pulmoner venöz kanın karışmasının bir sonucu olarak, her zaman bir miktar siyanoz mevcuttur.

Triküspit atrezisi olan hastalarda pulmoner kan akımı, eşlik eden TGA ve VSD varlığına ve boyutuna bağlıdır. TGA ve VSD'si olmayan hastalarda, sağ ventrikülden akciğerlere kan akımı yoktur ve patent duktus arteriyozus, pulmoner kan akımının tek kaynağıdır ve sistemik kan akımı doğrudan sol ventrikülden elde edilir. TGA olmadan VSD'si olan hastalarda, VSD boyunca sol ventrikülden sağ ventriküle soldan sağa şant ile geçen kan pulmoner kan akımını sağlar. VSD'nin boyutu ve pulmoner stenozun derecesi, pulmoner kan akımı miktarını belirler. Pulmoner atrezisi olan pulmoner kan akımı kısıtlı olan hastalar için PDA hayatta kalmak için kritik öneme sahiptir. TGA eşlik eden hastalarda ise, pulmoner kan doğrudan sol ventrikülden ve sistemik kan ise sağ ventrikülden elde edilir. Hastalarda sistemik dolaşımı sağlayan bağlantı, VSD aracılığı ile olur. Hastalarda VSD'nin küçük olması veya sağ ventrikül çıkışında darlık olması hastalarda sistemik dolaşımda yetersizliğe neden olur. Bu da hipotansiyona ve kardiyojenik şoka neden olur. Bu hasta grubunda da PDA hayatta kalmak için kritik öneme sahiptir (66, 67).

Tanı prenatal dönemde yapılan EKO ile konulabilir. Postnatal dönemde ise nabız oksimetre taraması ile tanı alabilir. TELE bulguları pulmoner konjesyon varlığına göre değişir. EKG’de sağ atriyal genişlemeye bağlı uzun P dalgaları ve sol ventrikül hipertrofi bulguları görülebilir. Hastalığın kesin tanısı EKO ile konulu (56).

Hastalarda tedavide ilk basamak, duktal bağımlı lezyonu olan bebeklerde duktus arteriosusun açıklığını korumak için PGE1 infüzyonu başlanması ve kliniğe göre duktusa stent yerleştirilmesi gerekebilir. Solunum sıkıntısı, hipotansiyon, asidoz ve hipotermisi olan bebekler için genel kardiyorespiratuar destek tedavileri uygulanır (68). Triküspit atrezisinin cerrahi tedavisi ise üç aşamalı prosedürden oluşur. Cerrahi tedavinin amacı, pulmoner ve sistemik dolaşımı tamamen ayırarak yeterli pulmoner ve sistemik kan akışını sağlamaktır. Ameliyatın ilk aşaması yenidoğan döneminde gerçekleştirilir. İlk aşamanın amacı, sağ atriyuma gelen kanın çıkışını sağlayabilmek, yeterli pulmoner dolaşımı sağlayarak pulmoner hipertansiyon oluşmasını engellemektir. İlk palyatif müdahalenin seçimi anatomik varyanta bağlıdır (69). Eğer eşlik eden TGA yok ve pulmoner kan akımı kısıtlıysa modifiye BT-şant olarak adlandırılan bir operasyon ile innominat arter pulmoner artere sentetik bir greft ile bağlanır. Eğer pulmoner kan akımı yeterliyse takip edilerek pulmoner hipertansiyondan korumak adına pulmoner bant operasyonu yapılabilir. Eğer TGA eşlik ediyor ve VSD küçük ise de VSD genişletme operasyonu yapılabilir (69). İkinci aşama kavopulmoner anastomoz (çift yönlü Glenn prosedürü) operasyonu ise tipik olarak, yaşamın üç ila altı ayında gerçekleştirilir. Bu ameliyatta orijinal şant çıkarılarak superior vena kava, sağ pulmoner artere bağlanır (50). Üçüncü aşama ise sıklıkla iki ile beş yaşları arasında yapılır. Modifiye Fontan operasyonu olarak adlandırılan üçüncü aşamada alt vena kava’nın kalbin dışından geçen bir homogreft veya Gore-Tex tüpü (dış kanal Fontan) ile doğrudan pulmoner arterlere anastomoz edilmesi ile gerçekleşir. Böylelikle tamamlanmış bir Fontan onarımında, oksijenden fakir kan her iki vena kava’dan doğrudan pulmoner arterlere akar. Oksijenden zengin kan sol atriyuma döner, sol ventriküle girer ve sistemik dolaşıma atılır. Fontan prosedüründe pulmoner dolaşımın pasif olarak kullanılması sebebiyle PVD’si yüksek hastalarda, pulmoner arter hipoplazisi ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kontrendikedir (59). Cerrahi ve tıbbi tedavideki gelişmeler sayesinde son yapılan çalışmalarda 10 yıllık sağkalım yaklaşık yüzde 80’dir (70).

Ebstein Anomalisi

Ebstein anomalisi, öncelikle triküspit kapak ve sağ ventrikül anormallikleri ile karakterize konjenital bir malformasyondur. Genel popülasyonda 20.000 canlı doğumda 1 görülür (71).

Triküspit kapak sağ ventrikül apeksine doğru aşağı yerleşimlidir. Kapağın ön ucu, kapak halkasına bir miktar tutunur, ancak diğer yaprakçıklar sağ ventrikülün duvarına yapışmıştır. Böylece sağ ventrikül, anormal triküspit kapak tarafından sağ atriyumla devamlılık gösteren daha büyük ince duvarlı "atriyalize" kısım ve normal ventriküler miyokarddan oluşan nispeten daha küçük ventriküler kısım olmak üzere 2 bölüme ayrılır. (59). Ebstein anomalisinin daha şiddetli formlarında, küçük sağ ventrikül, triküspit kapak yetersizliği ve triküspit kapağın yelken benzeri ön kapakçığının neden olduğu pulmoner darlık nedeniyle sağ ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon görülür. Bu durum sağ ventrikülden kanın çıkış debisi azalmasına neden olur ve sağ ventrikülden kan çıkışı için yeterli debi oluşturulamayınca pulmoner kapakçıklar açılmaz. Hastalarda buna bağlı fonksiyonel pulmoner atrezi görülür. Bunun sonucunda artan sağ atriyal kan hacmi, foramen ovale aracılığıyla sol atriyuma şant yapar ve siyanoz görülür (72).

Semptomların şiddeti ve siyanozun derecesi triküspit kapağın yerine ve sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun ciddiyetine bağlıdır. Birçok hasta ergenlik yıllarına veya genç erişkinliğe kadar asemptomatik olabilir. Hastalarda kardiyak aritmilerin bir sonucu olarak yorgunluk veya çarpıntı bazen de Atriyal sağdan sola şant nedeniyle siyanoz ve polisitemi görülebilir. Triküspit yetersizliğe bağlı triküspit odakta holosistolik üfürüm, gallop ritmi ve sistolik klik sesi duyulabilir (59). Şiddetli Ebstein anomalisi olan yenidoğanlarda ise belirgin siyanoz, masif kardiyomegali ve KY'ne bağlı semptomları vardır. Ciddi intrauterin sağ atriyal genişlemenin sonucu olan KY ve hipoksemi ölüm nedenidir. Anatomik veya fonksiyonel pulmoner atrezi mevcut olan hastalar duktus bağımlıdır (56).

Ebstein anomalisinin tanısında kullanılan temel testler, EKG, göğüs radyografisi, 24 saatlik Holter monitörü, EKO ve gerektiğinde efor testidir. Kardiyak MR da sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonunun ölçülmesi için oldukça kullanışlıdır. EKG'de klasik olarak PR aralığının uzaması, uzun P dalgaları ve birinci derece sağ dal bloğu görülür (73, 74). Hastalarda ayrıca atriyal taşikardiler, Wolf Parkinson White görülebilir (75, 76).

TELE’de kalp büyüklüğü normal olmasına rağmen sağ atriyal genişlemeye bağlı kardiyomegali görüntüsü olabilir (56). EKO tanıda altın standarttır ve hastalığın ciddiyeti ve olası ilişkili kardiyak kusurları göstererek prognoz hakkında fikir verir (73).

Ebstein anomalisinin tedavisi hastanın eşlik eden klinik özelliklerine göre değişmektedir. Yenidoğan döneminde şiddetli semptomu olan duktus bağımlı hastalara PGE1 infüzyonu başlanır fakat eşzamanlı önemli pulmoner yetmezliği olan hastalarda PGE1 infüzyonundan kaçınılmalıdır (68). Anatomik olarak pulmoner atrezisi olan veya pulmoner direnç düşük olmasına rağmen yeterli pulmoner kan akışı sağlanamayan hastalarda duktal stent veya aortopulmoner şant gerekebilir. Hafif orta semptomu olan hastaların disritmi kontrolü sağlanarak cerrahi tedavi için ileri yaşlar beklenebilir. Cerrahi onarım kapak tamiri veya replasmanını içerir (56).

Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül

Çift çıkımlı sağ ventrikül (DORV) terimi, hem aortun hem de pulmoner arterin ağırlıklı olarak veya tamamen sağ ventrikülden çıktığı herhangi bir kardiyak anomaliyi ifade eder (77). DORV 100.000 canlı doğumda 3 ila 9’da görülür (78).

Çift çıkışlı sağ ventrikül olan hastalarda sol ventrikülden kanın tek çıkış yolu, VSD aracılığıyla olur. Normalde aort ve mitral kapaklar arasında fibröz doku ile bağlantı vardır; DORV’da aort ve mitral kapaklar, düz kaslı bir konus ile ayrılır ve aortun yerleşimi sağa doğru sapmıştır. DORV’da aort veya pulmoner arterin VSD’ye olan uzaklığı damarların çıkış yerini belirler bu da hastalığın seyrini belirleyen ana unsurdur. VSD subaortik olduğunda, defekt TOF ile benzerdir ve hastanın kliniği pulmoner stenozun derecesine bağlıdır. VSD subpulmonik ise bu Taussig-Bing malformasyonu olarak bilinir ve bu anomalide aort darlığı görülür ve bu grupta klinik aort darlığının derecesine bağlıdır (59).

Çift çıkımlı sağ ventrikülde anatomik kombinasyonların farklı olması sebebiyle pulmoner kan akımının az veya fazla olmasına bağlı klinik oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Subaortik VSD’li olgularda pulmoner stenoz yoksa soldan sağa şant nedeniyle pulmoner akım fazladır ve buna bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, büyüme gelişme geriliği ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülür. Subpulmoner VSD’si olanlarda ve pulmoner stenozlu subaortik VSD’si olan hastalarda doğumdan sonraki ilk aylarda siyanoz görülür. Subaortik VSD’nin eşlik ettiği DORV’lu hastalarda pulmoner stenoz varsa klinik

TOF'a benzer olması sebebiyle hipoksik krizler (spell) ve parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Subpulmoner VSD'si olanlarda pulmoner stenoz varsa siyanoz daha erken başlar ve hastalık çok daha ağır seyreder(79).

Çift çıkımlı sağ ventrikülde tanıda EKG, EKO ve kardiyak kateterizasyondan faydalanılır. Hastaların çoğunda tanı ve uygulanacak cerrahi yöntemin preop hazırlığı için EKO yeterli olmaktadır (80). Pulmoner arter ve dallarının gösterilmesi amacıyla kardiyak MR, koroner arter anatomisinin belirlenmesi için ise kardiyak kateterizasyon kullanılabilir (79).

Cerrahi düzeltmenin şekli, büyük damarların VSD ile ilişkisine bağlıdır. VSD subaortik ise, onarım TOF için kullanılabilecek benzer olabilir veya Rastelli operasyonu yapılır. Rastelli operasyonunda sol ventrikül ile aorta arasında VSD'yi de kapatan bir yamayla tünel oluşturulur. Pulmoner arterle sağ ventrikül arasına ise kapaklı kondüit olarak adlandırılan yapay damar dikilir. VSD subpulmonik ise ASO yapılabilir ve Rastelli işlemi gerçekleştirilebilir. Ancak, önemli ölçüde aort darlığı varsa veya ventriküllerden biri hipoplastik ise, Norwood operasyonu ile yeni bir aort damarı oluşturulur ve bu damar sağ ventrikül ile ilişkilendirilerek, tek ventrikülden aortun çıkması sağlanır (59).

İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezi

Sağ ventrikül çıkış yolu ile pulmoner arterler arasında bağlantı olmamasına neden olan pulmoner kapak atrezisine, sağlam interventriküler septumun eşlik ettiği nadir görülen doğuştan kalp hastalığıdır. KKH ile doğan çocukların incelendiği çalışmalara dayalı olarak bildirilen insidansı 100.000 canlı doğumda yaklaşık 4 ila 8'dir (1).

İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezide (İVS-PA) sağ ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon mevcuttur. Sağ ventriküle gelen sistemik venöz kanın çıkabilmesi için yalnızca iki yol vardır: ilki triküspit yetersizliği yoluyla sağ atriya geri kaçış, ikincisi de sağ ventrikül ile koroner arter dolaşımı arasındaki fistül veya sinüzoidlerdir. Kanın sistemik dolaşıma geçişi, öncelikle sağ atriya foramen ovale yoluyla sol atriya ve ardından sol ventriküle geçişi ile gerçekleşir. Ayrıca sinüzoidler aracılığıyla sağ ventrikülden çıkan kan, koroner dolaşım yoluyla sistemik dolaşıma geri döner. Sağ ventrikül basıncı, sağ ventrikülden çıkışın boyutuna bağlıdır. Triküspit yetersizliği ve koroner dolaşım çıkışı sınırlı olanlarda, sağ ventrikül basıncı suprasistemik seviyelere yükselebilir. Buna karşılık,

triküspit yetersizliği fazla olan hastalarda, sağ ventrikül basıncı o kadar yüksek görülmeyebilir. Ayrıca doğumdan sonra, pulmoner kan akışının tek kaynağı olması sebebiyle patent duktus arteriozus hayatta kalmak için çok önemlidir (81).

İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezili yenidoğanlarda, duktusun kapanmasıyla doğumdan sonraki ilk saatlerde sağdan sola şant nedeniyle siyanoz görülür (82). İVS-PA eğer tedavi edilmezse, hastaların yaklaşık yüzde 50'si doğumdan sonraki iki hafta içinde ve yüzde 85'i altı ay içinde ölecektir (83). İVS-PA duktal bağımlı bir lezyon olduğundan, patent duktus arteriyosusun (PDA) kapanması hızlı klinik bozulmaya ve şiddetli hipoksemi ve metabolik asidoz, nöbetler, kardiyojenik şok, kardiyak arrest ve ölüm gibi yaşamı tehdit eden sonuçlara neden olur. Hastalara oksijen verilmesi duktusun kapanmasına neden olması sebebiyle hastalar kaybedilebilir. Fizik muayenede S2' sert ve tek duyulur ve hastaların çoğunda üfürüm duyulmaz (56).

İntakt VSD'li pulmoner atrezide EKO tanısaldır. EKO pulmoner atrezi, triküspit kapak anormallikleri, sinüzoidler ve fistüller dahil koroner anomalileri gösterir. TELE'de sağ atriyal genişlemeye bağlı kardiyomegali görülebilir. Fakat kardiyak kateterizasyon ile, koroner kan akımı, koroner sinüzoidlerin ve fistüllerin varlığı veya yokluğu ve pulmoner kan akımı değerlendirilir ve ayrıca tedavi için gereklidir.

Tedavide duktal açıklığın korunması için İV PGE1 infüzyonu gereklidir. Balon pulmoner valvüloplasti (BPV), pulmoner kapakta küçük bir orifis bile olan bebeklerde uygulanabilir ayrıca hastalarda kapağın radyofrekans perforasyonu dahil diğer transkateter teknikler uygulanabilir. Girişimsel kateterizasyon başarısız olursa, sağ ventriküle bağlı net koroner akım olmayan hastalarda cerrahi valvotomi endikedir. Sağ ventrikül gelişimi sınırdaki hastalarda ek olarak ilk palyasyon olarak sistemik-pulmoner şant yapılmasıdır. Başarılı cerrahi veya transkateter valvotomisi olan bebeklerde sağ ventrikül büyümesi mümkündür ve biventriküler dolaşım eski haline getirilebilir. Şiddetli triküspit ve sağ ventrikül hipoplazisi veya sağ ventriküle bağlı koroner dolaşım olan hastalarda da 1.5 ventrikül onarımı olarak adlandırılan atriyal bileşkenin kapatılıp superior vena kava ile sağ pulmoner arterin uç yan anastomozu işlemi uygulanır. Böylelikle, sağ ventrikül büyümesi sağlanır (36).

2.1.4.2. Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları

2.1.4.2.1 Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Soldan Sağa Şantlılar

Atriyal Septal Defekt

Atriyal septal defekt (ASD), interatriyal septumda doku yetersizliği veya yokluğu ile karakterize, yaygın konjenital kalp defektlerinden birisidir. ASD'ler, doğumsal kalp hastalığının yaklaşık yüzde 10 ila 15'ini oluşturur ve yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 ila 2 görüldüğü bildirilmiştir (11).

Atriyal septal defektler interatriyal septumdaki yerleşimlerine göre sınıflandırılırlar.

Ostium primum alt tipi: ASD'lerin yüzde 15 ila 20'sini oluşturur. Defekt interatriyal septumda yer alır. Primum ASD'ler genellikle izole değildir, tipik olarak AV kapaklarının anomalilerini ve VSD'leri içeren AV kanal defektleri ile ilişkilidir (84).

Ostium sekundum alt tipi: En sık görülen alt şeklidir. Fossa ovalis üzerine yerleşmiştir. Sekundum ASD'ler tipik olarak izole bir kardiyak bozukluk olarak bulunurlar, ancak sinüs venosus veya ostium primum alt tipi gibi diğer ASD'lerle beraber görülebilirler (85).

Sinüs venosus defekti: sağ atriyum ile vena kava superior veya vena kava inferiorun birleştiği yerde bulunur. Sinüs venoz defektinde, pulmoner venler ile sağ atriyum arasındaki duvardaki bir açıklıktan soldan sağa şant gelişir. Sıklıkla pulmoner venin sağ atriya anormal açılması ile birlikte görülür.

Koroner sinüs tipi defekt ise koroner sinüsün sağ atriya açıldığı yerde yer alır ve ASD'lerin en nadir görülen alt tipidir (84).

Ayrıca PFO'da sağ ve sol atriyum arasında bağlantı oluşturmalarına rağmen, hiçbir septal doku eksik olmadığından ASD olarak kabul edilmez. İzole olduklarında klinik olarak önemsizdir fakat eşlik eden kardiyak anomali varlığında önem taşıyabilir (86).

Çoğu ASD küçüktür ve bebeklik ve çocuklukta semptomlara neden olmaz. En sık olarak fizik muayenede üfürüm saptanması veya başka nedenlerle yapılan EKO'da tesadüfen tespit edilir ve küçük ASD'ler kendiliğinden kapanır (85, 87). Büyük ASD'leri

olan hastalarda KY, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları veya gelişme geriliği görülebilir (88, 89).

Fizik muayene bulguları ASD'nin boyutuna göre değişir. Tipik olarak S2'de geniş ve sabit çiftleşme ve sol 2. İnterkostal aralıkta duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü mevcuttur. EKG'de sağ dal bloğunu (V1'de rSr' veya rsR') düşündüren bir QRS paterni görülebilir. TELE'de kardiyak genişleme ve pulmoner vaskülarite artışı olabilir(90). Tanı klinik olarak şüphelenildiğinde kesin olarak EKO ile konulur (91).

Küçük defekti (çapı 5mm'den küçük) olan hastalar, pulmoner/sistemik akım oranı 1.5/1'den küçük olanlar, normal sağ ventrikül boyutuna sahip ve pulmoner arter hipertansiyonu olmayan asemptomatik hastalarda ASD'nin kapatılması gerekmez. Bununla birlikte, klinik semptomların, aritmilerin, embolik olayların ve yapısal hastalığın ilerlemesinin (sağ taraflı disfonksiyon) gelişimi için rutin olarak değerlendirilmeli ve hastalara her 2-3 yılda bir EKO yapılmalıdır (84).

Semptomu olan hastalar, asemptomatik olsa bile pulmoner/sistemik akım oranı 2/1'den büyük olan hastalar, sağ atriyumu genişlemiş hastalarda tedavi cerrahi veya transkateter yol ile ASD'nin kapatılmasıdır. Hastalarda ASD kapama sıklıkla okul öncesi dönemde önerilir (92). İzole sekundum ASD'si olan hastalarda uygun anatomik özellikler varsa (yani aşırı büyük değilse ve cihazı sabitlemek için yeterli bir doku kenarı varsa) cerrahi kapatma yerine transkateter yöntem ile kapama önerilir (93). Sinüs venoz defekti, koroner sinüs defekti, ostium primum tipi ASD'si olan hastalar transkateter kapama için aday değildir ve cerrahi düzeltme gerektirir. Ek olarak, KY ile başvuran büyük sekundum defektleri olan bebekler de transkateter ile kapama ile yeterince tedavi edilemez ve tipik olarak cerrahi olarak düzeltme önerilir (94).

Ventriküler Septal Defekt

Ventriküler septal defekt, her iki ventrikül arasında geçişe neden olan bir veya daha fazla deliğin bulunduğu kardiyak anomalidir. 1000 canlı doğumda 4 görülme oranı ile en sık görülen konjenital kalp lezyonlarından biridir. KKH'nin %25'ini oluşturur (95).

İnterventriküler septumun anatomik olarak her yerinde görülebilir. En sık perimembranöz bölgeye yerleşen membranöz tip VSD'ler aortun hemen altında ve triküspit kapağın septal yaprakçığının arkasında bulunur. Musküler tip VSD'ler

interventriküler septumun orta veya apikal bölgesine yerleşmişlerdir. Daha nadir görülen subpulmonik (doubly-committed) VSD'ler ise pulmoner kapağın alt kısmında yer alır (96).

Ventriküler septal defektin fizyopatolojisi, defektin boyutuna ve pulmoner arter direncine bağlıdır. VSD boyutu küçük olduğunda (genellikle <5 mm), VSD basıncı kısıtlayıcı olarak kabul edilir, bu da sağ ventrikül basıncının normal olduğu veya hafif yükseldiği anlamına gelir. Sol ventriküldeki daha yüksek basınç, şantı soldan sağa doğru hareket ettirir ve kusurun boyutuna göre şantın büyüklüğü değişir. Daha büyük, kısıtlayıcı olmayan VSD'ler (genellikle >10 mm), sağ ve sol ventrikül basınçları eşitlenir. Bu durumda şant yönü ve şant büyüklüğü PVD/SVD oranı ile belirlenir. Büyük VSD'li hastalarda doğumdan sonra, PVD yüksek kalabilir, bu da başlangıçta şant akımının sınırlı olmasına neden olabilir. PVD doğumdan sonraki ilk birkaç haftada düşmeye başlar ve daha sonra soldan sağa şantın boyutu artar ve klinik semptomlar belirginleşir. Hastaların çoğunda erken bebeklik döneminde, PVD sadece biraz yükselir ve pulmoner dolaşımın sistemik basınca maruz kalması ve pulmoner kan akışına izin veren geniş VSD nedeniyle hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner vasküler yatağın yüksek sistolik basınca ve yüksek akıma sürekli maruz kalmasıyla, sonunda pulmoner vasküler obstrüktif hastalık gelişir. Pulmoner vasküler obstrüktif hastalıkta da zamanla sağ ventrikül basınç artışı buna bağlı pulmoner arterde genişleme ve pulmoner kapak yetersizliği olur. Pulmoner arter direnci sistemik direnci aştığında ise akın terse döner ve bu durum ‘Eisenmenger Sendromu’ olarak adlandırılır. Büyük VSD'si olan nadir bebeklerde, daha sıklıkla Down sendromlu olanlarda PVD azalmaz ve Eisenmenger fizyolojisi belirginleşene kadar hastalar asemptomatiktir (97).

Hastalarda klinik bulgular VSD boyutuna bağlı olarak izole bir üfürümden şiddetli KY bulgularına kadar değişebilir. Defekt boyutunun aort kapağının çapının üçte birinden küçük veya çapı 0.5 cm'den olan VSD'ler küçük VSD olarak tanımlanır. Küçük VSD'si olan hastalar genellikle asemptomatik, kardiyak üfürüm ile başvururlar. Yenidoğan döneminde, üfürüm, PVD soldan sağa şanta izin verecek kadar düştüğü zaman, genellikle yaşamın 4 ila 10. günlerinde saptanabilir. Üfürüm en iyi sternum sol alt kenarında pansistolik olarak duyulur. Küçük defekti olan hastalar sıklıkla asemptomatiktir (98). VSD çapı 0.5-1 cm arasında olanlar orta, 1 cm'den büyük olanlar ise büyük VSD olarak adlandırılır. Orta ila büyük VSD'li bebekler tipik olarak yaşamlarının üç ila dört haftasında bulgu verir. Hastalarda takipne, yetersiz beslenme, beslenirken çabuk yorulma ve terleme,

kilo alımında azalma; ilerleyen dönemlerde ise taşikardi, hepatomegali, pulmoner raller görülebilir (97). Büyük VSD'si olan hastalarda apekte middiyastolik üfürüm varlığı mitral kapaktan geçen kan akımının artışı ile ilgilidir ve bu pulmoner/sistemik kan akımı oranının 2/1'in üzerinde olduğunu gösterir (96).

Kesin tanı EKO ile konulur. Defektin çapı, yeri, şantın boyutu, pulmoner hipertansiyon varlığı ve eşlik eden kardiyak anomalileri saptamada en iyi tanı aracıdır. Hastalarda EKG ve TELE bulguları spesifik değildir. Hastalarda VSD'nin kapama endikasyonunun belirlenmesi ve operasyon döneminde yönetimin planlanması amacıyla bazen kardiyak kateterizasyon yapılabilir (96).

Küçük VSD'lerde aort yetersizliği gelişmediyse ameliyat endikasyonu yoktur, hastalar sıklıkla fiziksel aktiviteleri kısıtlanmadan hayatlarına devam edebilir. Bu hastalara klinik ve EKO ile izlem önerilir. Geniş VSD'lerde ise önce KY'ye yönelik diüretikler, ard yükü azaltmak amacıyla ACE inhibitörleri verilebilir. Hastalarda semptomlar medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınmazsa, ağır büyüme gelişme geriliği varsa, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu oluyorsa ve pulmoner hipertansiyon geliştirse ameliyat yapılması önerilir (92). Ayrıca pulmoner/sistemik kan akım oranı 2/1'in üzerinde olan 24 aydan büyük hastalara ve subpulmonik VSD'si olup aort yetersizliği olan hastalara da VSD kapama operasyonu önerilir. Musküler tip VSD olanlara transkateter ile kapama önerilebilir fakat membranöz tip olanlarda artimi açısından yüksek risk olması sebebiyle transkateter ile kapama önerilmemektedir (96). Hastalarda pulmoner vasküler hastalık geliştirse VSD kapama kontrendikedir (92).

Atrioventriküler Septal Defekt

Atrioventriküler septal defektler (AVSD'ler), atriyal septum, ventriküler septum ve AV kapaklarının eksikliğini içeren karmaşık bir kardiyak lezyonlar kümesidir. AVSD'ler , 1000 canlı doğumda 0,3 ila 0,4'lük bir prevalans bildirilerek, doğuştan kalp kusurlarının yaklaşık yüzde 4 ila 5'ini oluşturur (5).

Atrioventriküler septal defektler sınıflandırılırken komplet veya parsiyel olarak iki ana gruba ayrılır. Her ikisinde de AV kapaklar anormaldir. Komplet AVSD'de tek anülüslü ortak bir kapak bulunurken, parsiyel AVSD'de iki ayrı orifis görünümü mevcuttur. Komplet AVSD'de, inlet VSD ile devamlılık gösteren primum ASD görülürken, parsiyel

formda, ostium primum tip ASD görülür. Transizyonel AVSD'lerde, ostium primum defektle beraber yarı mitral kapak ve küçük VSD görülür (92). Bazen, AVSD'ler, ventriküllerden birinin değişen derecelerde hipoplazisi ile ilişkili olarak sol veya sağ baskın AV septal kusur olarak adlandırılabilir (97).

Ostium primum defekti olan hastalarda görülen temel anomali, atriyal defekt boyunca soldan sağa şant ve mitral (veya bazen triküspit) yetmezliğinin beraber olmasıdır. Şant genellikle orta veya büyüktür, mitral yetmezlik derecesi genellikle hafif ila orta düzeydedir ve pulmoner arter basıncı (PAP) tipik olarak normaldir veya sadece hafif derecede artmıştır. Patofizyolojisi ostium sekundum ASD ile benzerdir.

Tam AVSD'lerde, hem atriyal hem de ventriküler seviyede soldan sağa şant meydana gelir. AV septumun yokluğu nedeniyle doğrudan sol ventrikülden sağ atriyuma ek şant oluşabilir. Hastalarda erken dönemde pulmoner hipertansiyon geliştirme ve PVD artma riski yüksektir. Orta ila şiddetli olabilen AV kapak yetmezliği, ventrikül üzerindeki hacim yükünün daha da artmasına neden olur. Defekt yeterince büyükse, atriyal ve ventriküler seviyelerde bir miktar sağdan sola şant meydana gelebilir ve ilerleyen dönemde pulmoner vasküler hastalık gelişmesiyle hastalarda siyanoz artar ve sağdan sola şantın artışıyla Eisenmenger sendromu gelişebilir (97).

Komplet AVSD'lerde klinik, KY ve araya giren pulmoner enfeksiyo şeklinde genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkar. Karaciğer büyümüştür ve hastalarda genellikle beslenme intoleransı ve gelişme geriliği gelişir (97). Hastaların hepsi semptomatiktir, eğer semptomlar ortaya çıkmamışsa pulmoner vasküler hastalık açısından dikkatli olunmalıdır. Parsiyel AVSD'de eşlik eden kapal yetmezliği ciddi değilse sıklıkla asemptomatiktir.

Fizik muayenede komplet AVSD'de KY semptomları görülür. AV kapak yetmezliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulur. Pulmoner vasküler hastalık geliştiğinde siyanoz belirginleşir ve S2 sert duyulur. Parsiyel AVSD'de ise sekundum ASD bulgularında olduğu gibi pulmoner odakta sistolik ejeksiyon üfürümü ve beraberinde S2'de sabit çiftleşme duyulur (92).

Tanıda TELE bulguları spesifik değildir. Komplet AVSD'li hastalarda EKG bulguları genellikle tanısaldır. Başlıca anormallikler superior QRS aksı, biventriküler hipertrofi veya izole sağ hipertrofisi belirtileri, sağ ventrikül iletim gecikmesi (V3 R ve V1

derivasyonlarında rSR' paterni), normal veya sivri P dalgaları ve PR aralığında ara sıra uzamadır (92). Kesin tanı EKO ile konulur. EKO, AV kanal defektinin tipini tanımlar ve cerrahi yönetimi belirleyecek anatomik ve hemodinamik anormallikler hakkında bilgi verir (99). Kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi ile geç tanı alan hastalarda operasyon endikasyonu açısından değerlendirilme yapılır. Kateterizasyon ile sağ-sol şantın miktarı, PVD'nin derecesi, AV kapaktaki yetmezlik derecesi ve miktarı hesaplanabilir (92).

Atriyovenriküler septal defektli hastalar için birincil tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak semptomatik olan bebekte KY'ye yönelik medikal tedavi başlanabilir. Operasyonel hedefler ise, ASD'lerin ve VSD'lerin tamamen kapatılmasını ve kapak yeterliliğini elde etmek için mevcut AV kapak dokusunun etkin kullanımını içerir. Cerrahi olarak indüklenen AV bloğunun komplikasyonunu önlemek için aşağı doğru yer değiştiren iletim dokusu korunması hedeflenir (78). Tıbbi tedaviye rağmen refrakter KY semptomları, önemli AV kapak yetersizliği veya eşlik eden erken cerrahi düzeltme gerektiren kardiyak anomalisi olan hastalar erken cerrahi onarımdan fayda görebilir. Bununla birlikte, boyutla ilgili hususlar ve yetersiz kapak dokusu olgunlaşması nedeniyle çok küçük bebeklerde ve erken doğmuş bebeklerde kapak yapısı teknik olarak zor olması sebebiyle kapak onarımı için en uygun yaş, genellikle >6 hafta olarak kabul edilir (100). Altı haftadan önce müdahale gerektiren bebekler için, tam onarım için hasta büyüyene kadar pulmoner dolaşımı korumak için pulmoner arter bandı kullanılabilir. KY semptomları olmayan ve medikal tedavi ile semptomları kontrol altına alınan komplet AVSD'si bulunan hastalarda genellikle 3-6 ay arasında elektif cerrahi onarım yapılır. Bu dönemde elektif onarım ertelenirse AVSD'li tüm hastalar pulmoner vasküler hastalık geliştirme riski altındadır bu nedenle semptomların mevcut olup olmadığına bakılmaksızın tüm hastalar için operasyon gereklidir (78). AVSD'nin onarımında tek yama, iki yama veya değiştirilmiş tek yama gibi farklı yaklaşımlar mevcuttur. Operasyon seçimi cerrahın tercihin ve kurumsal deneyime dayanmaktadır (101). Parsiyel AVSD'si olan hastalar için, cerrahi zamanının çocukluk çağına ertelenmesini önerilir. Genellikle 18 ay ile 3 yaş arasında gerçekleştirilir veya daha sonra çocuklukta teşhis edilen hastalarda, teşhis konulduğunda ameliyat yapılabilir (102).

Patent Duktus Arteriosus

Patent duktus arteriozus (PDA), proksimal inen aort ile ana pulmoner arteri birbirine bağlayan fetal damardır. Fetal gelişim sırasında, bu bağlantı, sağ ventrikül

kanının, fonksiyonel olmayan fetal akciğerleri (yüksek direncin olduğu yerde), aorta ve plasenta dolaşımına (daha düşük direncin olduğu) atlamasına izin verir. Fonksiyonel kapanma tipik olarak doğumdan sonra pulmoner basınç azalması ile ilk saatler içinde, anatomik kapanma ise ilk birkaç gün içinde meydana gelir. Zamanında doğan bir bebekte duktus doğumdan sonraki 72 saat içinde kapanmazsa, bu bir patent duktus arteriyozus (PDA) oluşturur (103). Zamanında doğan bebeklerde izole bir PDA'nın rapor edilen insidansı, 10.000 canlı doğumda 3 ila 8 arasında değişmektedir (34). Ancak doğum ağırlığı 2000 g'ın altındaki bebeklerde %40 ve 1200 g'ın altında olan bebeklerde %80 insidansı ile preterm yenidoğanlarda görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır (78).

Fetal hayatta sağ ventrikül toplam kalp debisinin yaklaşık yüzde 60'ını barındırır. PVD'nin yüksek sistemik vasküler direncin düşük olması sebebiyle sağ ventrikülden çıkan kanın çoğu, duktus arteriosus boyunca sağdan sola, inen aorta ve oradan da plasentaya geçer. Ayrıca fetal dönemde, düşük arteriyel oksijen içeriği ve plasenta tarafından üretilen dolaşımdaki PGE1 duktusun açık kalmasına katkı sağlar (104). Doğumdan sonra solunumun başlamasıyla akciğerler genişler ve sistemik oksijen saturasyonu yükselir, bu da pulmoner vazodilatasyona ve PVD'de düşüşe neden olur. Aynı zamanda göbek kordonu kesildikten sonra plasentanın çıkarılması ile sistemik vasküler direnç yükselir. Bu faktörler, duktus arteriosusta sağdan sola olan kan akımının, soldan sağa aniden tersine dönmesine neden olur. Sistemik arteriyel oksijen basıncındaki artış ve dolaşımdaki PGE2 seviyelerindeki düşüş, duktusun daralmasını tetikler (105, 106). Duktusun daralması genellikle doğumdan sonra 10 ila 15 saat içinde fonksiyonel kapanma ile sonuçlanır (107). Kapanma duktusun pulmoner ucunda başlar, aort ucuna doğru ilerler ve genellikle iki ila üç haftalıkken tamamen kapanır. Ardından, bir dizi histolojik değişiklik, duktusun obliterasyonu ve ligamentum arteriyozuma dönüşüm ile sonuçlanır (108). Postnatal dönemde saptanan PDA anormal olarak kabul edilir. Zamanında doğmuş bir hastada duktus açık kalmışsa duktus duvarında bulunan mukoid endotel tabaka ve kas tabakada eksiklik vardır, bu nedenle, zamanında doğan bir bebekte yaşamın ilk birkaç haftasından sonra devam eden PDA, nadiren kendiliğinden veya farmakolojik müdahale ile kapanır. Oysa prematüre bebekte PDA genellikle normal bir yapıya sahiptir ve erken farmakolojik veya cerrahi müdahale gerekli değilse, çoğu durumda spontan kapanır. Doğum sonrası daha yüksek aort basıncı nedeniyle, kan aorttan pulmoner artere duktus yoluyla soldan sağa şant yapar. Şantın miktarı, duktusun boyutuna ve PVD/SVD oranına bağlıdır. PDA küçükse,

pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriyum içindeki basınçlar normaldir. PDA büyükse hem sistol hem de diyastol sırasında pulmoner arter basıncı sistemik seviyelere yükselebilir. Bu nedenle, büyük PDA'sı olan hastalar, ameliyat edilmezlerse pulmoner vasküler hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındadır (97).

Patent Duktus Arteriosus'un klinik bulguları, PDA'nın boyutuna, uzunluğuna ve pulmoner ve sistemik vasküler direnç arasındaki farka bağlı olan soldan sağa şant derecesine göre değişebilir. Küçük PDA'sı olan hastalar yani pulmoner/sistemik kan akım oranı (Q_p/Q_s) 1.5'tan küçük hastalar genellikle asemptomatiktir. Genellikle rutin yapılan muayene sırasında duyulan üfürüm ile saptanır (109). Tek dinleme bulgusu sol 1-2. İnterkostal aralıkta sol klavikula altında duyulan devamlı üfürümdür ve hastaların periferik nabızları normaldir. Orta büyüklükte PDA'ları (Q_p/Q_s 1.5 ile 2.2 ila 1 arasında) olan hastalarda bebeklik döneminde beslenmede zorlanma, kilo alımında yavaşlama, huzursuzluk, takipne; daha ileri yaşlarda ise egzersiz intoleransı, büyüme gelişmede gerilik görülebilir (92). Bu hastalarda, orta derecede soldan sağa şant, sol atriyum ve ventrikülün hacim yükünü artırır ve bu da sol ventrikül genişlemesi ve disfonksiyonu ile sonuçlanır. Küçük PDA'sı olan hastalarda duyulan üfürümden daha şiddetli olan üfürüme ek olarak nabız basıncında genişleme, sıçrayıcı nabız bulguları görülür. Büyük PDA'lar ($Q_p/Q_s > 2.2$ ila 1) ise başlangıçta sol ventrikülde aşırı volüm yüklenmesinin ardından zamanla, pulmoner arter basıncının artışına neden olur. Bu da onarılmayan PDA'sı olan hastalarda geri dönüşü olmayan pulmoner vasküler değişikliklere yol açabilir. PVD'nin zamanla artmasıyla, şantın yönü sağdan sola döner ve zamanla bu hastalarda siyanotik kalp hastalığı (yani Eisenmenger sendromu) gelişebilir. Büyük PDA'lı hastaların hemen hepsi süt çocukluğu döneminde semptomatiktir. Hastalarda gelişme geriliği, beslenmede zorluk ve solunum sıkıntısı belirtilerine ek olarak KY bulguları görülebilir. Hastanın muayenesinde geniş nabız basıncı ve sol 1-2. İnterkostal aralıktan duyulan devamlı üfürüme ek olarak trill mevcuttur. Pulmoner hipertansiyon geliştirse S2 sertleşir ve üfürümün diyastolik kısmının hafiflemesiyle sistolik ejeksiyon üfürümü duyulabilir (92).

Patent ductus arteriosusta kesin tanı EKO ile konulur. EKO anatomik yapılar, şantın durumu ve pulmoner arter basıncı hakkında bilgi verir. Göğüs radyografisi ve EKG de yardımcı olabilir ancak EKO'dan daha az duyarlı ve özgüldür (110). Kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi ise atipik PDA'larda veya PDA kapatılması için yapılabilir (92).

Tedavi için prematürelerde medikal tedavi ile kontrol altına alınan veya asemptomatik PDA'ların kendiliğinden kapanması beklenir ancak 1 yaştan sonra kapanmamış olanlarda PDA kapatılması önerilir. Zamanında doğan hastalarda gelişme geriliği tekrarlan akciğer enfeksiyonu, sol atriyum ve ventrikülde volüm yüklenmesi ve pulmoner hipertansiyon varlığı mevcutsa PDA'nın hemen kapatılması gerekmektedir. Günümüzde çok küçük yenidoğanlar, prematüreler ve kateter ile kapamaya uygun olmayan hastalar dışında olan diğer PDA'lara transkateter ile kapatma önerilmektedir (92).

2.1.4.2.2 Asiyantik Konjenital Kalp Hastalıkları- Obstrüksiyon Yapanlar

Aort Koarktasyonu

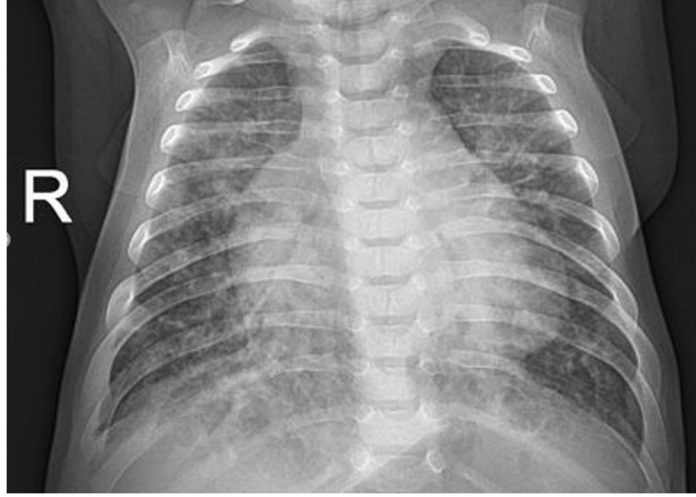
Aort koarktasyonu, sol subklavyen arterin orijininin hemen distalinde ligamentum arteriosum yakınında meydana gelen aort daralmasıdır. Tüm konjenital kalp kusurlarının yüzde 4 ila 6'sını oluşturur ve prevalansı 10.000 canlı doğumda yaklaşık 4'tür (34).

Aort koarktasyonunda fizyopatoloji duktus kapandıktan sonra oluşan darlığın derecesi, kollateral varlığı ve eşlik eden diğer kardiyak anomalilerin varlığına bağlıdır. Yenidoğan döneminde, PDA ve foramen ovale (sağ ve sol atriyum arasındaki) kapanmaya başladığında, daralmış olan aort segmentini geçmek için kardiyak debi giderek artar. Koarktasyonun ciddiyetine ve diğer ilişkili lezyonların varlığına bağlı olarak ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler hafif sistolik hipertansiyondan şiddetli KY'ye kadar değişebilir. Doğumda, aort distalindeki daralmayla meydana gelen sol ventrikül ve proksimal aortta artan sistolik basınç, sol ventrikül ard yükünün daha da artmasına neden olur. Şiddetli obstrüksiyon durumunda, sistolik basınç gradyanı istirahatte 50 ila 60 mmHg'ye ulaşabilir. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun üstesinden gelmek için sol ventrikül hipertrofisi ve stenotik lezyonu çevreleyen interkostal, internal mammarian ve skapular arterleri içeren kollateral kan akımı meydana gelir (111). Ancak ciddi lezyonları olan yenidoğanlarda yaşamın ilk 2 haftasında duktus aracılığıyla dolaşım sağlanır fakat duktus kapandığında kollateral dolaşımın ve miyokardiyal hipertrofinin gelişmemesi sebebiyle hastalarda ani ard yük artışı olur. Bunun sonucunda sol ventrikül fonksiyonu bozulması, atım hacminin düşmesi, sol atriyum basıncının artışı ile pulmoner ödem görülür ve KY ortaya çıkar (112).

Doğumdan sonra koarktasyonun derecesine göre klinik bulgular değişir. Kalıcı patent duktus arteriyozus (PDA) varsa veya koarktasyon şiddetli değilse yenidoğan döneminde hasta asemptomatik olabilir. Hastalarda eşlik eden PDA, aort stenozu veya

VSD gibi diğer kardiyak anomalilere bağlı üfürüm duyulabilir. İn en torasik aortada sağdan sola şanlı büyük bir PDA'sı bulunan şiddetli koarktasyonu mevcut yenidoğanlarda siyanoz görülebilir. Hastalarda, PDA kapandığında meydana gelen KY'ye bağlı solukluk, huzursuzluk, terleme ve dispne görülebilir, femoral nabız yoktur ve sıklıkla hepatomegali görülür. Hastalarda darlık distelindeki organların kanlanmasıyla bozulmasıyla barsak iskemisi, oligüri metabolik asidoz görülebilir. Yenidoğan dönemini atlatan daha büyük bebeklerde ve çocuklarda, kollateral dolaşımın gelişmesiyle klinik bulgular belirsiz olduğundan tanı genellikle gecikir. Dikkatli anamnez alınmasıyla bazı hastalar göğüs ağrısı, ekstremitelerde soğukluk ve fiziksel eforla klodikasyon olduğu görülür. Üst ve alt ekstremitelerde kan basıncı farkı femoral nabızların yokluğu veya zayıf alınması tipik bulgularıdır. Daha önce tanı almamış erişkinlerde ise klasik belirti hipertansiyondur. Çoğu hasta, baş ağrısı, burun kanaması, KY veya aort diseksiyonuna yol açabilen şiddetli hipertansiyon olmadığı sürece asemptomatiktir. Ek olarak, özellikle fiziksel eforla alt ekstremitelerde dolaşımının azalması nedeniyle hastalarda topallama görülebilir (113).

Şiddetli koarktasyonu olan hastalarda TELE ile kalp büyümesi ve pulmoner venöz konjesyon görülebilir. Daha büyük hastalarda kollateral dolaşımına bağlı kostalarda çentiklenme görülür. EKG, küçük çocuklarda genellikle normaldir, ancak daha büyük hastalarda sol ventrikül hipertrofisi bulguları olabilir. Kesin tanı koarktasyon segmentini EKO ile görüntülenmesi ile konulur. BT ve MRG, EKO ile bulgular şüpheli olduğunda koarktasyonun değerlendirilmesi için değerli invaziv olmayan görüntüleme yöntemleridir. Kompleks kardiyak anomalileri tespit etmek kollateral dolaşımı değerlendirmek için kardiyak kateterizasyon yapılabilir fakat izole koarktasyon vakalarında önerilmez (114).



Şekil 2. Pulmoner Konjesyon TELE görüntüsü

Şiddetli aort koarktasyonu olan yenidoğanlarda, duktusun kapanması sıklıkla hipoperfüzyon, asidoz ve hızlı bozulma ile sonuçlanır. Bu hastalara, duktusun yeniden açılması ve yeterli alt ekstremité kan akışının yeniden sağlanması için PGE1 infüzyonu verilmelidir. Tanı doğrulandıktan ve hasta stabilize edildikten sonra cerrahi onarım yapılmalıdır. Sol ventrikül fonksiyonları iyi olmayan ve cerrahi operasyon için yüksek risk taşıyan hastalara palyasyon amacıyla balon anjioplasti yapılabilir (112). KY olan ancak dolaşımı iyi olan daha büyük hastalarda, cerrahi müdahaleden önce kliniği stabilize etmek amacıyla antikonjestif tedavi verilmelidir. Aort lümeninin yarısından fazlası daralmış veya dinlenmiş halde bakılan alt ve üst ekstremité kan basıncı arasındaki farkın 20 mm Hg'den fazla olan önemli koarktasyonu bulunan daha büyük hastalar tanı aldığında hemen tedavi edilmelidir. Tedavide cerrahi onarım, stent yerleştirme veya balon anjiyoplasti yapılması önerilir (114).

Aortun izole koarktasyonu için cerrahi onarımında koarktasyon alanı eksize edilerek primer reanastomoz yapılır. Çoğu zaman, enine aort açılır ve onarımın etkili kesit alanını artırmak için "genişletilmiş uçtan uca" bir anastomoz yapılır. Primer stent yerleştirme işlemi sıklıkla ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda cerrahi müdahalenin riski artırdığı durumlarda yararlıdır. Ergenlerde ve yetişkinlerde, anjiyoplasti sonrası primer stent yerleştirme, doğal koarktasyon ve restenoz için başarılı olmuştur. Daha büyük çocuklarda, aort büyümesine uyum sağlamak için daha sonra ikinci bir stente ihtiyaç olduğu görülmüştür (114).

Cerrahi onarım sonrası hastalarda rebound hipertansiyon görülebilir. Daha nadir olarak şilotoraks, diyafram hasarı, laringeal sinir hasarı görülebilir. Ayrıca postkardektomi sendromu olarak adlandırılan, postop erken dönemde akut hipertansiyon ve beraberinde mezenterik arterit gelişebilir (112).

Pulmoner Stenoz

Pulmoner stenoz (PS), sağ ventrikülden pulmoner arterlere akışın engellenmesi ile karakterize, yaygın görülen doğuştan kalp kusurudur. 1000 canlı doğumda 0,6 ila 0,8 oranında görülür (34).

Anatomik olarak valvüler, subvalvüler, supralvalvüler ve periferik olmak üzere dört alt tipi mevcuttur. Valvüler stenoz, PS'nin en yaygın türüdür ve tipik olarak pulmoner kapağın kalınlaşmış yaprakçıkları ile kaynaşmış komissürler ile karakterizedir. Çoğu hastada kapak, deforme olmuş kubbe şeklinde, kalın ancak esnek bir yapıdadır (115). Displastik pulmoner kapaklar, valvüler PS'nin başka bir şeklidir ve daha az yaygındır ve hastaların yüzde 10 ila 20'sinde görülür. Bu kapakçıklarda belirgin yaprakçık kalınlaşması ve hipoplazik annulus görülür. Kapak kalın ve hareketsizdir (116). Subvalvüler PS nadirdir ve pulmoner kapağın altındaki primer fibromusküler daralmadan kaynaklanır. Supralvalvüler PS, pulmoner kapağın hemen üzerinde bulunan ana pulmoner arterin (PA) ayrı bir daralması olarak tanımlanır. Periferik PS ise, pulmoner arterde tek taraflı, iki taraflı veya pulmoner arter dalları da dahil olmak üzere farklı yerlerde daralma olabilen alt tipidir (112).

Pulmoner stenozun neden olduğu obstrüksiyonu aşarak sağ ventrikülden pulmoner arterlere kan akışını sağlayabilmek için sağ ventrikülden yeterli basınç oluşması gerekir. Obstrüksiyon ne kadar ileri seviyede ise, sağ ventrikül basıncı o kadar yüksek olur ve bu da zamanla sağ ventrikül hipertrofisine neden olur. Şiddetli obstrüksiyon olan hastalarda, sağ ventrikül basıncı sistemik arter sistolik basıncından daha yüksek iken, daha hafif obstrüksiyonda sağ ventrikül basıncı sadece hafif veya orta derecede yükselir. Pulmoner arter basıncı normal veya azalmıştır. VSD veya ASD gibi bir intrakardiyak bağlantı olmadığı sürece, ciddi stenoz vakalarında bile arteriyel oksijen saturasyonu normal olacaktır. ASD veya PFO varlığında sağdan sola şant gerçekleşir ve hastalarda siyanoz görülebilir. Yenidoğanlarda şiddetli PS'nin sebep olduğu azalmış sağ ventrikül

kompliyansı ile beraber PFO yoluyla sağdan sola şantın sonucu olarak görülen siyanoz durumu kritik PS olarak adlandırılır (114).

Hastalarda klinik bulgular darlığın şiddetine ve eşlik eden kardiyak lezyonların olup olmadığına bağlıdır. Hafif veya orta derecede darlığı olan hastalarda genellikle asemptomatiktir. Büyüme ve gelişme çoğunlukla normaldir. Darlık şiddetli ise, hepatomegali, periferik ödem ve egzersiz intoleransı gibi sağ ventrikül yetmezliği belirtileri görülebilir. Kritik pulmoner darlığı olan yenidoğanlarda ise, sağ ventrikül yetmezliği belirtileri daha belirgin olabilir ve foramen ovalette sağdan sola şant nedeniyle siyanoz sıklıkla mevcuttur (114). Hafif PS'li hastalarda S2 çifttir ve birinci kalp sesinden sonra sistolik klik sesi, pulmoner odakta ise sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Orta büyüklükte PS'lilerde darlık arttıkça ejeksiyon klik sesi ve S2'nin pulmoner komponenti duyulamaz hale gelir. Şiddetli PS'de ise S2'nin pulmoner komponenti duyulmaz, pulmoner odakta trill hissedilir ve sistolik üfürüm şiddetlenerek boyna ve sırtta yayılır (112).

Ekokardiyografi pulmoner kapak anatomisi, darlığın lokalizasyonunu ve sağ ventrikül boyut ve fonksiyonunu değerlendirmede en iyi yöntem olması sebebiyle tanı koymada tercih edilir (117). Hastalarda EKG'de sağ ventrikül hipertrofisine ait belirtiler görülebilir, darlık derecesi arttıkça sivri P dalgaları eklenebilir. TELE'de pulmoner arterin poststenotik dilatasyonuna ek olarak darlık arttıkça sağ ventriküler hipertrofiye bağlı kardiyomegali görülebilir (112). Kardiyak kateterizasyon tanıdan ziyade balon valvüloplasti için yapılır. Kateterizasyon, pulmoner kapak boyunca basınç farkını gösterir. Stenozun şiddeti, sağ ventrikül sistolik basıncının sistemik sistolik basınca oranına veya sağ ventrikül-pulmoner arter basınç farkına göre derecelendirilir: hafif vakalarda 10-30 mm Hg, orta vakalarda 30-60 mm Hg ve >60 mm Hg veya ciddi vakalarda sağ ventrikül basıncı sistemik basınçtan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (114).

Pulmoner stenozu olan hastalarda kapağa müdahale etme kararı PS'nin ciddiyetine dayanırken prosedür seçimi anatomik alt tipine göre belirlenir. Semptomatik olan bütün hastalarda sağ ventrikül-pulmoner arter arasındaki basınç farkı 30 mm Hg üzerinde olduğu; asemptomatiklerde ise 40 mm Hg üzerinde olduğu durumlarda onarım gerekmektedir. Onarım yöntemi olarak müdahale gerektiren tipik valvüler PS'li hastaların çoğu için, cerrahi valvulotomi yerine transkateter BPV tercih edilir (118). Displastik pulmoner kapağı olan hastalarda BPV seçilmiş vakalarda başarılı olabilir; bununla birlikte, hipoplastik

anulus veya ana pulmoner arteri olan hastalarda ve BPV'de başarısız olan hastalarda genellikle cerrahi valvulotomi gerekir (119). Şiddetli subvalvüler veya supralvalvüler PS'si olan hastalarda BPV etkili olmadığı için genellikle cerrahi düzeltme gerekir. Periferik PS varlığında ise hastanın yaşına ve darlığın yerleşim yerine göre BPV veya cerrahi onarım gerekebilir. Kritik PS olan yenidoğanlarda önce medikal tedavi gerekir. Duktus arteriozusun açıklığını korumak için PGE1 infüzyonunun hemen başlanması önerilir. Hasta stabilize olduktan hemen sonra cerrahi müdahale yapılmalıdır. BPV, cerrahi düzeltme kadar etkili olduğu ve daha az invaziv olduğu için tercih edilen prosedürdür (120). Ancak sağ ventrikül kompliyansı azalmış hastalarda bazen cerrahi yolla aortopulmoner şant veya transkateter ile duktusa stent implantasyonu gerekebilir (112).

Aort Stenoza

Aort stenoza, kapak açıklığının daralması nedeniyle aort kapak seviyesinde aort kapağı boyunca sol ventrikül sistolik çıkışının tıkanmasıdır. Konjenital aort darlığı, çocuklukta tanınan kardiyak malformasyonların yaklaşık %5'ini oluşturur ve 1000 canlı doğumda görülme oranı 0.5'tir (34)

Aort stenoza anatomik yerleşimine göre valvüler, subvalvüler ve supralvalvüler olmak üzere üç gruba ayrılır. En yaygın şekli olan valvüler aort stenozunda yaprakçıklar kalınlaşır ve komissürler değişen derecelerde kaynaşır. Kapak çoğunlukla biküspittir. Aort kapağının altında ayrı bir fibromüsküler darlık ile karakterize subvalvüler stenozda da sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu görülür. Bu lezyon sıklıkla mitral darlığı ve aort koarktasyonu ile beraber görülen Shone sendromu ile ilişkilidir. En az görülen tipi olan supralvalvüler aort stenoza sporadik, ailesel veya sıklıkla Williams sendromu ile birlikte görülür. Supralvalvüler aort stenoza olan hastalarda koroner arter ostiumlarında daralma meydana gelebilir ve sıklıkla asendan aorta yerleşimlidir. Hastalarda pulmoner arter ve dallarında darlık da görülebilir (114).

Hastalarda sol ventrikül çıkış yolunun tıkanık olmasına bağlı sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Zamanla kompliyansın da azalmasıyla sol ventrikül fonksiyonları bozulur, diyastol sonu basıncı artar ve sol ventrikül dilate hale gelir. Şiddetli darlıklarda endokardiyal fibroelastozis ve kardiyak debide azalma gelişir. İskemi nedeniyle egzersiz sırasında anjina, senkop ve ani ölüm görülebilir (112).

Aort darlığı olan hastalarda klinik bulgular obstrüksiyonun şiddetine bağlıdır. Yenidoğan döneminde görülen kritik aort stenozu olan hastalar huzursuzluk, beslenememe, kilo alamama gibi semptomlarla başvurur. Hastalarda sol KY gelişmiştir, kardiyomegali ve pulmoner ödem mevcuttur, tüm ekstremitelerde nabızlar zayıf, hastaların cildi soluk ve idrar çıkışı azalmış görülebilir. Hafif aort darlığı olan çocukların çoğu asemptomatiktir ve büyüme ve gelişmeleri normaldir. Genellikle rutin muayene sırasında duyulan üfürüm ile farkedilir. Hafif stenozda periferik nabızlar ve kalp boyutu normaldir. Darlığın artmasıyla, periferik nabızlar azalır ve kalp büyüyebilir. Nadiren, daha önce tanı almamış sol ventrikül çıkışında ciddi obstrüksiyon olan hastalarda yorgunluk, anjina, baş dönmesi veya senkop gelişebilir.

Hafif ila orta dereceli valvüler aort darlığında genellikle apeks ve sol sternal kenarda erken sistolik ejeksiyon klik sesi duyulur. Şiddetli aort darlığında ve subaortik stenozda klik sesi duyulmaz. Şiddetli aort darlığında sol ventrikül kompliyansının azalması ile 4. Kalp sesi duyulabilir. Hastalarda darlık şiddeti arttıkça sistolik ejeksiyon üfürümünün şiddeti artar. Tipik üfürüm en fazla sağ üst sternal kenarda duyulur ve boyuna ve sol midsternal kenara yayılır (114).

Aort stenozu tanısı hemen her zaman fizik muayene ve EKO ile konulur. EKO ile obstrüksiyonun ciddiyeti belirlenir ve sol ventrikül fonksiyonunu, kapak morfolojisini ve aort yetersizliğinin derecesini değerlendirmek için kullanılır (121). TELE ve EKG bulguları nonspesifiktir. Tanı belirsiz kalırsa, noninvaziv olarak değerlendirilemeyen komponentler varsa veya balon aort valvüloplasti (BAV) yapılması planlanıyorsa kardiyak kateterizasyon yapılır.

Kritik aort stenozu olan yenidoğan dönemindeki hastalarda öncelikle medikal tedavi ile hasta stabilize edilir. Hastalara duktus açıklığını korumak amacıyla PGE1 infüzyonu, KY'yi kontrol altına alma amacıyla diüretikler veya inotropik ajanlar verilebilir. Hasta stabilize olduktan sonra cerrahi olarak valvotomi işlemi veya kateter ile balon valvüloplasti hemen yapılmalıdır. Daha büyük çocuklarda hasta semptomatik ise darlık hemen düzeltilmelidir. Hasta asemptomatik ise darlık gradyentine göre karar verilir. Darlık gradyenti 60'ın üzerinde olan hastalara girişimsel işlem yapılmalıdır. Daha düşük olan hastalar ise izleme alınır. Valvüler darlıklara öncelikli olarak transkateter ile girişim

önerilir. Subvalvüler veya supravalvüler darlıklara kateter yerine cerrahi girişim önerilir (112).

Cerrahi veya kateter tedavisi uygulanan hastalarda zamanla aort yetmezliği veya restenozlu kalsifikasyon gelişebilir. Bu hastalarda yeniden ameliyat ve sıklıkla aort kapak replasmanı gerekir. Aort kapak replasmanı gerektiğinde, prosedür seçimi genellikle hastanın yaşına bağlıdır. Homograft kapaklar küçük çocuklarda daha hızlı kireçlenme eğiliminde olmasına rağmen kronik antikoagülan tedavisi gerektirmezler. Mekanik protez kapaklar çok daha uzun ömürlüdür ancak antikoagülasyon gerektirir. Küçük çocuklarda antikoagülan tedavi uygulanması zordur. Doğurganlık çağındaki adolesan kız çocuklarında ise varfarinin teratojenik etkileri olması sebebiyle homograft kapak kullanımını gerekebilir. Bu seçeneklerin hiçbiri kapak değişimi gerektiren daha küçük bir çocuk için optimal değildir bu sebeple alternatif bir operasyon aortopulmoner translokasyondur (Ross prosedürü); hastanın kendi pulmoner kapağı çıkarılarak anormal aort kapağının yerine yerleştirilir. Daha sonra pulmoner kapak yerine de bir homograft yerleştirilir. Bu prosedürün potansiyel avantajı, “neoaortik” kapağın büyümesi olasılığı mevcuttur ve daha düşük basınçlı pulmoner dolaşımda homograft kapağın ömrü daha uzun olur (114).

2.1.4.2.3 Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları- Kapak Yetmezliği Yapanlar

Mitral Yetmezlik

Mitral yetersizlik (MY), ventriküler kasılma sırasında kanın sol ventrikülden sol atriya geri akışıdır; yapısal veya fonksiyonel mitral kapak anormalliklerinden kaynaklanır ve sol atriyal basınç artışına, sol ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonuna ve sol ventrikül yetmezliğine neden olabilir. Konjenital MY izole bir lezyon olarak nadirdir. AVSD ile en sık görülmesine rağmen dilate kardiyomiyopati, aort koarktasyonu, VSD, büyük damarların düzeltilmiş transpozisyonu ve marfan sendromu ile birlikte MY görülebilir. Ayrıca izole ciddi MY’si olan hastada ek konjenital kardiyak anomalisi yoksa endokardit veya romatizmal ateş açısından değerlendirilmelidir (122).

Mitral yetmezlikte, sol ventrikül sistolünde aortaya kan geçişi olurken mitral kapaktan da sol atriya geçiş olur. Diyastol sırasında sistolde geçen kan tekrardan sol ventriküle gelerek sol ventrikül hacim yükünü artırır. Sol atriya kaçışı olan kanın miktarı, yetmezliğin derecesine, sol ventrikül sistolik basıncına ve sol atriya ve sol ventrikül arasındaki basınç farkına bağlıdır (123).

Hafif MY olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Tek belirtileri muayene sırasında farkedilen apikal holosistolik üfürümdür. Şiddetli yetmezliği olan hastalar, büyüme gelişmede gerilik, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, eforla yorgunluk ve pulmoner ödem veya KY bulguları ile başvurabilir. Belirtiler her yaşta ortaya çıkabilir (122).

Tanı fizik muayene bulguları ile konulsa da EKO ile kapağın yapısı, yetmezlik derecesi, sol ventrikül fonksiyonları ve eşlik eden anomaliler saptanır. EKG’de sol atriyal genişlemeye bağlı çift çentikli P dalgası ve sol ventrikül hipertrofi bulguları görülebilir.

Tedavi öncelikle medikaldır. Hasta asemptomatikse genellikle takibe alınır ve herhangi bir tedavi verilmez. Hastalarda sol ventrikül fonksiyonları azalmaya başladığında ardyük azaltıcı tedaviler uygulanabilir. Dispne, egzersiz intoleransı gelişen hastalarda bazen ek digoksin veya diüretik tedaviye eklenebilir. Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda cerrahi olarak kapağın düzeltilmesi veya kapak değişimi düşünülebilir (123).

Triküspit Kapak Yetmezliği

Triküspit yetmezliği (TY), kapağı oluşturan papiller kaslar, korda tendinealar ön ve arka yaprakçıklar ve annulus ile ilgili yapısal ve fonksiyonel bozuklukları içerir. İzole triküspit yetersizliği en sık triküspit kapağın Ebstein anomalisi ile ilişkilidir. Ayrıca düzeltilmiş TGA ve atrioventriküler septal defekt ile beraber görülebilir.

Triküspit yetmezliğinde, sağ ventrikül sistolünde triküspit kapaktan sağ atriya bir miktar kan geri kaçıışı olur. Diyastol sırasında sistolde geçen kan tekrardan sağ ventriküle gelerek sağ ventrikülün hacim yükünü artırır. Sağ atriya kaçışı olan kanın miktarı, yetmezliğin derecesine bağlıdır. Zamanla sağ ventrikül disfonksiyonu gelişebilir (123).

Hafif ve orta yetmezlikte genellikle klinik bulgu yoktur. Ağır yetmezlikte eforla nefes darlığı görülür. Fizik muayenede dinlemekle sternum sol alt hizasında sistolik üfürüm duyulur, ağır yetmezlik olanlarda diyastol doluş sesi ve S3 duyulabilir. Ebstein anomalisi eşlik eden hastalarda klinik çok daha ağırdır.

Tanısı EKO ile konulur. Tedavide ise pulmoner hipertansiyon gelişmeyen hastalarda cerrahi tedavi yapılmaz. KY gelişen, sağ ventrikül fonksiyonları bozulan ve

pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ise triküspit kapak replasmanı veya anuloplasti yapılabilir (123).

Aort Yetmezliği

Aort yetmezliği (AY), aort kapağının yetersiz kapanması nedeniyle aorttan sol ventriküle anormal retrograd kan akışına neden olur. AY izole olarak nadir görülür. Normalde üç yapraklı olması gereken kapak yapısının tek(monkuspit), çift (biskuspit), veya dört yapraklı (tetraküspit) olması yapısal anomaliler arasında sayılabilir. Ayrıca VSD, trunkus arteriosus, TOF, marfan sendromu, turner sendromu gibi anomalilere eşlik edebilir (124).

Aort yetmezliğinde, diyastolde kapanması gereken aort kapağından, bir miktar kan sol ventriküle doğru geri kaçar. Yetmezliğin derecesi fizyopatolojiyi değiştirir. Hafif yetmezliklerde diyastol sonu volüm çok çok etkilenmezken orta ağır yetmezliklerde sol ventrikül diyastol sonu hacim artmıştır. Bunun sonucunda sol ventrikül genişlemesiyle sol ventrikül sistolünde aorta geçen kan akımı artarak aortta pulsasyon ve genişlemeye neden olabilir. Sistolik basınç artmasına karşılık diyastol sonunda kaçış olması sebebiyle diyastol basıncı düşer ve nabız basıncı artar. Çok şiddetli yetmezliklerde ise geriye doğru akım artmasıyla pulmoner ödem ve pulmoner venöz konjesyon ortaya çıkabilir (125).

Hafif AY'si olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Ağır yetmezliklerde ise efor dispnesi, agzersiz intoleransı ve KY bulguları görülebilir. Hastalarda dinlemekle sol üçüncü interkostal alanda ve apekte erken diyastolik üfürüm duyulur. Ayrıca diyastolde sol ventriküle geri kaçan kanın mitral kapağa çarpmasıyla Austin Flint üfürümü olarak adlandırılan middiyastolik üfürüm duyulur.

Tanı klinik bulgular ve fizik muayenede duyulan üfürüm ile konulsa da EKO ile doğrulanır. EKG ve TELE bulguları nonspesifiktir.

Hafif yetmezlikte tedaviye gerek yoktur. Orta ve ağır yetmezliklerde sol ventrikül fonksiyonunu korumak amacıyla duruma göre ard yük azaltıcı tedaviler verilebilir. Tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara aort kapak replasmanı yapılabilir (123).

Pulmoner Kapak Yetmezliği

Pulmoner yetmezlik (PY), pulmoner hipertansiyona sekonder gelişebileceği gibi sıklıkla diğer kardiyovasküler hastalıklara eşlik eder. Pulmoner kapağın izole konjenital yetmezliği ise nadirdir. Pulmoner valvotomi veya TOF'un tam düzeltme ameliyatları gibi sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) obstrüksiyonu olan hastalarda cerrahiden sonra kapak yetersizliği beklenen bir sonuçtur (122).

Pulmoner yetmezlikte, diyastolde pulmoner kapak kapanması gerekirken sağ ventriküle doğru bir miktar kan geriye kaçar. Hafif yetmezlikte geriye kaılan kan miktarı az olması sebebiyle çok belirgin hemodinamik değişiklikler görülmez fakat daha şiddetli olan yetmezlikte sağ ventrikül hacmi artarak fonksiyonu bozulur (123).

Hafif yetmezlik olan hastalar genellikle asemptomatiktir (126). Daha şiddetli olanlarda sağ KY bulguları görülebilir. Fizik muayenede dinlemekle sol üst sternal kenarda diyastolik üfürüm duyulur. TELE'de yetmezlik şiddetli ise sağ ventrikül genişlemesine bağlı kardiyomegali görülebilir. EKG sıklıkla normaldir. EKO ile pulmoner kapak yapısı, sağ ventrikül fonksiyonları ve pulmoner arter yapısı gösterilir. Doppler ekokardiyografi ile de diyastol sırasında pulmoner arterden sağ ventriküle geriye doğru akışı gösterilir.

İzole pulmoner kapak yetmezliği genellikle iyi tolere edilir ve cerrahi tedavi gerektirmez. Pulmoner yetmezlik şiddetli olduğuunda, özellikle önemli TY gelişmeye başlamışsa, sağ ventrikül fonksiyonunu korumak için bir homogreft kapak veya transkateter stent kapak ile değişim yapılabilir (122).

2.2. KALP YETMEZLİĞİ

2.2.1. Kalp Yetmezliği Tanımı

Çocuklarda kalp yetmezliği, tek başına veya kombinasyon halinde ventriküler disfonksiyon, hacim veya basınç yüklenmesinden kaynaklanan klinik ve patofizyolojik bir sendromdur (127). "Akut KY" terimi genellikle, kalpte dakikalar veya saatler içinde meydana gelen ve bunu dolaşım bozukluğu, taşikardi ve hipotansiyonun takip ettiği yapısal veya işlevsel bir değişikliği tanımlar (128). Genellikle KY hastalarında, yetersiz tedavi veya tıbbi tedaviye uyum eksikliği nedeniyle hastalık ilerler ve klinik dekompanseasyon ile kendini gösterir, bu durum "kronik KY zemininde akut KY" olarak tanımlanır. Çocuklarda "kronik KY" ise ödem, solunum sıkıntısı, büyüme yetersizliği, egzersiz intoleransı gibi karakteristik bulgularla sonuçlanan kardiyovasküler

ve kardiyovasküler olmayan anormalliklerin neden olduğu ilerleyici bir klinik ve patofizyolojik sendromdur (129).

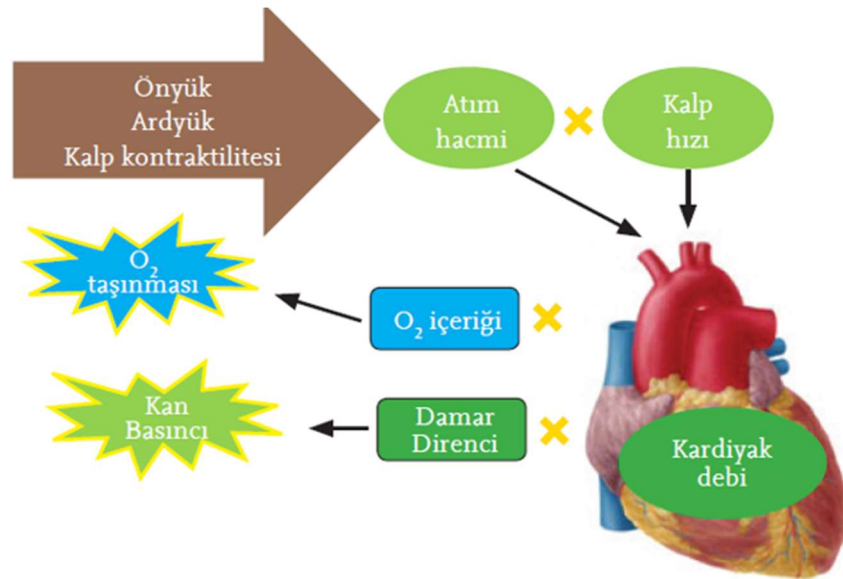
2.2.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda bildirilen KY insidansı 100.000'de 0.97 ila 7.4'tür. KY'li çocukların en büyük kısmını KKH ile doğan hastalar oluşturmaktadır ve yaşa bağlı olarak, pediatrik KY hastalarının %25-75'inde altta yatan KKH vardır (130). Pediatrik KY'nin diğer ana nedeni, tahmini yıllık insidansı 100.000 çocukta 1 olan kardiyomiyopatidir (131).

2.2.3. Etiyoloji

Kalp yetmezliğinde yaşa göre etiyoloji farklıdır. Fetal hayatta KY nedenleri şiddetli anemi (hemoliz, fetal-maternal transfüzyon, parvovirus B19 kaynaklı anemi), aritmiler, Ebstein anomalisi veya diğer ciddi sağ taraflı konjenital kalp anomalileridir. Hayatın ilk gününde ortaya çıkan KY bulgularına KKH, asfiktik doğum, hipokalsemi, hipoglissemi, ritm bozuklukları neden olur. Hayatın ilk haftasında oluşan KY'den, duktus bağımlı kalp hastalıkları (aort koarktasyonu, kritik aort stenozu, HSKS, kritik PS gibi), böbrek hastalıkları ve endokrin nedenler; prematürelde ise duktus açıklığı sorumludur. Yaşamın ilk 2 ayı içinde, sol-sağ şanlı kalp hastalıkları, obstruktif tip yapısal kalp hastalıkları, solunum yolu ve böbrek hastalıklarında endokrin bozuklukları KY sebebidir. Daha ileri yaşlarda ise akut romatizmal ateş, kardiyomiyopatiler, kawasaki hastalığı ve yapısal kalp anomalileri sayılabilir (132).

2.2.3. Patofizyoloji



Şekil 3. Hemodinamik Denge İçinde Yer Alan Kardiyovasküler Sistemin Organizasyonu (133)

Kalp yetmezliğinde kalp debisinin düşük olması sebebiyle baroreseptörler daha az uyarılır, bu da kalp hızını, kalp kasılmasını ve vazokonstriksiyonu artıran sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu mekanizmalar, miyokard yetersiz kalmaya başladığında kompensatuar yanıt olarak geçici olarak kalbe destek olur (134). Sempatik sinir sisteminin uzun süreli aktivasyonu, sürekli vazokonstriksiyon ve renin salınımı nedeniyle art yükü artırır. Renin salınımı, renal afferent arteriyollerin vazokonstriksiyonuna ve ayrıca anjiyotensin II üretimiyle aldosteron salınımına neden olarak sodyum geri emilimini gerçekleştirir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu engellenmediği zaman, vazokonstriksiyon kardiyomiyosit hipertrofisi ve apoptoza yol açar (135). Ek olarak, RAAS'ın kalp dokusu üzerinde önemli bir profibrotik etkisi vardır ve endotelial disfonksiyonu teşvik eder.

Hücresele düzeyde, sempatik stimülasyonun neden olduğu sürekli uyarılma miyokardda kasılma sonucu sarkoplazmik retikulumdan sürekli kalsiyum salınmasına ve hücre içi kalsiyumun tükenmesine neden olur, böylelikle ilerleyen dönemde miyokard yapısı kasılamaz hale gelir (136). Uzun vadede patolojik miyokard yapısı zamanla yeniden şekillenmeye ve miyokardiyal disfonksiyonun daha hızlı ilerlemesine yol açar. Öte yandan, natriüretik peptitler (NP'ler), bradikinin ve adrenomedulin gibi sempatik sinir sistemi ve RAAS'ın tüm zararlı etkilerini azaltmaya yardımcı olan peptitler mevcuttur. Natriüretik peptitler, vazodilatasyon, natriürez ve diüreze yol açar. Atriyal natriüretik peptit ve B tipi natriüretik peptit (BNP) ayrıca renin salgılanmasını ve aldosteron üretimini inhibe eder ve kardiyak ve vasküler yeniden şekillenmeyi, apoptozu, ventriküler hipertrofiyi ve fibrozu azaltır (137). Doğal olarak, bu kompensatuar mekanizmalar, KY gelişimini önlemek veya durdurmak için yeterli değildir çünkü natriüretik peptitler bir enzim olan neprilisin tarafından kolayca yok edilir. Kronik KY'de neprilisin seviyeleri yükselir ve bu nedenle bu nöropeptidlerin klirensi hızlanır (138).

2.2.4. Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Kalp yetmezliği semptomları, hastanın yaşına göre aşağıdaki gibi değişir: Süt çocuğu döneminde en yaygın semptomlar, beslenme sırasında takipne ve terleme, kolay yorulma, huzursuzluk, beslenmede azalma ve kilo alımında azalmadır. Okul çağındaki çocukların semptomları arasında gastrointestinal semptomlar, zayıf kilo alımı, kolay yorulma, ortopne, hepatomegali ve tekrarlayan veya kronik alt solunum yolu enfeksiyonları sayılabilir. Adölesan yaş grubunda ise egzersiz intoleransı, iştahsızlık, karın

ağrısı, hırıltılı solunum, nefes darlığı, ödem, çarpıntı, göğüs ağrısı veya senkop görülebilir (139).

Fizik muayene bulguları kalp debisine, aşırı hacim yüklenmesinin derecesine ve pulmoner konjesyona ve/veya sistemik venöz konjesyona bağlı olarak değişir. Miyokardiyal kontraktilesi baskılanmış hastalarda azalmış kalp debisine bir yanıt olarak taşikardi görülebilir. Ayrıca azalmış kardiyak debiyeye bağlı perfüzyonda azalmanın sonucu olarak, soğuk ekstremiteler, azalmış periferik nabız ve düşük sistemik kan basıncı görülebilir. Kalp debisi azalmış veya aşırı volüm yüklenmesi olan hastalarda üçüncü bir kalp sesi (S3) duyulabilir. Hastalarda pulmoner konjesyona bağlı ral duyulabilir, çekilme, takipnet zorlu solunum bulguları görülebilir. Ayrıca sistemik venöz konjesyona bağlı olarak da hepatomegali, ödem, asit ve şiddetli sağ KY olanlarda splenomegali, juguler venöz dolgunluk görülebilir (139).

2.2.5. Tanı

Pediyatrik KY'ye tanısall yaklaşımın ilk adımı öykü ve fizik muayenedir. Laboratuvar incelemeleri şunları içermelidir: anemiye değerlendirmek ve enfeksiyonları ekarte etmek için tam kan sayımı; hiponatremi, hiperkalemi, hipoksemi ve asidozu değerlendirmek için arteriyel kan gazı ve elektrolitler; böbrek/karaciğer fonksiyonu ve son organ fonksiyonunu değerlendirmek için laktat, natriüretik peptitler (NT-pro-BNP/BNP); kardiyak fonksiyonu ve sol ventrikül dolum basıncını değerlendirmek için, troponin; herhangi bir inflamatuvar veya iskemik kardiyomiyopatide dışlamak için, kardiyak boyutu ve pulmoner ödemi değerlendirmek için göğüs radyografisi; aritmi/iskemi/sol dal bloğunu dışlamak için EKG önerilir.

Kardiyomiyopatinin belirli formlarını değerlendirmek ve KKH'yi değerlendirmek için EKO, kalpteki herhangi bir yapısal veya işlevsel değişikliği belirlemek için kardiyak MR ve özellikle karmaşık KKH'de hemodinamik parametreleri ve kardiyak debiyi değerlendirmek için kardiyak kateterizasyon yapılması tanıda faydalıdır (140).

2.2.6. Tedavi

Kalp yetmezliği olan çocuklar için terapötik hedefler, semptomları hafifletmek, morbiditeyi azaltmak, KY'nin ilerlemesini yavaşlatmak ve hastanın sağkalımını ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tüm hastalara uygulanabilecek genel önlemler, kalp yetersizliği semptomlarına neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek geri dönüşümlü durumların

düzeltilmesini (örneğin, anemi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, obezite, yetersiz beslenme, solunum bozuklukları), yeterli beslenmenin sağlanmasını ve sağlıklı beslenmenin teşvik edilmesini içerir. Hacim yüklenmesine (örn., septal defektler, patent duktus arteriozus) veya aşırı basınç yüklenmesine (örn., pulmonik stenoz, aort darlığı, diğer sağ veya sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu) neden olan KKH nedeniyle KY semptomları olan ve ventriküler fonksiyonu korunmuş hastalar için, tedavide asıl basamak, altta yatan anomalileri cerrahi veya kateterizasyon ile düzeltmedir. Hastalar cerrahi veya kateterizasyon ile müdahale yapılmadan semptomların giderilmesi için tıbbi tedaviye ihtiyaç duyulabilir.

Kronik KY için medikal tedavi, ACE inhibitörleri, beta-blokerler, diüretikler, aldosteron antagonistleri ve digoksinin bazı kombinasyonlarını içerir (127). Diüretikler ventriküler disfonksiyona sekonder gelişen sıvı tutulumunu tedavi etmek için kullanılır. ACE inhibitörleri, renin-anjiyotensin aldosteron sistemini antagonize ederek ard yükü azaltır, β -blokerler kronik sempatik miyokardiyal aktivasyonun zararlı etkilerini antagonize eder ve sol ventrikülün yeniden şekillenmesini tersine çevirebilir ve ek olarak beta blokerlerden karvedilolün vazodilatör etkisi vardır. ACE inhibitörleri ve β -blokerler hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir ve sağkalımı uzatabilmesine rağmen, tolerasyon ve titrasyonu zordur. Palyatif ortamda semptomatik rahatlama için inotropik tedavi düşünülebilir, ancak KY olan çocuklarda kronik tedavi için inotropiklerin transplantasyona köprü dışında kullanılması önerilmez (127). Diüretikler ve ACE inhibitörleri ile tedaviye rağmen kalıcı semptomlar gösterenlerin tedavisinde digoksin yaygın olarak kullanılmaktadır. Digoksin, pozitif inotropik etkisi (Na^+/K^+ ATPaz inhibisyonu ve hücre içi Ca^{2+} 'daki artışın aracılık ettiği), atriyal iletimi yavaşlatan negatif kronotropik etkisi ve KY'de sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun aracılık ettiği semptom ve bulguları ortadan kaldıran vagotonik özellikleri nedeniyle tedavide kullanılır (141). Çocuklarda akut KY tedavisinde ise mevcut yönetim, intravenöz inotropikler/vazopresörlerle hastanın stabilizasyonunu, gerekirse solunum ihtiyacına göre mekanik ventilasyonu, ve kliniğe göre aritmi tedavisini içerir (140).

2.3 KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI YÖNETİMİNDE SIK KULLANILAN İLAÇLAR: ETKİ MEKANİZMALARI VE YAN ETKİLERİ

2.3.1 Prostaglandin E-1

Eikozanoidler, araşidonik asitten oluşan endojen yağ asidi derivelerindendir. Prostaglandinler de eikozanoidlerin alt gruplarından biridir. Çoğu eikozanoidlerin etkisi adenil siklaza eşil eden G proteinleri veya fosfatidilinozitol döngüsünün (IP3 ve DAG ikincil mesajcılar) eşlik ettiği hücre yüzeyindeki reseptörlerin aktivasyonu ile gerçekleşir. Etkilerinin çoğu düz kas, trombositler, SSS ve diğer dokularda oluşur. Prostaglandin türevlerinden de PGE1, damar düz kasını doğrudan gevşeterek arteriyolları vazodilate eder. Diğer farmakolojik etkiler arasında kalp debisinde artma, hem sistemik hem de pulmoner damarların genişlemesi, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, bronşiyal kasın gevşemesi, renal kan akışında artış ve mide boşalma süresinin gecikmesi yer alır. Ayrıca fetal gelişim sırasında PDA'yı sağlayan doğal vazodilatördür. Bu nedenle özellikle duktal bağımlı konjenital kalp defekti olan veya klinik şüphesi olan bebeklerde, kesin tanı veya tedavi belirlenene kadar cerrahi öncesinde patent duktus arteriozusun korunmasında temel tedavi olarak kabul edilir (68).

Prostaglandin E1 başlangıç dozu klinik duruma bağlıdır; duktusun büyük olduğu biliniyorsa, başlangıçta düşük dozda (0.01 mcg/kg/dakika) PGE1 tedavisine başlanabilir. Duktusun durumu bilinmiyorsa, başlangıç dozu 0.05 mcg/kg/dk'dır. Klinik duruma göre gerektiğinde dakikada maksimum doz 0.1 mcg/kg/dk'ya yükseltilebilir (142, 143).

Uzun süreli infüzyona bağlı bildirilen yan etkiler arasında apne, elektrolit dengesizliği, metabolik alkaloz, hipotansiyon ve taşikardi, hiperostoz, gastrik çıkış obstrüksiyonu ve nekrotizan enterokolit yer alır (144). Yüksek PGE1 dozları ile yan etki görülme ihtimali artar (145, 146).

2.3.2. Diüretikler

Diüretikler nefronun farklı bölgelerinde sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak, böylece idrarla sodyum ve su atılmasını artırarak etki ederler. Diüretikler genellikle sodyum geri emilimini bozdukları bölge ile ayırt edilen dört ana sınıfa ayrılır: Loop diüretikleri (furosemid), henle kulpunun kalın çıkan koluna; tiyazidler distal tübüle, potasyum tutucu diüretikler (spironolakton) ise kortikal toplayıcı tübüle, asetazolamid ve mannitol ise kısmen proksimal tübüle etki eder (147).

2.3.2.1. Furosemid

Loop diüretiklerinden sulfonamid türevi olandır. Henle kulbunun çıkan kalın kolunda lümen membranındaki Na-K-2Cl taşıyıcısını inhibe ederek, sodyum potasyum ve klor emilimini engeller (148). Sodyum, klorür, potasyum ve hidrojen iyonlarının artan idrar atılımından zorlu bir diürez oluşur. Ek olarak, furosemid kalsiyum, magnezyum, bikarbonat, amonyum ve fosfat atılımını artırır. Furosemidin neden olduğu diürez, artan aldosteron üretimine yol açarak artan sodyum rezorpsiyonuna ve potasyum ve hidrojen atılımına neden olabilir. Bu elektrolitlerin aşırı kaybı metabolik alkalozu yol açabilir. Furosemidin etkinliği, hastanın asit-baz durumundan bağımsızdır. Furosemid uygulamasını takiben renal vazodilatasyon meydana gelir; renal vasküler direnç azalır ve renal kan akımı artar. Azalmış periferik vasküler direnç ve artan periferik venöz kapasitans da meydana gelir ve bunu takiben sol ventrikül dolum basıncındaki düşüş, konjestif KY olan hastalarda ilacın faydalı etkisine katkıda bulunabilir. Başlangıçta, diüretikler hipovolemiye (azalmış plazma ve hücre dışı sıvı), glomerüler filtrasyon hızında geçici bir artışa ve düşük kalp debisine neden olarak kan basıncını düşürür (147, 149).

Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, akut pulmoner ödem gibi durumlarda sıvı yükünü azaltmak için kullanılırlar. Bunun dışında hiperkalsemi tedavisinde de kullanımı mevcuttur (150).

Furosemid kullanımına bağlı üç ana yan etki türü vardır: diürez ve natriürez, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ototoksisite ile ilgili olarak ayrılırlar. Diürez ile ilgili hipokalemi, metabolik alkaloz, hipovolemi, hipotansiyon, hiperürisemi, hiponatremi gibi yan etkiler görülür. Sülfonamid yapısında ilaç olması sebebiyle bu gruba bağlı alerjisi olan hastalarda döküntü veya nadiren tübülointersistiyel nefrit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (150). Ayrıca ototoksisite yan etkisi, geçici (genellikle 30 dakika ila 24 saat arası) veya kalıcı sağırlığa yol açabilir. Ototoksisite esas olarak yüksek doz intravenöz tedavide veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya aminoglikozitler gibi diğer ototoksik ilaçların eşzamanlı kullanımı olan hastalarda daha düşük dozlarda görülebilir (151, 152).

2.3.2.2. Tiyazidler

Tiyazid diüretikleri, hücreleri alkalize eden ve vazodilatasyona neden olan karbonik anhidraz inhibitörleridir. Tiyazid diüretiklerinin baskın aktivitesi, böbreğin distal kıvrımlı tübülü boyunca doğrudan bağlı bir Na-Cl birlikte taşıyıcısını inhibe etmektir. Beraberinde

önemli ölçüde potasyum kaybı olur. Tiyazidler distal tübülde sodyumun yeniden emilimini engelleseler de, hem distal hem proksimal tübülden kalsiyumun absorpsiyonunu arttıırırlar Etki mekanizması loop diüretiklerine benzer, ancak diüretik etkisi daha azdır ve diürezin başlangıcı loop diüretiklere göre daha yavaştır, ancak etki süresi daha uzundur (153). Tiazidler de loop diüretikleri gibi konjestif KY, hipertansiyon, akut pulmoner ödem gibi durumlarda sıvı yükünü azaltmak için kullanılırlar (154).

Yenidoğanlarda dozu oral yol ile 1-2 mg/kg/dozdan günde 2 sefer olarak kullanılması önerilir. Yan etki olarak hipokalemi, hiponatremi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipomagnezemi ve bazen hiperkalsemi görülebilir. Bu yan etkiler sıklıkla doza bağımlı olarak görülür (155-157).

2.3.2.3. Spironolakton

Spironolakton, güçlü bir antimineralokortikoiddir. Yani, aldosteron ve 11 - deoksikortikosteron gibi mineralokortikoidlerin hedefi olan toplayıcı tübüllerdeki mineralokortikoid reseptörünün bir antagonistidir . Spironolakton, intraselüler aldosteron reseptörü ile birleşerek ve reseptörü bloke ederek sodyum iyon kanalları sodyum potasyum ATPaz sentezini kontrol eden genlerin ekspresyonunu azaltır. Böylelikle sodyum klirensinde artma, potasyum ve hidrojen iyon eksresyonunda azalmaya neden olur. Bu özelliklere ek olarak antiandrojenik aktivitesi de mevcuttur (158). Spironolaktonun en yaygın kullanımı KY'nin tedavisi içindir. Ayrıca siroz, esansiyel hipertansiyon, primer ver sekonder hiperaldosteronizm gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir (159, 160). Yenidoğanlarda oral yol ile 1-3 mg/kg/gün'den 2 veya 3 bölünmüş dozda verilmesi önerilir. Spironolaktonun en yaygın yan etkilerinden birisi idrar miktarında artıştır. Diğer genel yan etkiler arasında hiperkalemi, dehidratasyon, hiponatremi, hafif hipotansiyon sayılabilir (161). Spironolaktonun antiandrojenik aktivitesi nedeniyle erkeklerde meme hassasiyeti ve jinekomasti görülebilir (162).

2.3.2.4. Aldaktazid (Spironolakton+Hidroklorotiyazid)

Spironolakton ve hidroklorotiyazid konjestif KY, siroz veya nefrotik sendromla ilişkili hipertansiyon veya ödemi tedavi etmek için birlikte kullanılan diüretiklerdir. İki diüretik tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahiptir. Tek başına loop veya tiazid diüretikleri ile kronik tedavinin neden olduğu potasyum kaybı, diyet potasyum desteği ile kontrol altına alınamadığı zaman genellikle tiazid ile potasyum tutucu diüretiklerden biri olan

spironolaktonun eklenmesiyle elde edilen aldaktazide kullanılır (163). Yenidoğanlarda oral yol ile 1 mg/kg/gün' den günde bir veya 2 dozda verilebilir. Maksimum günlük doz 3 mg/kg/ gün veya 100 mg/gün olacak şekildedir (164).

2.3.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerin standart farmakoterapisi olarak diüretiklere ek olarak, ACE inhibitörleri kullanımı son 20 yılda KY olan çocukların tedavisinde temel dayanak noktası haline gelmiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin çeşitli etki mekanizmaları vardır. Birincisi, anjiyotensin II oluşumunu engellerler, ikincisi, bradikinin yıkımını azaltırlar ve üçüncüsü, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını engellerler. Tüm bu etkiler, önemli vasküler gevşeme, ard yükün azalması ve kalp debisinde iyileşme sağlar (165, 166).

Kaptopril, lisinopril ve enalapril hipertansiyon ve KY tedavisinde kullanılan ACE inhibitörlerindendir. Kaptopril ve lisinopril dışındaki ACE inhibitörleri ön ilaçtır (farmakolojik olarak inaktif türevlerdir). Kaptopril, sülfidril grubu içerir ve en kısa etkili olanıdır. Sülfidril grubundan ötürü tat bozukluğu, nötropeni, ağır proteinüri ve deri döküntüleri yapabilir. Lisinopril ve enalapril dikarboksil grubu içerir. Lisinopril en uzun etkililerdendir.

ACE inhibitörlerinin kullanımında anjiotensin II düzeyinin azalmasına bağlı görülen yan etkiler, hipotansiyon, böbrek yetmezliği ve hiperkalemidir. Ayrıca bradikinin oluşumunun azalmasına bağlı da öksürük, anjiyoödem gibi yan etkiler görülebilir (167-171).

Yenidoğanda önerilen dozlar:

Kaptopril, 6-24 saatte bir 0,1- 0,3 mg/kg/doz olarak oral başlanır. Kliniğe göre titre edilir. Kullanılması önerilen doz aralığı: her 6 ile 12 saatte bir bölünmüş olarak 0,3-3,5 mg/kg/gün olarak ayarlanmıştır. Kullanılması gereken maksimum günlük doz: 6 mg/kg/ gündür (172).

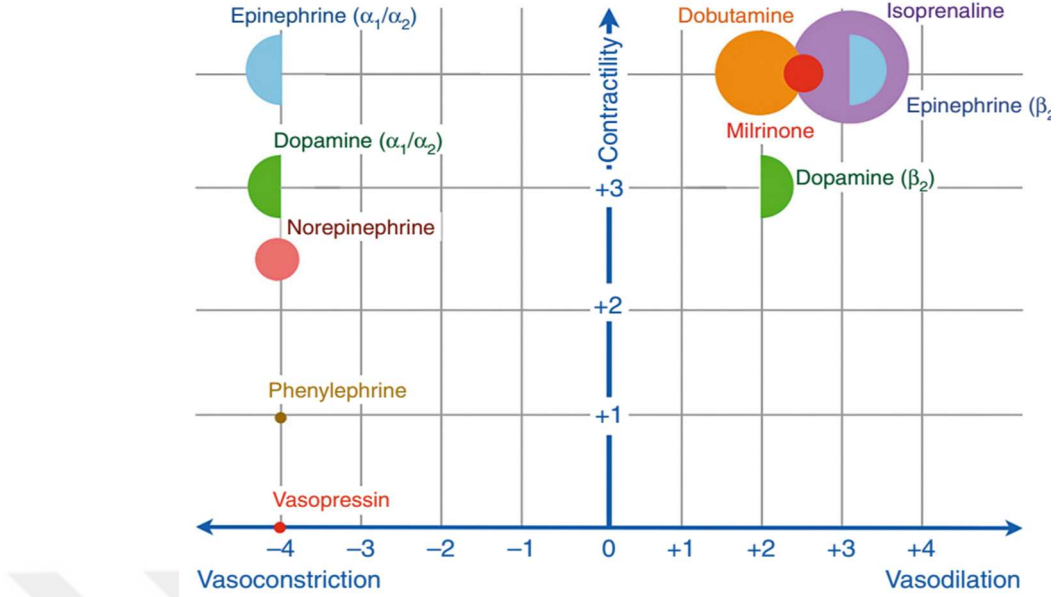
Lisinopril, 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımı hakkında sınırlı veriler mevcuttur. Günde bir kez 0,07 mg/kg/doz oral olarak başlanması önerilir. Kliniğe göre dozu titre edilebilir. Maksimum günlük doz: 0,6 mg/kg/ gün veya 40 mg/ gündür (173).

Enalapril, oral yolla 24 saatte bir 0,04 ila 0,1 mg/kg/günden başlanarak klinik bulgulara göre dozu titre edilir. Optimal dozu tanımlanmamıştır. Günlük önerilen maksimum doz: 0,27 mg/kg/gündür. İV yolla ise her 8 ile 24 saatte bir 5-10 mcg/kg/dozdan kullanılması önerilir (174).

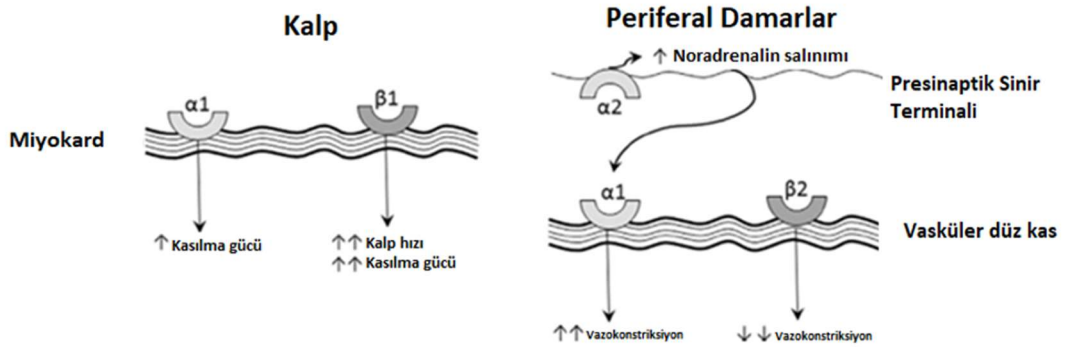
2.3.4. İnotropikler

Tablo 1. İnotropiklerin etki mekanizması, klinik kullanımı, dozu, yan etkileri (175)

İlaçlar	Önerilen doz	Etki mekanizması	Klinik kullanım	Yan etki
Dopamin	≤2 mcg/kg/dk	Dopamin reseptör agonisti-intestinal ve koroner vazodilatasyon	Kan basıncını yükseltmek için vazopressör olarak kullanılır	Taşikardi Ard yük artışı ≥10 mcg/kg/dk dozlarında sağdan sola şant Doku nekrozu Ekstravazasyon Supraventriküler taşiaritmi
	5-10 mcg/kg/dk	β ₁ reseptör agonisti-kronotrop	İdrar çıkışını artırır (renal perfüzyon)	
	≥10 mcg/kg/dk	α ₁ reseptör agonisti-vazokonstriksiyon	Kardiyak output üzerine etkili	
Dobutamin	≥3-15 mcg/kg/dk	β ₁ reseptör agonisti-kronotrop ve inotrop	Kardiyojenik şok veya vazokonstriksiyon yapmadan kardiyak output artırıcı bir inotrop olarak kullanılır Kan basıncı üzerine etkileri değişir	Taşikardi Peteşiyal kanama Miyokardit Aritmi
Adrenalin	≥0,02-0,1 mcg/kg/dk	β ₁ ve daha az β ₂ reseptör agonisti- kronotrop ve inotrop etki yanında PVD'de ılımlı düşüş	Vazopressif etkisi olan bir inotrop olarak hipotansiyon ve kardiyak kontraktilete azalma durumunda kullanılır	Taşikardi Hiperlaktatemi Hiperglisemi Miyokardın oksidatif stresinin artışı
	≥0,1 mcg/kg/dk	α ₁ reseptör agonisti-vazokonstriksiyon	0,02-0,05 mcg/kg/dk dozlarında kardiyak output'u SVD'den daha fazla artırabilir	
Milrinon	≥0,25-0,75 mcg/kg/dk	Fosfodiesteraz inhibisyonu-3 inhibisyonu ile cAMP artışı İnotropik ve lusitropik etki ve pulmoner vazodilatasyon	Pulmoner vazodilatasyon ile inodilatör inotrop ve lusitrop etki	Yavaş etki başlangıcı Taşikardi Hipotansiyon Platelet agregasyon azalması



Şekil 4. İnotrop etki mekanizması (176) <https://emedicine.medscape.com/article/979128-medication>



Şekil 5. Kalp ve periferik damar yatağında bulunan adreno reseptörlerin dağılımı (177)

2.3.4.1. Dopamin

Dopamin yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda en sık kullanılan inotropik ajanlardan biridir. Alfa, beta ve dopaminerjik reseptörlerde aktiviteye sahip olan sempatomimetik amindir ve norepinefrin ve epinefrin üretimine yol açan enzimatik yolda dolaylı olarak bir aracı olarak çalışır (168). Dopamin uygulanan doz aralığına bağlı olarak çeşitli etkilere sahiptir. Dakikada 1 ila 2 mcg/kg dozlarında uygulanan dopamin, ağırlıklı olarak renal, mezenterik, serebral ve koroner yataklardaki dopamin-1 reseptörlerine etki ederek vazodilatasyona neden olur. Böylelikle dopamin renal kan akışını ve glomerüler

Çocuklarda dopamin tedavisinin başlıca yan etkileri ekstrasvazasyon ve aritmidir. Doku nekrozu ve kangren potansiyeli göz önüne alındığında, santral damar yolundan verilmesi tercih edilir. Bebeklerde ve çocuklarda dopamin infüzyonundan sonra supraventriküler taşiaritmiler görülebilir. Önceden bilinen supraventriküler ritim bozukluğu öyküsü veya yüksek doz uygulama (10 ila 20 mcg/kg/dk) aritmi riskini artırır. 5 mcg/kg/dk'dan daha yüksek doz dopamin uygulamalarında prematürlerde ventriküler atım sıklığında artış meydana gelebilir (183).

Dobutamin, kalp debisinde ve kalp hızında doza bağlı artışa ve sistemik vasküler direnç ve diyastolik dolum basıncında azalmaya neden olan sentetik bir katekolamindir. Dobutamin öncelikle bir beta-1 agonisti olarak görev yapar. Dobutamin, dopaminden farklı olarak norepinefrin salınmasına neden olmaz ve dopaminerjik reseptörleri uyarmaz. Klinik olarak kullanılan dobutamin, iki enantiyomerik form içerir. (-) izomeri bir alfa-1 agonistidir ve (+) izomer beta-1 agonisti ve alfa-1 antagonistidir. Dobutaminin (+) izomeri, (-) izomerinin etkilerini bloke ederek alfa antagonist etki oluşturur. Ayrıca dobutaminin periferik vazodilatör etkisinde rol oynayan β_2 -adrenerjik reseptör agonist özelliği mevcuttur (184). Beta 1 reseptörlerinin uyarılmasıyla hafif kronotropik etkiyle beraber miyokardiyal kontraktilitede ve atım hacminde artış görülür, bu da kalp debisinin artmasına neden olur. İnotropik etkiler doza bağlıdır. Dobutaminin sekonder hemodinamik etkisi, sistemik vasküler dirençteki (ardıyük) ve ventriküler dolum basıncındaki (önyük) azalmadır. Normotansif hastalarda diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı

genellikle normal dozlarda değişmese de, sistolik kan basıncı genellikle artan atım hacminin bir sonucu olarak yükselir. Artan miyokardiyal kontraktilite, koroner kan akışının artmasına ve miyokardiyal oksijen tüketimine neden olur. Dobutaminin PVD üzerine etkisi minimal seviyededir (185-187).

Dobutamin, inotropiyi iyileştirmek ve diürezi ve KY semptomlarını artırmak için dekompanse sistolik KY ile başvuran hastalarda veya ardyük azaltma ve inotropi gerektiren hemodinamik olarak anlamlı aort veya mitral yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir (183). Yenidoğanlarda dozu intravenöz veya intraosseöz yol ile 2 ila 20 mcg/kg/dakika' dan 24 saatlik infüzyon şeklinde verilir. Olumsuz kardiyovasküler yan etkiler hipertansiyon, taşikardi ve ektopik kardiyak atımlardır. Dobutaminin ciddi atriyal ve ventriküler aritmileri indüklemeye olasılığı diğer katekolaminlerden daha düşük olsa da, bunlar özellikle miyokardit, elektrolit dengesizliği veya yüksek infüzyon hızı varlığında ortaya çıkabilir (188). Uzun süreli dobutamin infüzyonu trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve buna bağlı peteşiyal kanamalar görülebilir (189).

2.3.4.3. Epinefrin

Epinefrin alfa, beta-1 ve beta-2 adrenerjik agonist etki gösterir. Esas olarak dakikada 0,02 ila 0,1 µg/kg'lık daha düşük dozlar ağırlıklı olarak β-adrenerjik etki gösterir. Bu doz aralığında, kalp hızı ve sistolik kan basıncında artma ve iskelet kası vazodilatasyonuna bağlı olarak diyastolik kan basıncında azalma görülür. Dakikada 0,1 ile 0,2 µg/kg arasındaki dozlarda ise, hem alfa ve hem beta adrenerjik etkiler görülür. Yüksek dozlarda, α-adrenerjik uyarının etkisiyle vazokonstriksiyon olur ve bu nedenle cilt, kas, böbrek ve mezenterik kan akışı azalır. Saf α-agonistleri ile karşılaştırıldığında, epinefrin önemli inotropik etki sağlar. Epinefrinin etkileri endojen doku katekolamin depolarına bağlı değildir. Bu nedenle, dopamin veya dobutamine yanıt vermeyen çocuklarda epinefrinin etkili olduğu görülmektedir. Özellikle postop erken dönemde sistemik ventrikülde belirgin disfonksiyonu olan hastalarda artan kontraktiliteye orta derecede vazokonstriksiyon eklenmesi miyokard perfüzyonunu sürdürmek için avantajlı olabilir ve ayrıca şanta bağlı dolaşımı olan çocuklarda hem sistemik hem de pulmoner kan akışını artırması sebebiyle tercih edilebilir (190). Ayrıca epinefrin pediatrik kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında kullanılan en temel ilaçtır. Bolus epinefrin enjeksiyonları hemodinamik olarak anlamlı bradikardi, asistol ve nabızsız arresti tedavi etmek için kullanılır.

Epinefrinin en ciddi yan etkisi ventriküler aritmidir. Metabolik yan etkileri arasında en yaygın olanları ise hipokalemi ve hiperglisemidir. Ayrıca epinefrin santral olmayan venöz yol ile uygulandığında ekstrasvazasyona ve cilt nekrozuna neden olabilir. Yüksek dozlarda vazokonstruksiyona bağlı periferik dolaşım bozukluğu görülebilir (183).

2.3.4.4. Milrinon

Milrinon, fosfodiesteraz inhibitör aktiviteye sahip olan parenteral pozitif bir inotrop ve vazodilatördür. Minimal kronotropik aktiviteye sahiptir. Milrinon fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP artışına neden olur. Artan cAMP hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda bir artışa, dolayısıyla kalsiyum geçişini ve miyofilament bağlanmasını artırarak miyokardiyal kontraktiliteyi artırır (191). Pozitif inotropik etkilere ek olarak, milrinon koroner perfüzyonu arttırırken miyokardiyal diyastolik gevşemeyi ve kompliyansı (yani pozitif "lusitropik" etkiyi) sağlar, böylece ön yükü, ard yükü ve sistemik vasküler direnci azaltır, ayrıca PVD'yi de düşürür (192, 193).

Milrinon, kardiyak cerrahiyi takiben, düşük kardiyak output dönemlerinde inotropiyi arttırmak ve SVD'yi azaltmak için, soğuk şoku olan hastalarda perfüzyonu iyileştirmesi amacıyla kullanılır. Pulmoner vazodilatasyon etkisi olması sebebiyle pulmoner hipertansiyon tedavisinde de önerilir (194). Yenidoğanlarda önerilen dozu 0.25 ila 0.75 mcg/kg/dakika'dan 24 saatlik infüzyon şeklindedir. Milrinon vazodilatör etkileri nedeniyle hipotansiyona (%2,9) ve refleks sinüs taşikardisine neden olabilir (193). Ayrıca hastalarda ventriküler ve atriyal aritmi, trombositopeni ve ekstrasvazasyona bağlı yan etkiler görülebilir (195, 196).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde 01.01.2015-31.12.2020 tarihleri arasında KKH tanısı ile takipli olan hastalarda sık kullanılan ilaçlardan PGE1, ACE inhibitörleri, diüretikler ve inotropoların yan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Çalışma için SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: E-22/02-277).

Çalışmaya alınan hastalar için dahil edilme kriterleri: 2015-2020 yılları arasında yenidoğan servisinde KKH tanısı ile izlenmiş olmak, belirlenen ilaçlardan (diüretikler, ACE inhibitörleri, PGE1, inotropolar) en az birini >1 hafta süreyle kullanmış olmak, ilacın başlandığı dönemde yenidoğan döneminde (<30 gün) olmak, 7 günden uzun süre yenidoğan servisinde yatışı olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: KKH tanısı olmayan ve KKH dışında majör anomalisi olan yenidoğan hastalar, belirlenen ilaçlardan herhangi birini kullanmamış hastalar, ilacın başlandığı dönemde yenidoğan döneminde (0-30 gün) olmayan hastalar, yeterli veri elde edilemeyen hastalar ve 7 günden kısa süreli yenidoğan servisinde yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların verilerine retrospektif olarak hastane elektronik ve arşiv kayıt sistemindeki dosyalarından ulaşıldı.

Kayıtlarına ulaşılabilen ve çalışma kriterlerine uyan **236** hasta belirlendi ve hastaların dosyaları incelendi. Hastaların maternal riskleri, uyuşu, geldiği şehir, gebelik haftası, doğum şekli, cinsiyeti, tanı yaşı, hastaneye yatış yaşı, ailede KKH öyküsü, KKH tipi, hastalığın prezentasyonu, preop sorunlar, KKH'ye eşlik eden anomaliler, preop mekanik ventilasyon-inotrop ihtiyacı, kardiyak kateterizasyon verileri, ameliyat edilmeme nedeni, ameliyat yaşı, postop komplikasyonları, postop mekanik ventilasyon süresi, periton diyalizi, hastanede yatış süresi, postop yatış süresi ve mortalite verileri olgu rapor formuna kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalarda sık kullanılan kardiyak destek ilaçlar (PGE1, ACE inhibitörleri, diüretik, inotrop) ile ilgili veriler ayrıntılı olarak irdelendi. İlaçların kümülatif dozları hesaplandı (doz x süre/gün).

İlaçların yan etkileri değerlendirilirken tedavi süresince hastaların vital bulguları (kalp atım hızı, solunum hızı, vücut ısısı, kan basıncı ve apne durumu) değerlendirildi.

Biyokimyasal parametreler (sodyum, potasyum, kan üre azotu ve kreatinin) ve kan gazı analizi sonuçları, yatış anında, yatış sırasında ve taburculuk öncesinde değerlendirildi. Günlük idrar çıkışı, hemşire gözlem kayıtlarından öğrenildi ve daha önce hazırlanan hasta formlarına kaydedildi. Diüretik kullanan hastaların yatış anında ve taburculuk öncesinde yapılan abdomen USG sonuçları nefrokalsinozis açısından değerlendirildi. PGE1 alan hastaların direkt grafipleri hiperostoz açısından incelendi. Hastaların sistemde kayıtlı olan işitme testi verileri değerlendirildi. Taburculuk sonrasındaki uzun süreli yan etkiler değerlendirilmedi.

Hastaların vital bulguları (solunum sayısı, kalp hızı, tansiyon, ateş) gebelik haftası ve yaşına göre değerlendirildi. Apne, 15 saniyeden uzun süren solunum durması veya bradikardinin eşlik ettiği 10 saniyeden uzun süren solunum durması olarak değerlendirildi (197). Biyokimyasal parametrelerde, serum sodyum değerinin <135 mEq/L olması, Hiponatremi, 150 mEq/L ve üzerinde olması, hipernatremi, serum potasyum düzeyinin <3.5 mEq/L olması hipokalemi; >6 mEq/L olması hiperkalemi, serum kalsiyum düzeyinin ≥ 11 mg/dL olması veya iyonize Ca^{++} düzeyinin 5,6 mg/dL'nin (1,4 mmol/L) üzerinde olması hiperkalsemi ve term bebekte <8 mg/dL, preterm bebekte <7 mg/dL veya iyonize kalsiyumun $<3,0-4,4$ mg/dL (0,75-1,1 mmol/L) olması ise hipokalsemi olarak değerlendirildi. Kan gazı parametreleri değerlendirilirken de serum pH değerinin $\leq 7,35$ olması asidoz, $\geq 7,45$ olması ise alkaloz olarak kabul edildi (198). Term yenidoğanlarda annenin böbrek fonksiyonu normal iken plazma kreatinin düzeyi en az 24 ila 48 saat süreyle 130 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL) üzerinde olması akut böbrek hasarı (ABH) olarak tanımlandı. Oligüri ise pretermelerde 24 saatlik idrar çıkışının 1 ml/kg'nin altında ve termelerde de 0,5 mL/kg'nin altında olması kabul edildi (199).

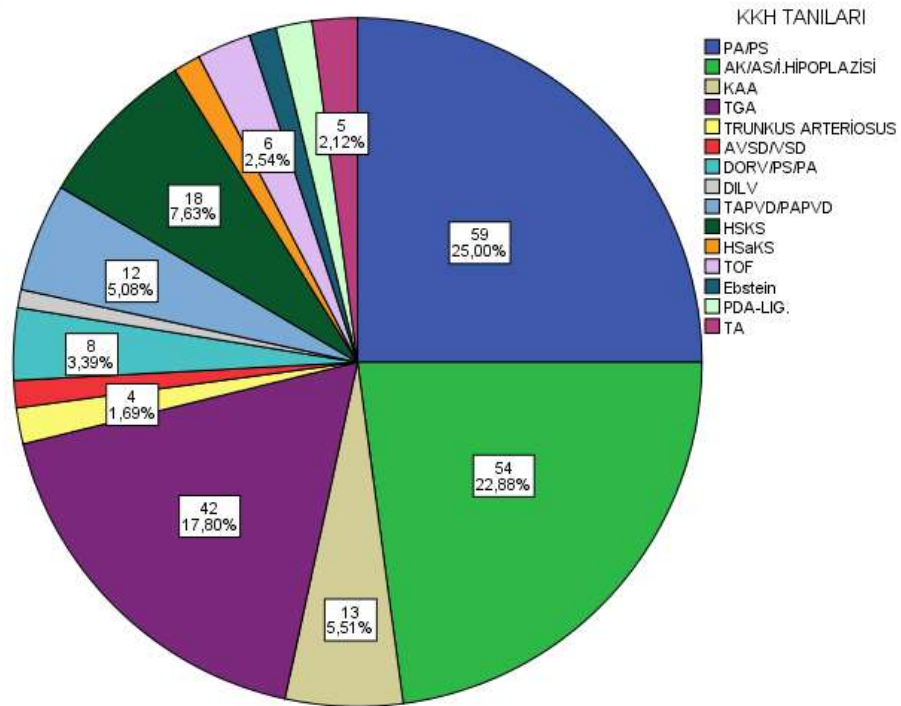
Prostaglandin ilişkili yan etkileri apne, elektrolit dengesizliği, metabolik alkaloz, hipotansiyon ve taşikardi, hiperostoz, gastrik çıkış obstrüksiyonu ve Nekrotizan enterokolit (NEK) olarak değerlendirildi (144). Diüretiklerden furosemidin yan etkileri hipokalemi, metabolik alkaloz, hipovolemi, hipotansiyon, hiperürisemi, hiponatremi ve ototoksisite açısından incelendi (150). Tiyazid diüretiklerinin yan etkileri ise hipokalemi, hiponatremi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipomagnezemi hiperkalsemi yönünden değerlendirilmiştir (155-157). Spironolaktonun yan etkileri, idrar miktarında artış, hiperkalemi, dehidratasyon, hiponatremi, hipotansiyon olarak alındı (161). Aldaktazid (spironolakton+hidroklorotiyazid) için tiyazid ve spironolaktonun yan etkileri ortak

değerlendirilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin yan etkileri değerlendirilirken, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalemi, öksürük, anjioödem dikkate alındı (167-171). İnotroplardan dopaminin yan etkileri ekstremitasyon, aritmi ve periferik dolaşım bozukluğu olarak değerlendirilmiştir (183). Dobutaminin yan etkileri hipertansiyon, aritmi, miyokardit, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni olarak değerlendirilmiştir (188, 189). Epinefrinin yan etkileri ventriküler aritmi, hipokalemi, hiperglisemi, cilt nekrozu ve periferik dolaşım bozukluğu açısından irdelendi (183). Milrinonun yan etkileri hipotansiyon, ventriküler ve atriyal aritmi ve trombositopeni olarak değerlendirilmiştir (195, 196). Tüm ilaçların yan etkilerinden her biri için, bu yan etkilere neden olabilecek diğer klinik durumlar dışlanmıştır.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel testlerde normal dağılıma uyan sayısal veriler, ortalama-standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler, ortanca, minimum-maksimum, kategorik veriler için yüzde ve oran kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için bağımsız gruplarda *t*-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veya ordinal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal değer içeren değişkenlerde, normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon; normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon testi kullanıldı ve korelasyon katsayısının 0-0,25 arasında olması zayıf, 0,26-0,50 arasında olması orta, 0,51-0,75 arasında olması güçlü, 0,76-1,00 arasında olması çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi.

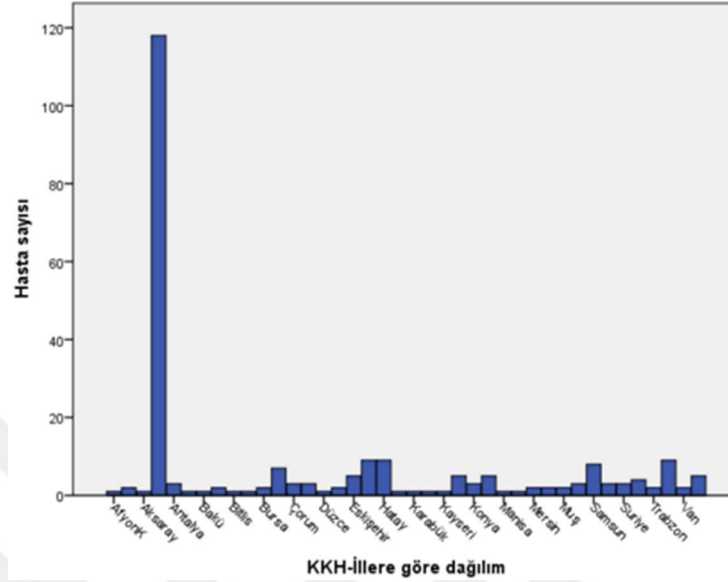
4. BULGULAR

Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde 2015-2020 yılları arasında KKH tanısıyla takip edilen 236 hasta dahil edildi. Bu 236 hastanın 29'u (%12,3) 2015 yılında, 40'ı (%16,9) 2016 yılında, 48'i (%20,3) 2017 yılında, 29'u (%12,3) 2018 yılında, 46'sı (%19,5) 2019 yılında ve 44'ü (%18,6) 2020 yılında takip edilmişti. Hastalar tanı olarak gruplandırıldığında; 84'ü sol taraf kalp defekti, 79'u sağ taraf kalp defekti, 66'sı karışımli lezyonlar ve 7'si de diğer KKH'ler idi. Tanılar detaylandırıldığında ise 59 hastada pulmoner atrezi (PA) veya stenoz (PS), 54 hastada aort koarktasyonu (AK), aort stenozu (AS), aort atrezisi veya isthmus hipoplazisi; 42 hastada TGA; 18 hastada HSKS; 13 hastada kesintili aortik ark (KAA); 12 hastada total/parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomali; 8 hastada çift çıkımlı sağ ventrikül (DORV) PS veya pulmoner atrezi; 6 hastada TOF; 4 hastada trunkus arteriosus; 3 hastada ASD, VSD veya AVSD; 2 hastada çift girişli sol ventrikül; 3 hastada hipoplastik sağ ventrikül; 3 hastada ebstein anomali; 4 hastada ligasyon gerektiren PDA ve 5 hastada triküspit atrezisi mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6. Konjenital kalp hastalarının tanıları (n=236)

Hastaların 203'ü Türkiye, 27'si Suriye, 4'ü Irak, 1'i Rusya ve 1'i Afganistan vatandaşıydı. 118'i Ankara ve ilçelerinden başvurmuş olup kalan 118 hasta çevre illerden kabul edilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların başvuru illerine göre dağılımı

Hastaların doğum haftası sorgulandığında minimum 31 hafta, maksimum 42 hafta ve ortalama 37,9 haftaydı. Toplam 39 hastanın (%16,5) prematüre olarak doğduğu görüldü. Hastaların doğum ağırlığı minimum 1580 gram, maksimum 4400 gram ve ortalama 3023 ± 522 gramdı. Hastalardan 103'ünün (%43,6) kız, 133'ünün (%56,4) erkek olduğu tespit edildi. Hastaların 166'sı (%70,3) sezaryen ile, 70'i (%29,7) normal spontan vajinal yol ile doğdu. 51 (%21,6) hastanın hastanemizde, 185 (%78,4) hastanın dış merkezde doğduğu görüldü. Hastaların 15'inde (%8,2) ailede KKH öyküsü mevcuttu. Hastaların 180'inde (%92,3) ailede KKH öyküsü yok iken 41'inin verilerine ulaşamadı. Maternal risklere bakıldığında ise, 5'inde (%2,5) annede diyabet, 8'inde (%4) sigara ve/veya alkol, 3'ünde (%1,3) hipertansiyon öyküsü mevcuttu. 186'sında maternal risk yok iken 34 hastanın öyküsüne ulaşamadı.

Hastalar en erken yaşamlarının ilk günü, en geç 33.günde tanı almıştır. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşın ise 1 olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanemize yatış anındaki yaşı ortalama 6,7 gün ortalama yaş ise 3 gündü. Hastaların %20,8'i (49 hasta) prenatal tanı, %36,4'ü (86 hasta) postnatal ilk 24 saatinde semptomatik olarak, %12,3'ü (29 hasta) postnatal 24. saatinden sonra yenidoğan yoğunbakım ünitesinde (YYBÜ) semptomatik olarak, %30,1'i (71 hasta) taburculuk sonrası semptomatik olarak,

%0,4'ü (1 hasta) ise pulse oksimetre taraması ile tanı almıştır. Hastaların tanı semptomlarına bakıldığında ise 55 hastada siyanoz, 40 hastada solunum problemi, 13 hastada dolaşım bozukluğu veya şok, 29 hastada desatürasyon ve 53 hastada muayenede üfürüm bulgusu görülmüştür. Prenatal tanı alan 45 hasta ve pulse oksimetre taramasını geçemeyen 1 hasta tanı anında asemptomatiktir. Prenatal tanılı 1 hastanın solunum problemi olduğu görülmüştür.

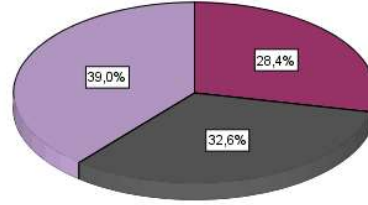
Hastaların preop sorunlarına bakıldığında %28,8'inde sepsis, %12,3'ünde çoklu organ yetmezliği (MODS), %13,1'inde akut böbrek hasarı (ABH), %2,5'inde aritmi, %3,5'inde elektrolit imbalansı, %2'sinde NEK ve %0,5'inde intrakraniyal kanama görülmüştür. Hastaların %5,5'ine preop dönemde ABH nedeniyle periton diyalizi uygulandığı görülmüştür. Preop aynı anda birden fazla problem görülen hastalar olmasına rağmen hastaların %62,9'unda preop sorun olmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %67,8'ine (160 hasta) preop dönemde PGE1 tedavisi verilmiş olup, %55,1'ine (130 hasta) preop dönemde inotrop tedavisi ve %56,4'üne (133 hasta) de mekanik ventilatör desteği gerekmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %14,8'inde KKH'ye eşlik eden anomali mevcuttu. %4,7'si sendromik görünümde olup %2,5'inde Down sendromu, %0,4'ünde trizomi 13, %0,4'ünde trizomi 18 ve %2,5'inde hipotroidi tespit edildi. %2,1'i gestasyonel diyabetli anne bebeği olup %1,3'ünde maternal hipotroidi ve %0,8'inde oligohidramniyoz saptandı.

Hastaların 77'sine (%32,6) tanısal amaçlı, 92'sine (%39) de girişimsel amaçlı kateterizasyon işlemi yapılmıştır. 67 hastaya (%28,4) ise kateterizasyon yapılmamıştır (Şekil 8).

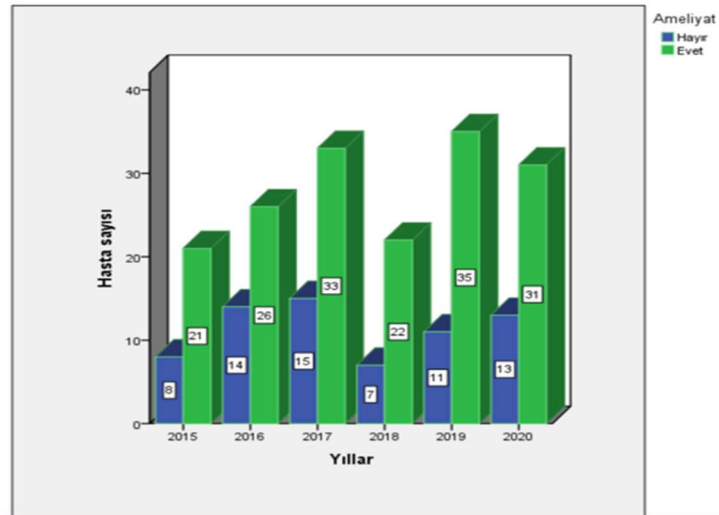
Kardiyak kateterizasyon

YOK
Tanısal
Girişimsel



Şekil 8. Kardiyak kateterizasyon yapılma durumu

236 hastanın 168'i (%71,2) opere olurken, 68'ine (%28,8) cerrahi operasyon yapılmamıştır. 168 hastanın 21'i 2015 yılında, 26'sı 2016 yılında, 33'ü 2017 yılında, 22'si 2018 yılında, 35'i 2019 yılında, 31'i 2020 yılında opere olmuştur (Şekil 9). Opere edilmeyen hastaların 20'sinin (%29,4) kardiyoloji-kalp damar cerrahisi konseyi tarafından klinik olarak izlenmesine karar verilmiştir. 12'si (%17,6) preop dönemde sepsis, çoklu organ yetmezliği (MODS) veya kardiyak arrest nedeniyle kaybedildiği için opere edilememiştir. 28'i (%41,2) terapötik kardiyak kateterizasyon işlemi ile tedavi edilmiştir. 1'i (%1,5) ailenin tedaviyi reddetmesi sebebiyle opere olamamıştır. 4'ü de (%5,9) yenidoğan servisinde taburcu olduktan sonra opere edilmiştir.



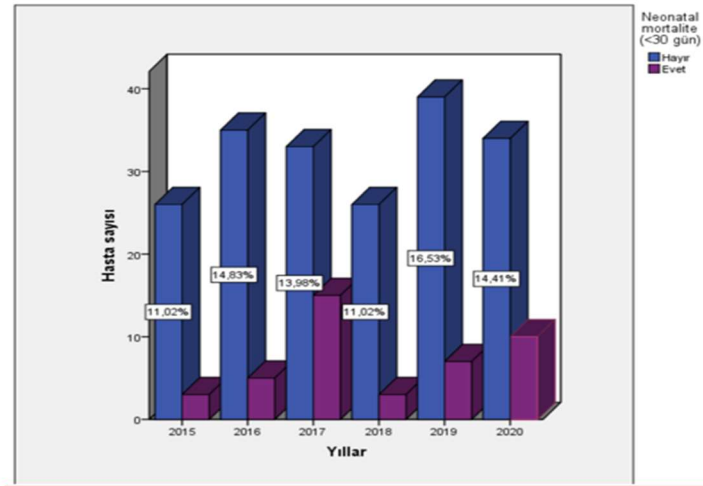
Şekil 9. Hastaların yıllara göre opere edilme durumu

Ameliyat edilen hastaların operasyon yaşının gün olarak ortalama değeri 14 olduğu görülmüştür. Hastalar en erken 1. Gününde opere olurken en geç 84. gününde opere olmuştur. Hastaların 36'sına BT şant, 13'ünde pulmoner band, 35'ine ASO, 3'üne trunkus operasyonu, 11'ine TAPVD operasyonu, 4'üne norwood, 7'sine hibrid prosedürü, 4'üne PDA ligasyonu, 57'sine aort cerrahisi, 3'üne valvüler cerrahi, 1'ine APW onarımı ameliyatı yapılmıştır.

Postop YYBÜ'ye ilk gün 73 hasta (%43,5), birinci gün 23 hasta (%13,7), ikinci gün 11 hasta (%6,5), üç ve daha sonraki günlerde 39 hasta (%23,2) devredilmiştir. 22 hasta (%13,1) da yenidoğan yoğun bakım servisine devredilmeden önce ameliyat esnasında veya kalp damar cerrahisi yoğun bakım servisinde kaybedilmiştir. Hastaların postop dönemde mekanik ventilatör ihtiyacının ortalama 8,7 gün ortalama 5 gün ve maksimum 59 gün olduğu görülmüştür. Hastaların postop yatış süresi ortalama 21 (0-170) gündü. Hastaların postop komplikasyonlarına bakıldığında, 18 hastada (%10,7) MODS, 15 hastada (%8,9) sepsis, 13 hastada (%7,7) postop ani arrest, 10 hastada (%4,2) intraop ani arrest, 9 hastada pnömoni (%5,4), 8 hastada (%4,8) diyafram paralizisi, 9 hastada (%5,4) düşük kardiyak output sendromu (LCOS), 5 hastada (%3) akut böbrek hasarı, 7 hastada (%4,2) aritmi, 5 hastada (%3) TAPVD ameliyatı sonrası anastomoz darlığı, 4 hastada (%2,4) sistemik hipertansiyon, 3 hastada (%1,8) rekoarktasyon, 3 hastada (%1,8) tromboz, 3 hastada (%1,8) pulmoner kanama, 2 hastada (%1,2) NEK, 2 hastada (%1,2) subglottik stenoz, 2 hastada (%1,2) konvülsiyon, 2 hastada (%1,2) ventilatör ilişkili pnömoni, 1 hastada (%0,6) diyafram paralizisi ve SVT, 1 hastada (%0,6) perikard tamponadı, 1 hastada (%0,6) mediastinit görüldü. Bazı hastalarda birden fazla komplikasyon görüldü. Hiç komplikasyon görülmeyen 38 hasta opere olan hastaların %22,6'sıydı. Hastaların %17,3'ünün (29 hasta) postop dönemde diyaliz ihtiyacı oldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresi gün olarak ortalama değeri 26 gün (7-190) olduğu görüldü. Hastaların yatışı sırasında 76'sının eksitus, 160'ının taburcu olduğu görüldü. Taburcu olan hastaların taburculuk sırasında ortalama yaşı 41 ± 23 gün, ortalama 36 gün, minimum 4 gün ve maksimum 114 gündü. Hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların ise ortalama $35,9 \pm 32,5$ günlük iken ortalama 25, minimum 7 ve maksimum 200 günlük iken eksitus olduğu görüldü. Eksitus olan hastaların %42,2'si (43 hasta) neonatal dönemde (ilk 30 gün), %32,4'ü (33 hasta) ilk 30 gününden sonra eksitus oldu. 43 hastanın %11'i 2015 yılında, %14,8'i 2016 yılında, %13,9'u 2017 yılında, %11'i

2018 yılında, %16,5'i 2019 yılında %14,4'ü 2020 yılında eksitus oldu (Şekil 10). 26 hasta ise hastaneden taburcu olduktan sonra eksitus oldu. Neonatal mortalite (postnatal ilk 30 gün) oranı %18,6 (n=44), genel mortalite oranı %43.2 (n=102) idi. Eksitus olan hastaların operasyon zamanı ile ilişkisine bakıldığında, %28,4'ü (29 hasta) postop 3. Günden sonra, %19,6'sı (20 hasta) preop dönemde, %15,7'si (16 hasta) postop ilk 3 günde, %10,8'i (11 hasta) intraop dönemde ve %25,5'i de taburculuk sonrası eksitus olduğu görüldü. Eksitus olan hastaların mortalite nedenlerine bakıldığında %20,6'sının (21 hasta) postop ani arrest olduğu, %21,5'inin (22 hasta) postop MODS ve/veya sepsis olduğu, %14,7'sinin (15 hasta) preop MODS veya sepsis olduğu, %10,8'inin (11 hasta) intraop eksitus olduğu, %3,9'unun (4 hasta) preop ani arrest olduğu, %2'sinin (2 hasta) şantının çalışmadığı, %1'inin (1 hasta) anjio sırasında eksitus olduğu ve %25,5'inin (26 hasta) taburculuk sonrası 2. Operasyon veya alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle eksitus olduğu görüldü.



Şekil 10. Yıllara göre neonatal mortalite oranı

Kardiyak ilaçlar ve yan etkileri

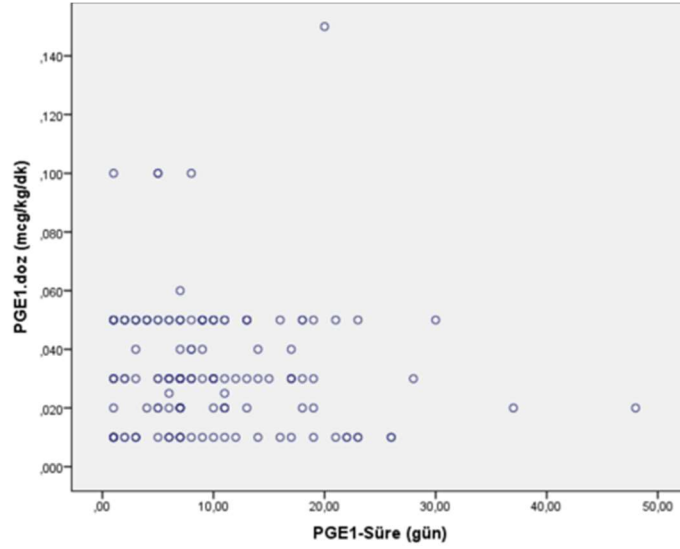
Çalışmaya dahil edilen hastaların %38,1'inde (90 hasta) ilaç ilişkili yan etki görüldü. PGE1 kullananların %17,8'inde, ACE inhibitörü kullananların %15,5'inde, diüretik kullananların %27,8'inde ve inotrop kullananların %4,3'ünde yan etki görüldü.

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilenlerin Prematür Olma Durumları ile İlaç Kullanım Yan Etki Oluşma Durumlarının Değerlendirilmesi, Ankara, 2022

		İlaç Kullanım Yan Etki				p değeri
		Var		Yok		
		Sayı	%*	Sayı	%*	
Prematürite (n=236)						
Var		23	59,0	16	41,0	0,68
Yok		123	62,4	74	37,6	
*:Satr Yüzdesi						

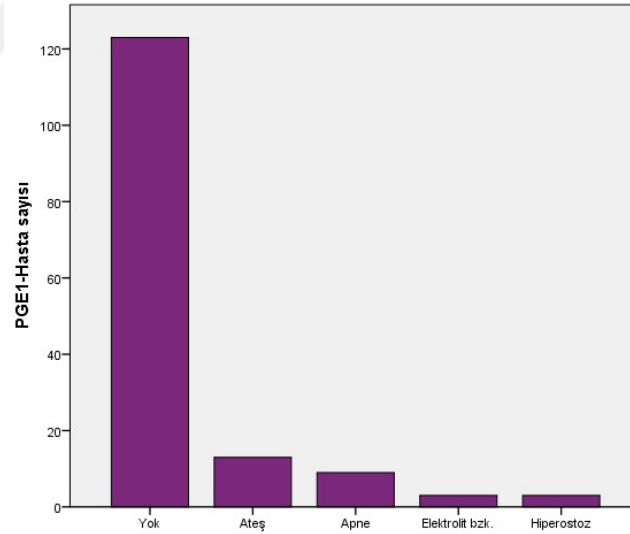
Tablo 2’de çalışmaya dahil edilenlerin prematür olma durumları ile ilaç kullanım yan etki oluşma durumlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. Prematür olanların %59’unda, prematür olmayanların %62,4’ünde ilaç kullanımı sonucu yan etki oluşmuş olup bunlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,68).

Hastaların %64,4’ü (152 hasta) PGE1 kullandı. Hastaların PGE1 kullanma süresi minimum 1 gün, maksimum 48 gündü. Ortalama PGE1 verilme süresi $9,5 \pm 7,4$ gündü. PGE1 uygulanma dozu ortalama $0,03 \pm 0,02$ mcg/kg/dk, minimum 0,01 mcg/kg/dk, maksimum 0,15 mcg/kg/dk idi. Hastaların %27’si 0,05 mcg/kg/dk, %25’i 0,03 mcg/kg/dk, %23,7’si 0,01 mcg/kg/dk, %14,5’i 0,02 mcg/kg/dk, %4,6’sı 0,04 mcg/kg/dk, %1,3’ü 0,025 mcg/kg/dk, %0,7’si 0,06 mcg/kg/dk ve %0,7’si 0,15 mcg/kg/dk kullandı (Şekil 11).



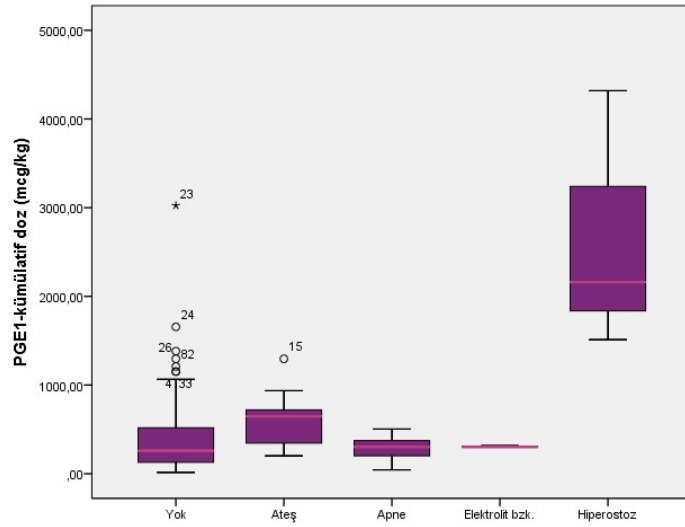
Şekil 11. PGE1 kullanım süresi ve dozu

PGE1 kullanan hastaların 124'ünde (%81,6) yan etki görülmezken, 13'ünde (%8,6) ateş, 9'unda (%5,9) apne, 3'ünde (%2) elektrolit bozukluğu ve 3'ünde (%2) hiperostosis görüldü (Şekil 12).



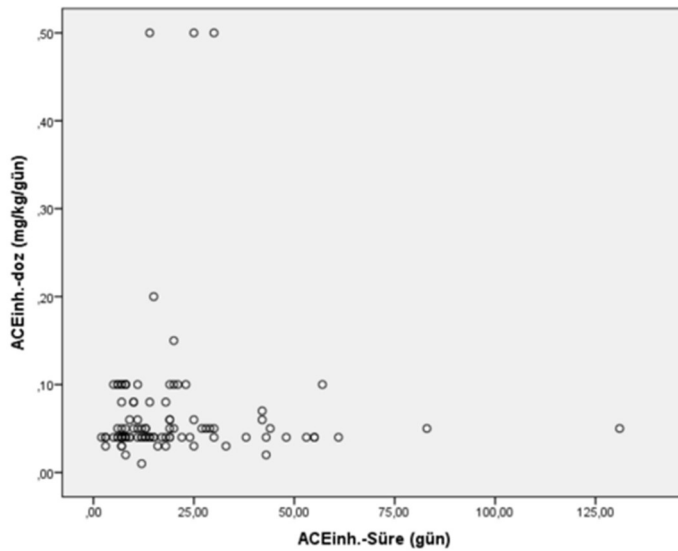
Şekil 12. PGE1 yan etkileri

PGE1 kullanan hastaların kümülatif PGE1 dozu ortancası 302,4 (14-4320) mcg/kg olarak hesaplandı. PGE kümülatif dozu ile PGE1'e bağlı yan etkiler arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.37$, $P<0.001$). Yüksek kümülatif dozlarda hiperostozun daha fazla görüldüğü dikkati çekti.



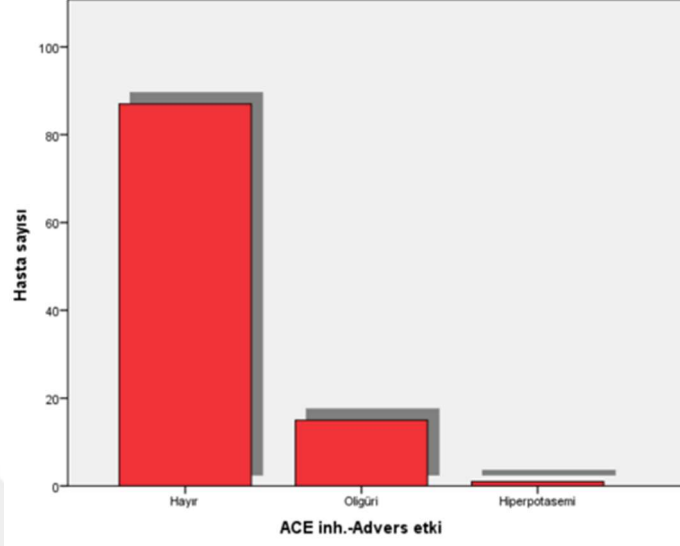
Şekil 13. Kümülatif PGE1 dozu ve yan etkiler arasındaki ilişki

Hastaların %43,6'sı (103 hasta) ACE inhibitörü kullandı. Hastaların ACE inhibitörü kullanma süresi minimum 2 gün, maksimum 131 gündü. Ortalama ACE inhibitörü verilme süresi $19,2 \pm 18,6$ gündü. ACE inhibitörü dozu ortalama $0,06 \pm 0,08$ mg/kg/gün, minimum 0,01 mg/kg/gün, maksimum 0,5 mg/kg/gündü. ACE inhibitörü kullanan hastaların ilaç kullanım dozu %43,7'sinin 0,04 mg/kg/gün, %16,5'inin 0,05 mg/kg/gün, %13,6'sının 0,1 mg/kg/gün, %6,8'inin 0,03 mg/kg/gün, %5,8'inin 0,06 mg/kg/gün, %4,9'unun 0,08 mg/kg/gün, %2,9'unun 0,5 mg/kg/gün, %1,9'unun 0,02 mg/kg/gün, %1'inin 0,01 mg/kg/gün, %1'inin 0,07 mg/kg/gün, %1'inin 0,15 mg/kg/gün ve %1'inin 0,2 mg/kg/gündü (Şekil 14).



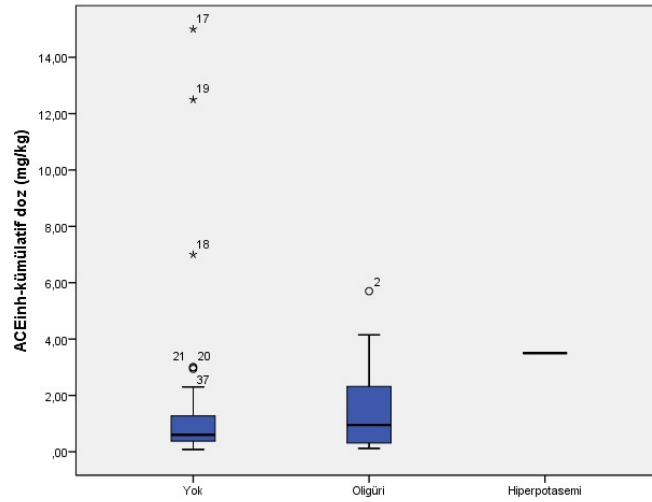
Şekil 14. ACE inhibitörü kullanım süresi ve dozu

ACE inhibitörü kullanan hastaların 88'inde (%84,6) yan etki görülmezken, 15'inde (%14,4) oligüri, 1'inde (%1) hiperpotasemi görüldü (Şekil 15).



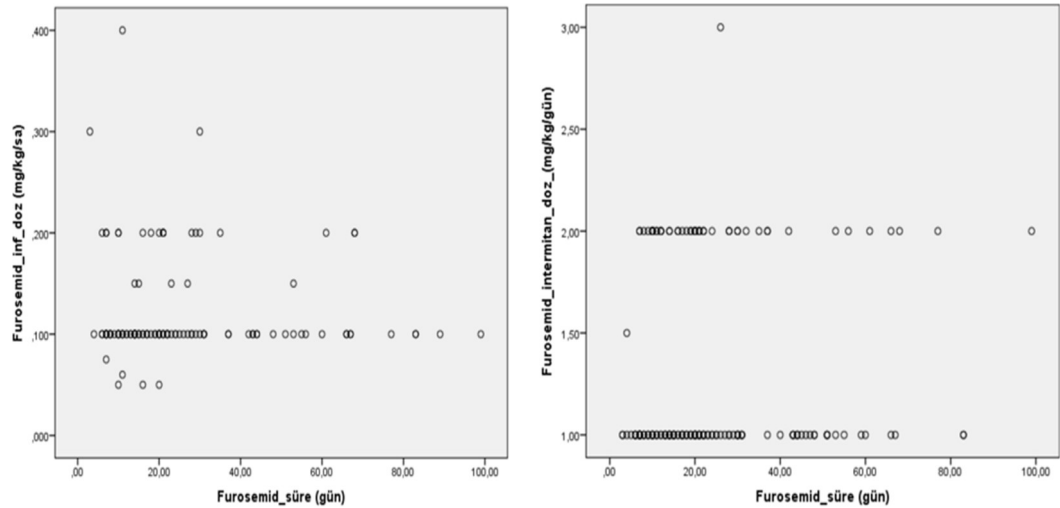
Şekil 15. ACE inhibitörlerinin yan etkileri

ACE inhibitörü kullanan hastaların kümülatif ACE inhibitörü dozu ortancası 0,66 (0,08- 15) mg/kg olarak hesaplandı. ACE inhibitörü kümülatif dozu ile ACE inhibitörü ilişkili yan etkiler arasında ilişki yoktu. ($r=0.04$, $p=0.64$)



Şekil 16. Kümülatif ACE inhibitörü dozu ve yan etkiler arasındaki ilişki

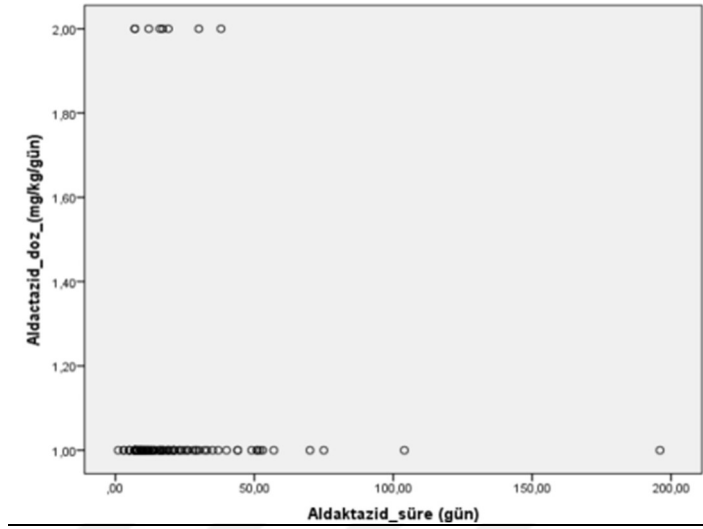
Hastaların diüretiklerden furosemid ve aldaktazidi sık kullanması sebebiyle çalışmaya bu iki ilaç dahil edildi. Hastaların %88,1'i (208 hasta) furosemid kullandı. Hastaların furosemid kullanma süresi minimum 3 gün, maksimum 99 gündü. Ortalama furosemid verilme süresi $22,9 \pm 18,1$ gündü. Hastalar furosemidi 24 saatlik infüzyon ve/veya intermittant olarak aldı. Furosemidi kullananların %40,7'si intermittant olarak, %17,2'si infüzyon olarak %42,1'i de hem intermittant hem infüzyon olarak kullandı. İnfüzyon olarak kullanım dozu minimum 0,05 mg/kg/sa, maksimum 1 mg/kg/sa, ortalama 0,12 mg/kg/sa şeklindeydi. Furosemid infüzyonu alan hastaların infüzyon dozu %75'inde 0,1 mg/kg/sa, %14,5'inde 0,2 mg/kg/sa, %4'ünde 0,15 mg/kg/sa, %2,4'ünde 0,05 mg/kg/sa, %1,6'sında 0,3 mg/kg/sa, %0,8'inde 0,06 mg/kg/sa, %0,8'inde 0,075 mg/kg/sa ve %0,8'inde 0,4 mg/kg/sa olarak verildi. İntermittant olarak kullanım dozu ise minimum 1 mg/kg/gün, maksimum 3 mg/kg/gün, ortalama 1,2 mg/kg/gündü. İntermittant olarak kullanan hastaların %70,5'ine 1 mg/kg/gün, %28,3'üne 2 mg/kg/gün, %0,6'sına 3 mg/kg/gün ve %0,6'sına 1,5 mg/kg/gün olarak verildi (Şekil 17 ve 18). Furosemid kullanan hastalardan intermittant olarak kullananların kümülatif dozu ortancası 21 (3- 154) mg/kg, infüzyon olarak kullananların kümülatif dozu ortancası 113 (20,4-462,4) mg/kg olarak hesaplandı.



Şekil 17 ve Şekil 18. Furosemid kullanım süresi, infüzyon ve intermittant dozu

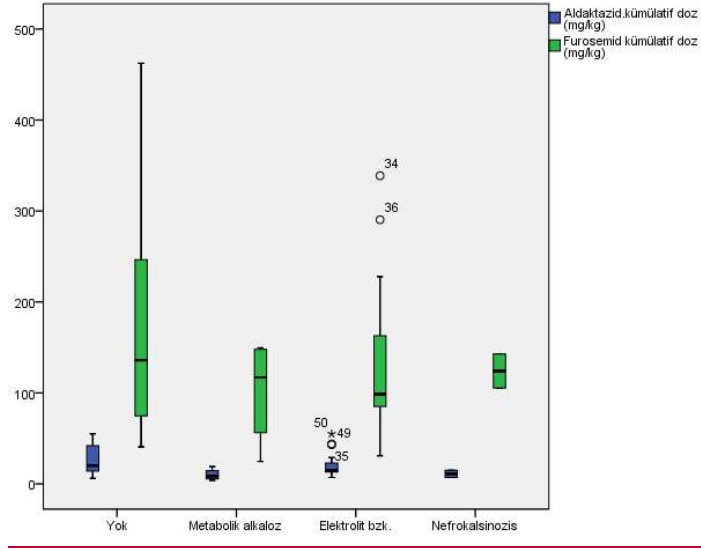
Hastaların %46,4'ü (109 hasta) aldaktazid kullandı. Hastaların %92,7'sine 1 mg/kg/gün ve %7,3'üne de 2 mg/kg/gün olarak verildi. Hastaların aldaktazid kullanma süresi minimum 1 gün, maksimum 196 gündü. Ortalama aldaktazid verilme süresi

20,8±23,7 gündü (Şekil 19). Aldaktazid kullanan hastaların kümülatif aldaktazid dozu ortancası 14 (3- 83) mg/kg olarak hesaplandı.



Şekil 19. Aldaktazid kullanım süresi ve dozu

Diüretik alan hastaların %72,2'sinde (151 hasta) diüretik kullanımına bağlı yan etki görülmezken, %5,2'sinde (11 hasta) hastada metabolik alkaloz, %22'sinde (46 hasta) elektrolit bozukluğu (aldaktazide bağlı hiperkalsemi ve furosemide bağlı hipokalemi hipokalsemi, hiponatremi) ve %3,8'inde (8 hasta) nefrokalsinozis görülmüştür. Furosemid kümülatif intermittant dozu ile diüretik ilişkili yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,169$, $p=0,029$). Furosemid kümülatif infüzyon dozu ile diüretik ilişkili yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,203$, $p=0,024$). Ayrıca furosemidi intermittant olarak alanların %85,5'inde yan etki görülmezken, infüzyon olarak alanların %69,4'ünde, hem intermittant hem infüzyon olarak alanların da %60,9'unda yan etki görülmemiştir. Yani furosemidi hem intermittant hem infüzyon olarak alan hastalarda diğerlerine göre daha fazla yan etki görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,016$)



Şekil 20. Kümülatif diüretik dozları ve yan etkiler arasındaki ilişki

Tablo 3. Çalışmaya Dahil Edilenlerin Prematür Olma Durumları ile Diüretik İlaç Kullanım Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi, Ankara, 2022

		Diüretik Yan Etki								<i>p</i> değeri
		Yok		Metabolik alkaloz		Elektrolit imbalansı		Nefrokalsinozis		
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*	
Prematürite (n=209)										
Var		23	67,6	1	2,9	9	26,5	1	2,9	0,76
Yok		128	73,1	9	5,1	34	19,4	4	2,3	
*:Satır Yüzdesi										

Tablo 3'te çalışmaya dahil edilenlerin prematür olma durumları ile diüretik ilaç kullanım yan etkilerinin değerlendirilmesi sunulmuştur. Prematür olanların %67,6'sında diüretik yan etkisi oluşmamışken, %2,9'unda metabolik alkaloz, %26,5'inde elektrolit imbalansı, %2,9'unda nefrokalsinozis oluşmuş; prematür olmayanların %73,1'inde diüretik yan etkisi oluşmamışken, %5,1'inde metabolik alkaloz, %19,4'ünde elektrolit imbalansı, %2,3'ünde nefrokalsinozis oluşmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,76$).

Çalışmaya inotroplardan dopamin, dobutamin, milrinon ve adrenalin dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 236 hastanın %79,2'si (187 hasta) bu inotropları kullandı (Tablo 4).

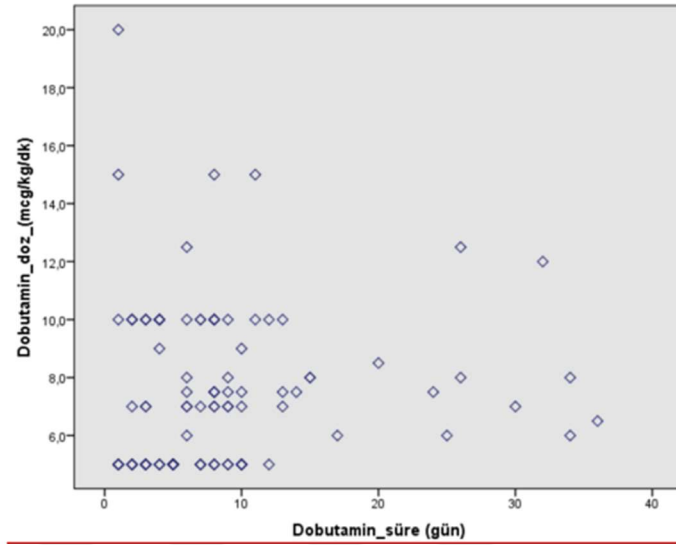
Tablo 4. İnotrop Kullanan Hastaların İlaç Türüne Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2022

İnotroplar		Sayı	%*
Dobutamin (n=187)			
	Var	103	55,1
	Yok	84	44,9
Dopamin (n=187)			
	Var	157	83,9
	Yok	30	16,1
Adrenalin (n=187)			
	Var	36	19,3
	Yok	151	80,7
Milrinon (n=187)			
	Var	96	51,3
	Yok	91	48,7
*:Sütun yüzdesi			

İnotrop alan hastaların inotropları farklı kombinasyonlar ile kullandığı görüldü. Hastaların %18,7'si (35 hasta) dopamin ve dobutamini, %15,5'i (29 hasta) dopamin, dobutamin ve milrinonu, %14,4'ü (27 hasta) dopamin ve milrinonu, %7,5'i (15 hasta) dopamin, dobutamin, milrinon ve adrenalin, %5,9'u (11 hasta) dopamin dobutamin ve adrenalin, %2,7'si (5 hasta) dopamin ve adrenalin, %2,7'si (5 hasta) dobutamin ve milrinonu, %2,1'i (4 hasta) dopamin, adrenalin ve milrinonu ve %1,1'i (2 hasta) dobutamin, adrenalin ve milrinonu kombine kullandığı görüldü. Hastaların %17,1'i (32 hasta) sadece dopamin, %8'i (15 hasta) sadece milrinon ve %3,7'si (7 hasta) ise sadece dobutamin kullandığı görüldü.

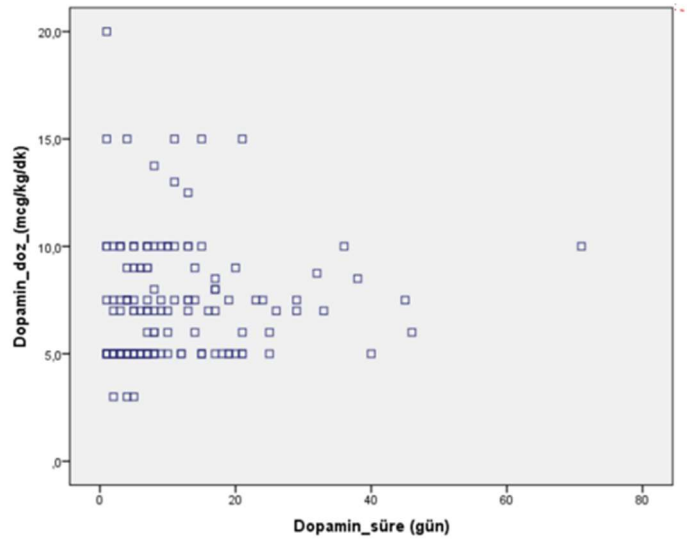
İnotrop kullanan hastaların %55,1'i (103 hasta) dobutamin kullandı. Dobutamin kullanma süresi ortalama $8,5 \pm 7$ gün, minimum 1, maksimum 36 gündü. Ortalama dozu 7,5 mcg/kg/dk iken minimum doz 5 mcg/kg/dk, maksimum doz 20 mcg/kg/dk olduğu görüldü. Dobutamin kullanan hastaların %36,5'i 5 mcg/kg/dk'dan, %22,1'i 10 mcg/kg/dk'dan, %12,5'i 7 mcg/kg/dk'dan, %8,7'si 7,5 mcg/kg/dk'dan, %5,8'i 8 mcg/kg/dk'dan, %3,8'i 6 mcg/kg/dk'dan, %2,9'u 15 mcg/kg/dk'dan, %1,9'u 9 mcg/kg/dk'dan, %1,9'u 12,5 mcg/kg/dk'dan, %1'i 6,5 mcg/kg/dk'dan, %1'i 8,5 mcg/kg/dk'dan, %1'i 12 mcg/kg/dk'dan

ve %1'i 20 mcg/kg/dk'dan aldı (Şekil 21). Dobutamin kullanan hastaların kümülatif dobutamin dozu ortancası 60480 (7200-552960) mg/kg olarak hesaplandı.



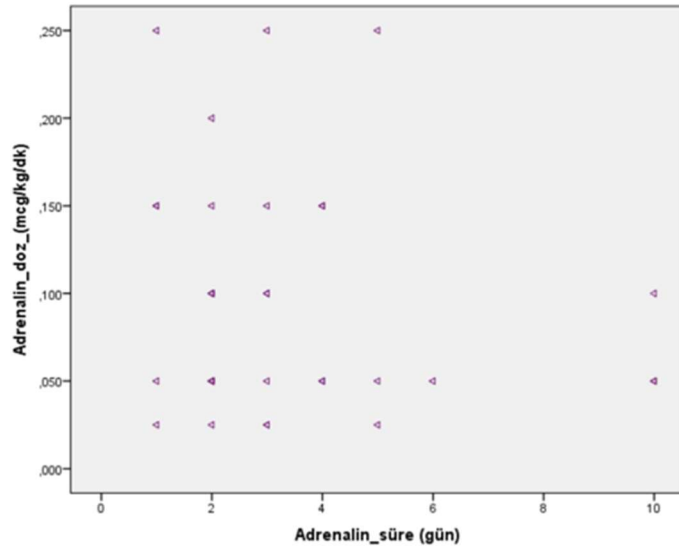
Şekil 21. Dobutamin kullanım süresi ve dozu

İnotrop kullanan hastaların %83,9'u (157 hasta) dopamin kullandı. Dopamin kullanma süresi ortalama $10,3 \pm 10,2$ gün, minimum 1, maksimum 71 gündü. Ortalama dozu 7,1 mcg/kg/dk iken minimum doz 3 mcg/kg/dk, maksimum doz 20 mcg/kg/dk olduğu görüldü. Dopamin kullananları %40,4'ü 5 mcg/kg/dk, %14,7'si 10 mcg/kg/dk, %12,2'si 7,5 mcg/kg/dk, %10,9'u 7 mcg/kg/dk, %5,1'i 6 mcg/kg/dk, %5,1'i 9 mcg/kg/dk, %3,2'si 15 mcg/kg/dk, %1,9'u 3 mcg/kg/dk, %1,9'u 8 mcg/kg/dk, %1,3'ü 8,5 mcg/kg/dk, %0,6'sı 8,75 mcg/kg/dk, %0,6'sı 12,5 mcg/kg/dk, %0,6'sı 13 mcg/kg/dk, %0,6'sı 13,75 mcg/kg/dk ve %0,6'sı 20 mcg/kg/dk dozdan kullandı (Şekil 22). Dopamin kullanan hastaların kümülatif dopamin dozu ortancası 70560 (7200- 1022400) mg/kg olarak hesaplandı.



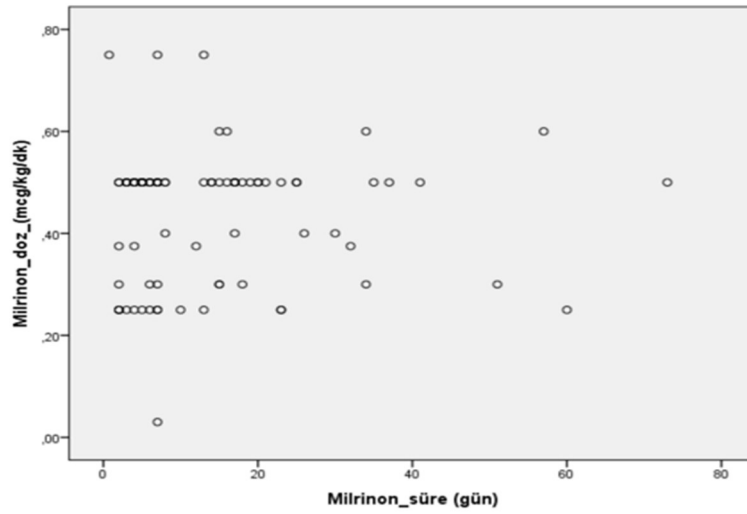
Şekil 22. Dopamin kullanım süresi ve dozu

Adrenalin kullanım oranı ise inotrop kullanan hastalar arasında %19,3'tü (36 hasta). Adrenalin kullanma süresi ortalama $3,3 \pm 2,3$ gün, minimum 1, maksimum 10 gündü. Ortalama dozu 0,19 mcg/kg/dk iken minimum doz 0,05 mcg/kg/dk, maksimum doz 0,5 mcg/kg/dk olduğu görüldü. Adrenalin kullanan hastaların adrenalin kullanma dozu hastaların %36,1'inde 0,1 mcg/kg/dk, %22,2'sinde 0,2 mcg/kg/dk, %16,7'sinde 0,3 mcg/kg/dk, %13,9'unda 0,05 mcg/kg/dk, %8,3'ünde 0,5 mcg/kg/dk ve %2,8'inde 0,4 mcg/kg/dk olduğu görüldü (Şekil 23). Adrenalin kullanan hastaların kümülatif adrenalin dozu ortancası 576 (72-3600) mg/kg olarak hesaplandı.



Şekil 23. Adrenalin kullanım süresi ve dozu

Milrinonu ise toplam 96 hasta kullandı (inotrop kullanan hastaların %51,3'ü). Milrinon kullanma süresi ortalama $13,3 \pm 13,5$ gün, minimum 1, maksimum 73 gündü. Ortalama dozu $0,44 \pm 0,11$ mcg/kg/dk iken minimum doz 0,25 mcg/kg/dk, maksimum doz 0,75 mcg/kg/dk olduğu görüldü. Milrinon kullanan hastaların %60,4'ünde 0,5 mcg/kg/dk, %14,6'sında 0,25 mcg/kg/dk, %9,3'ünde 0,3 mcg/kg/dk, %5,2'sinde 0,6 mcg/kg/dk, %4,2'sinde 0,375 mcg/kg/dk, %4,2'sinde 0,4 mcg/kg/dk ve %2,1'inde 0,75 mcg/kg/dk olarak kullanıldı (Şekil 24). Milrinon kullanan hastaların kümülatif milrinon dozu ortancası 5040 (302-430560) mg/kg olarak hesaplandı.



Şekil 24. Milrinon kullanım süresi ve dozu

İnotrop kullanan hastaların %96,3'ünde yan etki görülmezken, hastaların sadece %3,7'sinde aritmi, dolaşım bozukluğu ve trombositopeni gibi yan etkiler görüldü. İnotrop kombinasyonu ve yan etkiler arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %75'ine işitme testi için dış merkeze sevk edildiği, yapılan hastaların %24,2'sinin testi geçtiği %0,8 hastanın testi geçemediği görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %88,1'inin abdomen ultrasonu (USG) normal olarak değerlendirilirken, %9,3'ünde böbrek parankiminde ekojenite artışı, %1,7'sinde grade 1 hidronefroz, %0,4'ünde Grade 2 ve üzeri hidronefroz ve %0,4'ünde renal agenezi mevcuttu. Ayrıca 2 hastanın abdomen USG'si situs inversus totalis olarak değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SBÜ TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde 01.01.2015-31.12.2020 tarihleri arasında KKH tanısı ile takip edilen 236 hastada, sık kullanılan ilaçlardan PGE1, ACE inhibitörleri, diüretikler ve inotropaların yan etkileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın tanılarına bakıldığında, %25’inde pulmoner atrezi (PA) veya stenoz (PS), %22,8’inde aort koarktasyonu (AK), aort stenozu (AS), aort atrezisi veya isthmus hipoplazisi, %17,7’sinde TGA, %7,6’sında HSKS, %5,5’inde kesintili aortik ark (KAA), %5’inde total/parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, %3,3’ünde çift çıkımlı sağ ventrikül (DORV), PS veya pulmoner atrezi, %2,5’inde TOF, %1,6’sında trunkus arteriosus, %1,2’sinde ASD, VSD veya AVSD; %0,8’i çift girişli sol ventrikül, %1,2’sinde hipoplastik sağ ventrikül, %1,2’sinde ebstein anomalisi, %1,6’sında ligasyon gerektiren PDA ve %2,1’inde triküspit atrezisi olduğu görüldü. Çetin ve arkadaşlarının Eylül 2002 ve Ocak 2005 tarihlerinde yapmış olduğu çalışmada YYBÜ’de izlenen 107 term ve preterm hastanın 42’sinde (%39.3) PDA ve/veya PFO, 17’sinde (%15.9) izole ya da ASD ile birlikte VSD, 5’inde TGA, 5’inde trunkus arteriozus, 4’ünde HSKS, 2’sinde TA, 1’inde ebstein anomalisi, 1’inde TAPVD anomalisi ve 1’inde TOF görülmüştür (200). Tokel ve arkadaşlarının Nisan 1995-Haziran 1999 tarihleri arasında yapmış olduğu başka bir çalışmada ise KKH ön tanısıyla sevk edilen 190 hasta değerlendirilmiş olup hastaların %30,5’inde TGA, %25,3’ünde sağ ventrikül obstrüktif lezyonu, %23,7’sinde sol ventrikül obstrüktif lezyonu görülmüştür. Diğer tanılar arasında sol-sağ şanlı kalp hastalıkları, TAPVD, pulmoner hipertansiyonlu kompleks kalp hastalığı, trunkus arteriozus, TOF yer aldığı görülmüştür (201). Ertürk ve arkadaşlarının 2006 ve 2010 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada KKH nedeniyle YYBÜ’de takip edilen 300 vakanın %15.3’ünde VSD, %13.3’ünde septal hipertrofi, %12’sinde ASD, %10’unda TGA, %6.3’ünde PDA, %5’inde HSKS, %4.3’ünde atriyal septal anevrizma, %3.3’ünde PFO, %3.3’ünde AVSD, %3.3’ünde pulmoner atrezi, %2.7’sinde TOF, %2.7’sinde trunkus arteriozus, %2.7’sinde aort koarktasyonu, %2’sinde triküspit atrezisi, %2’sinde tek ventrikül, %1.7’sinde çift çıkımlı sağ ventrikül, %1.7’sinde KAA, %1.3’ünde ebstein anomalisi, %1.3’ünde PS, %1.3’ünde TAPVD, %1.3’ünde ektopia kordis ve %2,9’unda daha nadir görülen KKH tespit edilmiştir (202). Çalışmalar arasında KKH tanılarının farklılıklar olduğu

görülmüştür. Çalışmamızda KKH tanılarının farklılığı ve nadir görülen KKH'lerin merkezimizde daha fazla görülmesinin nedeni, hastanemizin konjenital kalp merkezi olmasına ve ülke genelinde acil girişimsel veya cerrahi müdahale gerektiren vakaların sevk edilmiş olmasına bağlanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların doğum haftasına bakıldığında minimum 31 hafta, maksimum 42 hafta, ortanca 38 hafta ve ortalama 37,9 hafta olduğu ve toplam 39 hastanın (%16,5) prematüre olarak doğduğu görüldü. Hastaların doğum ağırlığı ortalama 3023 ± 522 gramdı. Neuhert ve arkadaşlarının Aralık 2014-Kasım 2015 yılları arasında Almanya'da yapılmış olan çalışmaya dahil edilen hastaların doğum haftalarının ortalaması 33,6 hafta saptanmış (medyan=34, SD $\pm$ 4,66, minimum=24, maksimum=42) ve hastaların %54,6'sının prematüre olduğu tespit edilmiştir. Neubert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların doğum ağırlığı ortalama 2134 ± 935 gr olduğu görülmüştür (203). Leopoldino ve arkadaşlarının Nisan 2014-Ocak 2017 yılları arasında Brezilya'da yaptıkları çalışmada ise doğum haftaları ortalama 32.1 ± 4.1 olduğu ve doğum ağırlıklarının ortalama 1880 ± 880 gr olduğu görülmüştür (204). Çalışmamızda tespit edilen ortalama doğum ağırlığının daha fazla olması gebelik haftasının daha büyük olmasına bağlanabilir.

Hastalardan 103'ünün (%43,6) kız, 133'ünün (%56,4) erkek olduğu tespit edildi. Neubert ve arkadaşlarının Aralık 2014-Kasım 2015 yılları arasında Almanya'da yapılmış olan çalışmaya dahil edilen 183 hastanın %55,7'si (102) erkek ve %44,3'ü (81) kız olduğu görülmüştür (203). Leopoldino ve arkadaşlarının Nisan 2014-Ocak 2017 yılları arasında Brezilya'da yaptıkları 600 hastanın dahil edildiği çalışmada 265 hastanın (%44,1) kız 335 hastanın (%55,9) erkek olduğu saptanmıştır (204).

Çalışmamızda hastaların 166'sı (%70,3) sezaryen ile, 70'i (%29,7) normal spontan vajinal yol ile doğduğu tespit edildi. Leopoldino ve arkadaşlarının Nisan 2014-Ocak 2017 yılları arasında Brezilya'da yapmış oldukları çalışmada hastaların %35,2'sinin normal spontan vajinal yol ile doğduğu görülmüştür (204). Ertürk ve arkadaşlarının 2006 ve 2010 yılları arasında yapmış oldukları çalışmaya dahil edilen hastaların %37'si normal spontan vajinal yol ile ve %63'ü sezaryen ile doğduğu görülmüştür (202).

Hastaların 15'inde (%8,2) ailede KKH öyküsü mevcuttu. Ertürk ve arkadaşlarının 2006 ve 2010 yılları arasında Samsun'da yapmış oldukları çalışmaya dahil edilen hastaların %4,3'ünün ailesinde KKH öyküsü olduğu görülmüştür (202).

Maternal risklere bakıldığında ise, 5'inde (%2,5) annede diyabet, 8'inde (%4) sigara ve/veya alkol, 3'ünde (%1,3) hipertansiyon öyküsü mevcuttu. 2002 ve 2010 yılları arasında Kanada'da Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KKH olan yenidoğanların maternal risklerine bakılmış olup hastaların %2'sinde sigara ve alkol kullanımı, %0,6'sında diyabet, %0,6'sında hipertansiyon görülmüştür (19). Çalışmalar arasında bu oranların farklılığı Kanada'da yapılan çalışmanın örneklemdeki katılımcı sayısının daha fazla olması olabilir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar en erken yaşamlarının ilk günü, en geç 33. günde tanı almıştır. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 1 gün olduğu tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanemize yatış anındaki yaşı ortalama 6,7 olduğu görüldü. Kadivar ve arkadaşlarının Haziran 2002-Kasım 2005 yılları arasında Tahran'da yapmış olduğu çalışmada ortalama tanı alma süresi 11 gün, Ertürk ve arkadaşlarının 2006 ve 2010 yılları arasında Samsun'da yapmış oldukları çalışmada hastaların ortalama tanı alma süresi $6,35 \pm 7,18$ gün ve Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmada ortalama tanı yaşı $6,0 \pm 8,3$ gün olduğu görülmüştür (202, 205, 206). Çalışmamızda hastaların %20,8'i (49 hasta) prenatal tanı, %36,4'ü (86 hasta) postnatal ilk 24 saat içinde semptomatik olarak, %12,3'ü (29 hasta) postnatal 24. saatinden sonra YYBÜ'de semptomatik olarak, %30,1'i (71 hasta) taburculuk sonrası semptomatik olarak, %0,4'ü (1 hasta) ise pulse oksimetre taraması ile tanı almıştır. Prenatal tanı hastalar, tüm hastalarımızın %20,8'ini oluşturması sebebiyle hastalarımızın tanı yaşı diğer çalışmalara kıyasla daha küçük bulunmuş olabilir. Ayrıca hastanemize dış merkezlerden sevk ile başvuran hastaların sayısının fazla olması da hastaneye başvuru yaşının, tanı yaşından büyük olmasının sebebi olabilir.

Hastaların tanı semptomlarına bakıldığında ise 55 hastada (%23,3) siyanoz, 40 hastada (%16,9) solunum problemi, 13 hastada (%5,5) dolaşım bozukluğu veya şok, 29 hastada (%12,2) desatürasyon ve 53 hastada (22,4) muayenede üfürüm bulgusu görülmüştür. Prenatal tanı alan 45 hasta (%19) ve pulse oksimetre taramasını geçemeyen 1 hasta (%0,4) tanı anında asemptomatiktir. Prenatal tanı 1 hastanın solunum problemi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tanı semptomu olarak en sık görülen siyanoz; Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmada %54,3 gibi bir oranla en sık tanı semptomu olarak saptanmıştır. Bu sonuç merkezimizde olduğu gibi, çalışmanın yapıldığı merkezin acil girişimsel ve cerrahi ameliyatların yapıldığı merkez

olmasından ve ülke genelindeki KKH'li hastaların bu merkezlere gönderilmesi sebebiyle olabilir. Ceviz ve arkadaşları 58 DKH'lı yenidoğanın %9.6'sında, Çetin ve arkadaşları ise %13.1'de siyanoz saptamış ve DKH'nın en sık görülen ikinci semptomu olarak belirtmişlerdir (200, 207). Çalışmamızda en sık ikinci semptom olarak saptanan üfürüm, Aydoğdu ve arkadaşlarının Aralık 2000-Ağustos 2006 tarihleri arasında Aydın'da yapmış olduğu çalışmada KKH'liler en sık semptom olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %14,8'inde KKH'ye eşlik eden anomali mevcuttu. Multipl anomali görülme sıklığı Dorfman ve arkadaşlarının Ekim 2002-Eylül 2003 tarihleri arasında Philadelphia'da yaptığı çalışmada %22,6, Güven ve arkadaşlarının İzmir'de yaptığı çalışmada %13 olarak ve Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmasında ise hastaların %8,3 olarak tespit edilmiştir (7, 10, 11).

Çalışmamızda hastaların preop sorunlarına bakıldığında %28,8'inde sepsis, %12,3'ünde çoklu organ yetmezliği (MODS), %13,1'inde akut böbrek hasarı (ABH), %2,5'inde aritmi, %3,5'inde elektrolit imbalansı, %2'sinde NEK ve %0,5'inde intrakraniyal kanama olduğu bulundu ve hastaların %5,5'inin preop dönemde ABH nedeniyle periton diyalizi ihtiyacı oldu. Preop aynı anda birden fazla problem görülen hastalar olmasına rağmen hastaların %62,9'unda preop sorun olmamıştır. Dorfman ve arkadaşlarının Ekim 2002-Eylül 2003 tarihleri arasında Philadelphia'da yaptığı çalışmada da hastaların %39'unda görülen sepsis, en sık görülen preop sorun olarak tespit edilmiştir (208). Bizim çalışmamızda da en sık preop sorunun sepsis olması günümüzde de hala sepsisin en önemli sorun olmasını desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %56,4'üne (133 hasta) preop dönemde mekanik ventilatör desteği gerekmiştir. Dorfman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %46,6'sı preop dönemde entübe edilerek takip edilmiştir (208). Preop dönemde mekanik ventilatör ihtiyacının fazla olması YYBÜ'de KKH nedeniyle takip edilen hastaların kliniklerinin kötü olmasına ve cerrahi müdahale ihtiyacı olan hastaların takip edilmesine bağlanabilir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların %67,8'ine (160 hasta) preop dönemde PGE1 tedavisi verilmiş olup, %55,1'ine (130 hasta) preop dönemde inotrop tedavisi gerektiği görülmüştür. Gupta ve arkadaşlarının 2004-2013 yılları arasında Amerika'da yapmış oldukları çok merkezli çalışmada YYBÜ'de KKH ile takip edilen

hastaların %86,4'ünün preop dönemde PGE1 tedavisi ve %61,5'inin de inotrop tedavisi aldığı görülmüştür (209). Bu çalışmalarla KKH ile takip edilen hastaların preop dönemde destek ihtiyacının fazla olduğu söylenebilir.

Hastaların 77'sine (%32,6) tanısal amaçlı, 92'sine (%39) de girişimsel amaçlı kateterizasyon işlemi yapılmıştır. 236 hastanın 168'i (%71,2) opere olurken, 68'ine (%28,8) cerrahi operasyon yapılmamıştır. Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmasında hastaların %28,1'ine kateterizasyon yapılırken, %32,2'si opere edilmiştir (7). Dorfman ve arkadaşlarının Ekim 2002-Eylül 2003 tarihleri arasında Philadelphia'da yaptığı çalışmada ise hastaların %25'ine kateterizasyon işlemi, %77'si cerrahi operasyon yapılmıştır (10). Çalışmalar arasındaki benzerlik çalışmaların yapıldığı hastanelerin konjenital kalp merkezi olmalarından kaynaklanabilir.

Ameliyat edilen hastaların operasyon yaşı gün olarak ortalama 17,6, ortanca yaş 14'tür. Hastalar en erken 1. Gününde opere olurken en geç 84. gününde opere olmuştur. Gupta ve arkadaşlarının 2004-2013 yılları arasında Amerika'da yapmış oldukları çok merkezli çalışmada YYBÜ'de KKH nedeniyle opere edilen hastaların operasyon yaşı ortalama 7 gün, minimum 5, maksimum 10. Gününde opere edildiği tespit edilmiştir (209). Hastanemizde operasyon yaşının daha büyük olmasının nedeni hastanemize operasyon nedeniyle dış merkezden sevk edilen hastaların yaşlarının daha büyük olması ve preop dönemde sepsis olan hastalarının oranının daha yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda operasyon tiplerine bakıldığında en sık yapılan operasyon şekilleri hastaların %33,9'una uygulanan aort cerrahisi, %21,4'üne uygulanan BT şant operasyonu, %20,9'una uygulanan ASO, %7,7'sine uygulanan pulmoner band ve %6,5'ine uygulanan TAPVD operasyonu olduğu görülmüştür. Dorfman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %22,6'sına BT şant operasyonu, %15,8'ine Norwood operasyonunun ilk aşaması olan sağ ventrikülden pulmoner artere şant yapılan Sano modifikasyonu, %10,3'üne izole şant, %8,2'sine koarktasyon onarımı, %7,5'ine de ASO yapıldığı görülmüştür (208). Bu oranların farklılığı her iki çalışmanın örnekleminde bulunun KKH tiplerinin farklı olması olabilir.

Çalışmamızda hastaların postop dönemde mekanik ventilatör ihtiyacının ortalama 8,7 gün ortanca 5 gün ve maksimum 59 gün olduğu görülmüştür. Dorfman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada postop mekanik ventilasyon süresinin ortanca

değeri 84 saat (minimum 1.5 saat, maksimum 5.5 ay) olduğu görülmüştür (208). Hastaların postop komplikasyonlarına bakıldığında, en sık komplikasyonların 18 hastada (%10,7) görülen MODS, 15 hastada görülen (%8,9) sepsis, 13 hastada görülen (%7,7) postop ani arrest, 10 hastada görülen (%4,2) intraop ani arrest ve 9 hastada görülen (%5,4) pnömoni olduğu görülmüştür. Hiç komplikasyon görülmeyen 38 hasta ise opere olan hastaların %22,6'sıydı. Mandzukovska ve arkadaşlarının Makedonya'da 2013-2015 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada en sık görülen komplikasyon intrakraniyal kanama 2. Sıklıkla görülen komplikasyonun da pnömoni olduğu gösterilmiştir (210). Mirzaei ve arkadaşlarının İran'da yapmış oldukları çalışmada olguların %43,4'ünde komplikasyon görülmüş olup, sık görülen komplikasyonlar, %44,3'ünde görülen nefrolojik problemler, %40,3'ünde görülen pnömoni, %35,9'unda görülen anemi, %34,4'ünde görülen kardiyak problemler (arrest, kalp yetmezliği, aritmi), %17,2'sinde gastrointestinal problemler, %14,2'sinde görülen nörolojik olaylar, %7,8'sinde görülen enfeksiyon olduğu görülmüştür (211).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresi gün olarak ortalama değeri $33,3 \pm 24,4$ gün, minimum 7 maksimum 190 gün olduğu görüldü. Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmada ortalama yatış süresi $17,3 \pm 19,3$ gün, minimum 1, maksimum 110 gün olduğu görülmüştür (205). Çalışmamızdaki hastaların %67,7'sinin taburcu olduğu görüldü. Dorfman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %80,5'inin taburcu edildiği görülmüştür (208). Hastaların yatış süresinin uzun olması ve taburcu edilen hastaların oranının düşük olması hastanemizde daha ağır seyirli KKH'lerin takip edilmesi olabilir.

Hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların ise ortalama $35,9 \pm 32,5$ günlük iken, minimum 7 ve maksimum 200 günlük iken eksitus olduğu görüldü. Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmada ise ortalama eksitus yaşı ortalama $47,0 \pm 62,4$ gün (2-455 gün) olduğu görülmüştür (205). Eksitus olan hastaların %42,2'si (43 hasta) neonatal dönemde (ilk 30 gün), %32,4'ü (33 hasta) ilk 30 gününden sonra eksitus oldu. 26 hasta ise hastaneden taburcu olduktan sonra eksitus oldu. 236 hastanın toplamda 102'si (%43,2) eksitus oldu. Mortalite oranı da merkezlere göre değişmekte olup Shah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu oran %20, Çetin ve arkadaşlarının çalışmasında %25,2 ve Tokel ve arkadaşlarının çalışmasında ise %23,6 şeklinde bulunmuştur (200, 201, 212). Çetin ve arkadaşlarının çalışmasındaki

mortalite oranındaki yükseklik hasta popülasyonundaki prematür oranının fazla olmasına, Shah ve Tokel ve arkadaşlarının çalışmalarındaki mortalite oranındaki yükseklik ise merkezin başlıca girişimsel ve düzeltici ameliyatların yapıldığı merkez olması, intraoperatif ve postop komplikasyonların fazla görülmesine bağlı olabilir. Çalışmamızdaki mortalite oranının diğer çalışmalara göre yüksek olmasının sebebi taburcu olduktan sonra kaybedilen hastaların da orana dahil edilmesi olabilir.

Çalışmamızda eksitus olan hastaların operasyon zamanı ile ilişkisine bakıldığında, %28,4'ü (29 hasta) postop 3. Günden sonra, %19,6'sı (20 hasta) preop dönemde, %15,7'si (16 hasta) postop ilk 3 günde, %10,8'i (11 hasta) intraop dönemde ve %25,5'i de taburculuk sonrası eksitus olduğu görüldü. Zan ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında Adana'da yapmış oldukları çalışmada hastaların %17,1'i postop ilk 24 saat içinde kaybedildiği görülmüştür (205). Eksitus olan hastaların mortalite nedenlerine bakıldığında %20,6'sının (21 hasta) postop ani arrest olduğu, %21,5'inin (22 hasta) postop MODS ve/veya sepsis olduğu, %14,7'sinin (15 hasta) preop MODS veya sepsis olduğu, %10,8'inin (11 hasta) intraop eksitus olduğu, %3,9'unun (4 hasta) preop ani arrest olduğu, %2'sinin (2 hasta) şantının çalışmadığı, %1'inin (1 hasta) anjio sırasında eksitus olduğu ve %25,5'inin (26 hasta) taburculuk sonrası 2. operasyon veya alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle eksitus olduğu görüldü. Zan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ölüm nedenleri en sık kardiyojenik şok ve sepsis olduğu görülmüştür (205). Bulut ve arkadaşlarının Eylül 2007-Eylül 2009 tarihleri arasında İzmir'de yapmış oldukları çalışmada kaybedilen hastaların ölüm nedenleri; en sık kalp yetmezliği, enfeksiyon ve pnömoni olduğu tespit edilmiştir (213). Çalışmamızın mortalite verileri literatürler benzer bulunmuştur, bunun sebebi KKH ile takipli hastaların mortalite oranının yüksek olması ve nedenlerinin kardiyak ve enfeksiyon kaynaklı olması olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %38,1'inde (90 hasta) ilaç ilişkili yan etki görüldü. Dos Santos ve arkadaşlarının 2001 yılında Brezilya'da yapmış oldukları çalışmada hastanede yatan pediatrik popülasyonda ilaca bağlı yan etki görülme oranı %12,5 olarak bulunmuştur (214). Leopoldino ve arkadaşlarının Brezilya'da Nisan 2014-Ocak 2017 yılları arasında YYBÜ'de takip edilen hastalarda yaptıkları çalışmada ise hastaların %22'sinde tek ilaç ile yan etki, %11,8'inde iki ilaç ile yan etki ve %26,7'sinde üç veya daha ilaç ile yan etki görülmüştür (204). Dos Santos ve arkadaşlarının çalışmasında yan eki görülme oranının düşük olması çalışmanın daha büyük çocuklarda yapılmış

olmasına bağlanabilir. Leopoldino ve arkadaşlarının çalışmasına oranla çalışmamızda nispeten daha fazla yan etki görülmesi de çalışmamızda KKH ile takip edilen yenidoğanları dahil etmemize ve KKH ile takip edilen hastalarda ek komorbid durumların daha fazla olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda prematürite ile ilaç ilişkili yan etki görülme ilişkisine bakıldığında, prematür olanların %59'unda, prematür olmayanların %62,4'ünde ilaç kullanımı sonucu yan etki oluşmuş olup bunlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Neubert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prematürite ve ilaç yan etki görülmesi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (203). Bu ilişki Neubert ve arkadaşlarının çalışmasına dahil olan hastaların büyük çoğunluğunu preterm infantlardan oluşması olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %64,4'ü (152 hasta) PGE1 kullandı. PGE1 kullanan hastaların 124'ünde (%81,6) yan etki görülmezken, 13'ünde (%8,6) ateş, 9'unda (%5,9) apne, 3'ünde (%2) elektrolit bozukluğu ve 3'ünde (%2) hiperostosis görüldü. Aykanat ve arkadaşlarının Ocak 2012-Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul'da yapmış oldukları 35 hastanın dahil edildiği çalışmada PGE1'e bağlı yan etki hastaların %31'inde (11 hasta) 18 yan etki görülmüştür. Görülen yan etkiler sık görülme şekline göre apne (5 hasta), mide çıkış obstrüksiyonu (5 hasta), elektrolit bozukluğu (4 hasta), metabolik alkaloz (3 hasta) ve idrar çıkışında artma (1 hasta) olarak sıralanmıştır (215). Çalışmamızda yan etki görülme oranının yüksek olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ile ilişkili olabilir.

Hastaların PGE1 kullanma süresi ortalama $9,5 \pm 7,4$ gün, minimum 1 gün, maksimum 48 gün olduğu görüldü. G Tálosi ve arkadaşlarının Ocak 1997 ile Aralık 2002 arasında Macaristan'da yaptıkları çalışmada PGE1 kullanım süresi ortalama 64.9 gün olarak saptanmıştır (216). Aykanat ve arkadaşlarının Ocak 2012-Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul'da yapmış oldukları çalışmada ise PGE1 tedavi süresi 15.29 ± 20.29 gün olarak tespit edilmiştir (215). Çalışmamızda PGE1 uygulanma dozu ortalama $0,03 \pm 0,02$ mcg/kg/dk, minimum 0,01 mcg/kg/dk, maksimum 0,15 mcg/kg/dk idi. PGE1 kullanan hastaların kümülatif PGE1 dozu ortancası 302,4 (14-4320) mcg/kg olarak hesaplandı. Aykanat ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PGE1 kümülatif dozu 765.66 ± 565.8 mcg/kg olarak hesaplanmıştır (215). G Tálosi ve arkadaşlarının Ocak 1997 ile Aralık 2002 arasında Macaristan'da yapmış oldukları çalışmada PGE1 tedavisinin dozu ortalama 0.027 ± 0.014 mcg/kg/dk olduğu görülmüştür ve aynı çalışmada kümülatif PGE1 ortancası

1681.6 mcg/kg (410.4 – 6840) olarak bulunmuştur (216). Çalışmamızda PGE1 kümülatif dozu ile PGE1'e bağlı yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptandı ve yüksek kümülatif dozlarda hiperostozun daha fazla görüldüğü dikkati çekti. Aykanat ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise PGE1'in kümülatif dozu ile yan etki insidansı arasında istatistiksel bir anlam bulunamadığı görülmüştür (215).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %43,6'sı (103 hasta) ACE inhibitörü kullandı. ACE inhibitörü kullanan hastaların %84,6'sında yan etki görülmezken, %14,4'ünde oligüri, %1'inde hiperpotasemi görüldü. Ortalama ACE inhibitörü verilme süresi $19,2 \pm 18,6$ gündü. ACE inhibitörü kullanan hastaların kümülatif ACE inhibitörü dozu ortancası 0,66 (0,08- 15) mg/kg olarak bulundu ve ACE inhibitörü kümülatif dozu ile ACE inhibitörü ilişkili yan etkiler arasında ilişki anlamlı bulunmadı. L.C. Ku ve arkadaşlarının 1997-2012 yılları arasında Amerika'da yapmış oldukları çalışmada YYBÜ'de takip edilen hastalarda enapril kullanımına bağlı görülen yan etkilere bakılmış ve hastaların toplam %21'inde ilaç ilişkili yan etki bulunmuştur. Hastaların %13'ünde hiperpotasemi, %5'inde kreatininde artış, %4'ünde hipotansiyon ve %3'ünde ölüm görülmüştür. Aynı çalışmada ilaç kullanımının ortalanca süresi ortalanca hastanede kalış süresi 64 gün olduğu görülmüştür (27-103). Bu çalışmada yan etkiler uzun süreli kullanımla ilişkilendirilmiş ve ölüm görülmesi uzun süreli kullanımla ilişkili bulunmuştur (217). Çalışmamızda ölüm gibi yan etki görülmemesi çalışmamızın KKH olan hastalarda yapılması ve eksitus olan hastaların ölüm nedenlerinin altta yatan başka problemlere bağlı olması olabilir.

Çalışmamıza hastaların diüretiklerden furosemid ve aldaktazidi sık kullanması sebebiyle bu iki ilaç dahil edildi. Hastaların %88,1'i (208 hasta) furosemid kullandı. Hastaların %46,4'ü (109 hasta) aldaktazid kullandı. Hastaların furosemid kullanma süresi ortalama $22,9 \pm 18,1$ gündü. Ortalama aldaktazid verilme süresi $20,8 \pm 23,7$ gündü. TH Mohamed ve arkadaşlarının Amerika'da yapmış oldukları çalışmada yenidoğanlarda diüretik kullanımı ve akut böbrek hasarı incelenmiş olup diüretik kullanımının ortalanca süresi 18 gün (5-65) olduğu görülmüştür (218). MM Laughon ve arkadaşlarının 1997 ve 2011 yılları arasında Amerika'da prematürelerde diüretik kullanımını inceledikleri çalışmada ise diüretik kullanımının ortalanca süresi 6 gün (2-24) olduğu gösterilmiştir (219). Çalışmamızda diüretik kullanım süresinin uzun olması çalışma grubunun sadece KKH hastalarından oluşması ve hastalarda KY bulgularının daha fazla görülmesi olabilir.

Çalışmamızda aldaktazid kullanan hastaların kümülatif doz ortancası 14 (3- 83) mg/kg olarak hesaplandı. Hastalar furosemidi ise 24 saatlik infüzyon olarak ve/veya intermittant olarak aldı. Furosemidi kullananların %40,7'si intermittant olarak, %17,2'si infüzyon olarak %42,1'i de hem intermittant hem infüzyon olarak kullandı. Furosemid kullanan hastalardan intermittant olarak kullananların kümülatif dozu ortancası 21 (3- 154) mg/kg, infüzyon olarak kullananların kümülatif dozu ortancası 113 (20,4-462,4) mg/kg olarak hesaplandı. EJ Thompson ve arkadaşlarının 1997-2016 yılları arasında Kuzey Amerika'da YYBÜ'de furosemid kullanımını incelemiş oldukları çalışmada furosemid, hastaların %71'i ine infüzyon, %19'una intermittant, %10'una da hem intermittant hem infüzyon olarak verildiği görülmüştür ve aynı çalışmada infüzyon olarak kullananların kümülatif dozu ortancası 20 (10-54) mg/kg, intermittant olarak kullananların kümülatif dozu ortancası 21 (10-52) mg/kg olarak hesaplanmıştır (220). İntermittant kullanım dozları çalışmalar arasında benzer bulunmuş olup infüzyon dozu bizim çalışmamızda yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda takip ettiğimiz hastaların KY bulguları ön planda olması sebebiyle diüretik kullanım ihtiyacı özellikle de furosemid infüzyonu ihtiyacı fazladır bu sebeple hastalara daha yüksek dozlarda veya daha uzun süreli infüzyon tedavisi vermemiz gerekmektedir bu nedenle çalışmamızda infüzyon dozu daha yüksek bulunmuş olabilir.

Diüretik alan hastaların %72,2'sinde (151 hasta) diüretik kullanımına bağlı yan etki görülmezken, %5,2'sinde (11 hasta) hastada metabolik alkaloz, %22'sinde (46 hasta) elektrolit bozukluğu (aldaktazide bağlı hiperkalsemi ve furosemide bağlı hipokalemi hipokalsemi, hiponatremi) ve %3,8'inde (8 hasta) nefrokalsinozis görülmüştür. MM Laughon ve arkadaşlarının 1997 ve 2011 yılları arasında Amerika'da prematürelere diüretik kullanımını inceledikleri çalışmada bütün diüretikler ile ilişkili toplamda %4,2 oranında ve sadece furosemid ilişkili %3,5 oranında yan etki görülmüştür. Yan etkiler arasında en sık görülen laboratuvar anomalileri trombositopeni ve elektrolit bozuklukları olduğu görülmüştür (219). Saarela ve arkadaşları ise Ocak 1995-Aralık 1996 yılları arasında KY gelişen ve furosemid başlanan yenidoğanları 2 yıl süreyle izlemiş ve nefrokalsinozis gelişme durumunu incelemişlerdir. Bu çalışmada nefrokalsinozis görülme oranı %14 olarak tespit edilmiştir (221). Çalışmamızda farklı olarak metabolik alkaloz görülmesi hastalarına altta yatan hastalıklarından ötürü günlük kan gazı alınmasına ve bu konuda farkındalığın yüksek olmasına bağlanabilir. Nefrokalsinozis saptanma oranının

düşüklüğü de çalışmamıza hastaların taburculuk sonrası takiplerinin dahil edilmemesi olabilir.

Çalışmamızda furosemidin hem kümülatif intermittant dozu hem de kümülatif infüzyon dozu ile diüretik ilişkili yan etkiler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca furosemidi hem intermittant hem infüzyon olarak alan hastalarda diğerlerine göre daha fazla yan etki görüldü. Bu durum çalışmamızda KKH ile takipli hastalarda diüretik kullanımının hem daha uzun hem de daha yüksek dozdan kullanılmasının yan etki görülme oranının yüksek görülmesini açıklayabilir.

Çalışmamıza dahil edilen 236 hastanın %79,2'si, dopamin, dobutamin, milrinon ve adrenalinden en az birini kullanmıştır. İnotrop tedavisi alan hastalardan %83,9'unun dopamin, %55,1'inin dobutamin, %51,3'ünün milrinon ve %19,3'ünün adrenalin kullandığı görüldü ve inotropları farklı kombinasyonlar ile kullanan hastalar mevcuttu. En sık görülen üç kombinasyonun, hastaların %18,7'sinde görülen (35 hasta) dopamin ve dobutaminin birlikte kullanımı, %15,5'inde (29 hasta) görülen dopamin, dobutamin ve milrinonun birlikte kullanımı ve %14,4'ünde (27 hasta) görülen dopamin ve milrinonun birlikte kullanımı olduğu görüldü. Burns ve arkadaşlarının 2009-2014 yıllarında Norveç'te yapmış olduğu çalışmada YYBÜ'de takip edilen 36.397 hastanın %2,7'si inotrop tedavisi almıştır ve bunların %89,8'i dopamin, %25,8'i adrenalin, %20,3'ü dobutamin, %5,6'sı milrinon, %3,5'i norepinefrin ve %0,5'i levosimendan kullandığı görülmüştür. En yaygın ilaç kombinasyonları ise dopamin+epinefrin (136 hasta, %14) ve dopamin+dobutamin (98 hasta, %10,1) olduğu görülmüştür (222). Çalışmamızda epinefrinin daha geri planda olup milrinonun daha sık kullanılmasının nedeni Norveç'te yapılan çalışma yılları arasında epinefrin kullanımının daha yaygın olması olabilir.

Dobutamin kullanma süresi ortalama $8,5 \pm 7$ gün, minimum 1, maksimum 36 gündü. Ortalama dozu 7,5 mcg/kg/dk, maksimum dozu maksimum doz 20 mcg/kg/dk ve kümülatif dozu ortancası 60480 (7200-552960) mg/kg olarak hesaplandı. Dopamin kullanma süresi ortalama $10,3 \pm 10,2$ gün, minimum 1, maksimum 71 gündü. Ortalama dozu 7,1 mcg/kg/dk, maksimum doz 20 mcg/kg/dk ve kümülatif dopamin dozu ortancası 70560 (7200-1022400) mg/kg olarak hesaplandı. Adrenalin kullanma süresi ortalama $3,3 \pm 2,3$ gün, minimum 1, maksimum 10 gündü. Ortalama dozu 0,19 mcg/kg/dk, maksimum doz 0,5 mcg/kg/dk ve kümülatif adrenalin dozu ortancası 576 (72-3600) mg/kg olarak hesaplandı.

Milrinonu kullanma süresi ise ortalama $13,3 \pm 13,5$ gün, minimum 1, maksimum 73 gündü. Ortalama dozu $0,44 \pm 0,11$ mcg/kg/dk, maksimum doz 0,75 mcg/kg/dk ve kümülatif milrinon dozu ortancası 5040 (302-430560) mg/kg olarak hesaplandı. Burns ve arkadaşlarının 2009-2014 yıllarında Norveç'te yapmış olduğu çalışmada ise dopamin maksimum dozu 10 mcg/kg/dk, dobutamin maksimum dozu 8,3 mcg/kg/dk ve adrenalin maksimum dozu 0,3 mcg/kg/dk olarak hesaplanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada inotropların kullanılma sürelerine bakılmış olup dopamin infüzyon süresinin ortancası 46 saat (0-969 saat), adrenalin infüzyon süresi ortancası 33 saat ve dobutamin için de bu sürenin ortancası 22 saat olarak hesaplanmıştır. Çalışmada milrinon adrenalin ve noradrenalin de incelenmiş olup bu veriler hakkında bilgi verilmemiştir (222). Çalışmamızda inotropların hem süresi hem dozu daha fazla bulunmasının nedeni örneklemimizi kritik KKH olan yenidoğanlar oluşturması olabilir. Hastalarımız arasında son dönem KKH olup opere edilemeden eksitus olan hastaların da olması bu tedavilerin yüksek doz yapılmasına neden olmuş olabilir.

İnotrop kullanan hastaların %96,3'ünde yan etki görülmezken, hastaların sadece %3,7'sinde aritmi, dolaşım bozukluğu ve trombositopeni gibi yan etkiler görüldü. İnotrop kombinasyonu ve yan etkiler arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda inotropa bağlı yan etki yok denecek kadar azdır bu durum çalışmanın retrospektif olması ve hastaların ek komorbid durumlarının yan etkileri maskeleyebilmiş olma ihtimali sebebiyle kayıtlardan yan etki tespit edilememiş olabilir. Bu sebeple daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde 01.01.2015-31.12.2020 tarihleri arasında KKH tanısı ile takip edilen 236 hastada, sık kullanılan ilaçlardan PGE1, ACE inhibitörleri, diüretikler ve inotropaların yan etkileri retrospektif olarak değerlendirildi.

- En sık KKH tanıları: Hastaların %25'inde pulmoner atrezi (PA) veya stenoz (PS), %22,8'inde aort koarktasyonu (AK), aort stenozu (AS), aort atrezisi veya isthmus hipoplazisi, %17,7'sinde TGA olarak bulundu.
- Tüm hastaların ortalama gebelik yaşının 37,9 hafta olduğu, toplam 39 hastanın (%16,5) prematüre olarak doğduğu ve hastaların doğum ağırlığının ortalama 3023 gram olduğu görüldü. Hastalardan 103'ünün (%43,6) kız, 133'ünün (%56,4) erkek olduğu tespit edildi.
- Hastaların KKH tanısı alma yaşı ortanca 1 gün (1 ila 33 gün arası), prenatal tanı oranı %20,8'idi (49 hasta).
- Hastaların başvuru semptomları 55 hastada (%23,3) siyanoz, 40 hastada (%16,9) solunum problemi, 13 hastada (%5,5) dolaşım bozukluğu veya şok, 29 hastada (%12,2) desatürasyon ve 53 hastada (22,4) muayenede üfürüm idi.
- Hastaların 77'sine (%32,6) tanısal amaçlı, 92'sine (%39) de girişimsel amaçlı kateterizasyon işlemi yapılmıştır.
- 236 hastanın 168'i (%71,2) opere olurken, 68'ine (%28,8) cerrahi operasyon yapılmamıştır. Ameliyat edilme yaşının ortanca 14 gün (1 ila 84 gün arası) olduğu görüldü. Operasyon tiplerine bakıldığında en sık yapılan operasyon hastaların %33,9'una uygulanan aort cerrahisi, %21,4'üne uygulanan BT şant operasyonu, %20,9'una uygulanan ASO, %7,7'sine uygulanan pulmoner band ve %6,5'ine uygulanan TAPVD operasyonu olduğu görülmüştür.
- Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede yatış süresi gün olarak ortanca değeri 26 gün (7-190) olduğu görüldü.

- Neonatal mortalite (postnatal ilk 30 gün) oranı %18,6 (n=44), genel mortalite oranı %43,2 (n=102) idi. Hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların ise eksitus günü ortanca 25 gündü (7-200).
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların %38,1'inde (90 hasta) ilaç ilişkili yan etki görüldü. Çalışmamızda prematürite ile ilaç ilişkili yan etki görülmesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların %64,4'ü (152 hasta) PGE1 kullandı. PGE1 kullanan hastaların 124'ünde (%81,6) yan etki görülmezken, 13'ünde (%8,6) ateş, 9'unda (%5,9) apne, 3'ünde (%2) elektrolit bozukluğu ve 3'ünde (%2) hiperostosis görüldü. PGE1 kullanan hastaların kümülatif PGE1 dozu ortancası 302,4 (14-4320) mcg/kg olarak hesaplandı. Çalışmamızda PGE1 kümülatif dozu ile PGE1'e bağlı yan etkiler arasında pozitif korelasyon saptandı ve yüksek kümülatif dozlarda hiperostozun daha fazla görüldüğü dikkati çekti.
- Çalışmaya dahil edilen hastaların %43,6'sı (103 hasta) ACE inhibitörü kullandı. ACE inhibitörü kullanan hastaların %84,6'sında yan etki görülmezken, %14,4'ünde oligüri, %1'inde hiperpotasemi görüldü. ACE inhibitörü kümülatif dozu ile ACE inhibitörü ilişkili yan etkiler arasında ilişki anlamlı bulunmadı.
- Çalışmamıza hastaların diüretiklerden furosemid ve aldaktazidi sık kullanması sebebiyle bu iki ilaç dahil edildi. Hastaların %88,1'i (208 hasta) furosemid kullandı. Hastaların %46,4'ü (109 hasta) aldaktazid kullandı. Furosemidi kullananların %40,7'si intermittant olarak, %17,2'si infüzyon olarak %42,1'i de hem intermittant hem infüzyon olarak kullandı. Diüretik alan hastaların %72,2'sinde (151 hasta) diüretik kullanımına bağlı yan etki görülmezken, %5,2'sinde (11 hasta) hastada metabolik alkaloz, %22'sinde (46 hasta) elektrolit bozukluğu (aldaktazide bağlı hiperkalsemi ve furosemide bağlı hipokalemi hipokalsemi, hiponatremi) ve %3,8'inde (8 hasta) nefrokalsinozis görülmüştür. Çalışmamızda furosemidin hem kümülatif intermittant dozu hem de kümülatif infüzyon dozu ile diüretik ilişkili yan etkiler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ayrıca furosemidi hem intermittant hem infüzyon olarak alan hastalarda diğerlerine göre daha fazla yan etki görüldü.

- Toplam 236 hastanın %79,2'si, dopamin, dobutamin, milrinon ve adrenalinden en az birini kullanmıştır. İnotrop tedavisi alan hastalardan %83,9'unun dopamin, %55,1'inin dobutamin, %51,3'ünün milrinon ve %19,3'ünün adrenalin kullandığı görüldü ve inotropları farklı kombinasyonlar ile kullanan hastalar mevcuttu. En sık görülen üç kombinasyonun, hastaların %18,7'sinde görülen (35 hasta) dopamin ve dobutaminin birlikte kullanımı, %15,5'inde (29 hasta) görülen dopamin, dobutamin ve milrinonun birlikte kullanımı ve %14,4'ünde (27 hasta) görülen dopamin ve milrinonun birlikte kullanımı olduğu görüldü İnotrop kullanan hastaların %96,3'ünde yan etki görülmezken, hastaların sadece %3,7'sinde aritmi, dolaşım bozukluğu ve trombositopeni gibi yan etkiler görüldü. İnotrop kombinasyonu ve yan etkiler arasında ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study. *American journal of epidemiology*. 1985;121(1):31-6.
2. Fyler D, Rothman K, Buckley L, Cohn H, Hellenbrand W, Castaneda A. The determinants of five year survival of infants with critical congenital heart disease. *Cardiovascular clinics*. 1981;11(2):393-405.
3. Ertürk EY, Küçüködük Ş, Baysal K, AYYILDIZ P, YILMAZ A, Gönül O. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde konjenital kalp hastalığı tanısı alan olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2016;14(2):67-73.
4. Zhang T-N, Wu Q-J, Liu Y-S, Lv J-L, Sun H, Chang Q, et al. Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses With More Than 120 Million Participants. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:137.
5. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(6):807-13.
6. Ishikawa T, Iwashima S, Ohishi A, Nakagawa Y, Ohzeki T. Prevalence of congenital heart disease assessed by echocardiography in 2067 consecutive newborns. *Acta Paediatrica*. 2011;100(8):e55-e60.
7. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*: Saunders Philadelphia; 2004.
8. Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(3):445-9.
9. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2789-800.
10. Wu M-H, Chen H-C, Lu C-W, Wang J-K, Huang S-C, Huang S-K. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(5):782-5.
11. Van Der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic

review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2241-7.

12. Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-900.

13. Control CfD, Prevention. Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2006;54(51):1301-5.

14. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2003;18(2):111-21.

15. Prasad C, Chudley AE. Genetics and cardiac anomalies: the heart of the matter. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2002;69(4):321-32.

16. Nisli K, Oner N, Candan S, Kayserili H, Tansel T, Tireli E, et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta cardiologica*. 2008;63(5):585-9.

17. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Progress in Pediatric cardiology*. 2004;19(1):5-13.

18. Yokouchi-Konishi T, Yoshimatsu J, Sawada M, Shionoiri T, Nakanishi A, Horiuchi C, et al. Recurrent congenital heart diseases among neonates born to mothers with congenital heart diseases. *Pediatric cardiology*. 2019;40(4):865-70.

19. Liu S, Joseph K, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation*. 2013;128(6):583-9.

20. Löser H, Majewski F. Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. Report of 16 cases. *Heart*. 1977;39(12):1374-9.

21. Cohen LS, Friedman J, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama*. 1994;271(2):146-50.

22. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(6):990-5.

23. Canan A, Ashwath R, Agarwal PP, François C, Rajiah P. Multimodality Imaging of Transposition of the Great Arteries. *RadioGraphics*. 2021;41(2):338-60.

24. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006;114(24):2699-709.
25. İlker Ufuk Sayıcı UAÖ. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları. In: Akelma Z, editor. *Pediatric, DrSami Ulus*2021. p. 1062-6.
26. Gottlieb D, Schwartz ML, Bischoff K, Gauvreau K, Mayer Jr JE. Predictors of outcome of arterial switch operation for complex D-transposition. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(5):1698-703.
27. Wernovsky G. Transposition of the Great Arteries. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*. 7. Philadelphia2008. p. 1039.
28. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB, Roehl SL, Kensey RC. Prostaglandin E1 infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. *Circulation*. 1981;64(5):899-905.
29. Hiremath G, Natarajan G, Math D, Aggarwal S. Impact of balloon atrial septostomy in neonates with transposition of great arteries. *Journal of Perinatology*. 2011;31(7):494-9.
30. Tokel NK. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları: Akciğer Kan Akımında Artma Yapanlar. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatric*. Ankara2017. p. 3068-79.
31. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation*. 2004;110(11_suppl_1):II-128-II-32.
32. Emani SM, Beroukhi R, Zurkowski D, Pigula FA, Mayer JE, del Nido PJ, et al. Outcomes after anatomic repair for d-transposition of the great arteries with left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2009;120(11_suppl_1):S53-S8.
33. Navabi MA, Shabani R, Kiani A, Rahimzadeh M. The effect of ventricular septal defect enlargement on the outcome of Rastelli or Rastelli-type repair. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;138(2):390-6.
34. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American college of cardiology*. 2002;39(12):1890-900.
35. JM C, WB R. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart; report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1957;6(1):44-64.

36. Sanmit K, Basu NCD. Congenital Defects of the Cardiovascular System. In: Richard J. Martin AAF, Michele C. Walsh editor. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 2020. p. 1342-63.
37. GATHMAN GE, NADAS AS. Total anomalous pulmonary venous connection: clinical and physiologic observations of 75 pediatric patients. *Circulation*. 1970;42(1):143-54.
38. Ishino K, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R. Preoperative extracorporeal membrane oxygenation in newborns with total anomalous pulmonary venous connection. *Cardiovascular Surgery*. 1999;7(4):473-5.
39. Raisher BD, Grant JW, Martin TC, Strauss AW, Spray TL. Complete repair of total anomalous pulmonary venous connection in infancy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104(2):443-8.
40. Lock JE, Bass JL, Castaneda-Zuniga W, Fuhrman BP, Rashkind WJ, Lucas Jr RV. Dilation angioplasty of congenital or operative narrowings of venous channels. *Circulation*. 1984;70(3):457-64.
41. Meadows J, Marshall AC, Lock JE, Scheurer M, Laussen PC, Bacha EA. A hybrid approach to stabilization and repair of obstructed total anomalous pulmonary venous connection in a critically ill newborn infant. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(4):e1-e2.
42. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J. The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics*. 1978;62(5):811-8.
43. Gordon BM, Rodriguez S, Lee M, Chang R-K. Decreasing number of deaths of infants with hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(3):354-8.
44. Tchervenkov CI, Jacobs ML, Tahta SA. Congenital heart surgery nomenclature and database project: hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69(3):170-9.
45. Mäkitallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006;113(11):1401-5.

46. Granelli Ad-W, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganäs L, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *Bmj*. 2009;338.
47. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation*. 2004;109(19):2326-30.
48. Hawkins JA, Doty DB. Aortic atresia: morphologic characteristics affecting survival and operative palliation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1984;88(4):620-6.
49. Hoque T, Richmond M, Vincent JA, Bacha E, Torres A. Current outcomes of hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septum: a single-center experience. *Pediatric cardiology*. 2013;34(5):1181-9.
50. Meza JM, Hickey EJ, Blackstone EH, Jaquiss RD, Anderson BR, Williams WG, et al. The optimal timing of stage 2 palliation for hypoplastic left heart syndrome: an analysis of the pediatric heart network single ventricle reconstruction trial public data set. *Circulation*. 2017;136(18):1737-48.
51. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian S, Lee T, Ohye RG, et al. Fontan operation in the current era: a 15-year single institution experience. *Annals of surgery*. 2008;248(3):402-10.
52. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, Vijay P, Turrentine MW. Truncus arteriosus repair: outcomes, risk factors, reoperation and management. *European journal of cardiothoracic surgery*. 2001;20(2):221-7.
53. Bernstein D. Cyanotic Congenital Heart Disease: Lesions Associated With Increased Pulmonary Blood Flow. In: Robert M. Kliegman JWSG, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. p. 2407-20.
54. Swanson TM, Selamet Tierney ES, Tworetzky W, Pigula F, McElhinney DB. Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis. *Pediatric cardiology*. 2009;30(3):256-61.
55. Schweigmann U, Meierhofer C. Strategies for the treatment of acute heart failure in children. *Minerva cardioangiologica*. 2008;56(3):321-33.

56. Küçükosmanoğlu O. Akciğer Kan Akımında Azalma Yapanlar. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. ankara2017. p. 3080-8.
57. Fyler DC. Report of the New England regional infant cardiac program. *Pediatrics*. 1980;65:377-461.
58. Fallot E. Contribution a lanatomie pathologique de la maladie bleue (cyanotic cardiaque). *Marseille méd*. 1888;25:77,138,207,341,403.
59. Bernstein D. Cyanotic Congenital Heart Disease: Lesions Associated With Decreased Pulmonary Blood Flow In: Robert M. Kliegman JWSG, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. p. 2396-407.
60. Kothari SS. Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot—the missing link? *International journal of cardiology*. 1992;37(1):1-5.
61. Abe K, Shimada Y, Takezawa J, Oka N, Yoshiya I. Long-term administration of prostaglandin E1: report of two cases with tetralogy of Fallot and esophageal atresia. *Critical Care Medicine*. 1982;10(3):155-8.
62. Sivakumar K, Bhagyavathy A, Coelho R, Satish R, Krishnan P. Longevity of neonatal ductal stenting for congenital heart diseases with duct-dependent pulmonary circulation. *Congenital Heart Disease*. 2012;7(6):526-33.
63. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(3):813-20.
64. Airan B, Choudhary SK, Kumar HVJ, Talwar S, Dhareshwar J, Juneja R, et al. Total transatrial correction of tetralogy of Fallot: no outflow patch technique. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(4):1316-21.
65. Rao PS. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: part I. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2009;76(1):57-70.
66. Rao PS. A unified classification for tricuspid atresia. *American Heart Journal*. 1980;99(6):799-804.
67. Tandon R, Edwards JE. Tricuspid atresia: a re-evaluation and classification. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1974;67(4):530-42.

68. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242.
69. Alsoufi B, Schlosser B, Mori M, McCracken C, Slesnick T, Kogon B, et al. Influence of morphology and initial surgical strategy on survival of infants with tricuspid atresia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(4):1403-10.
70. Sittiwangkul R, Azakie A, Van Arsdell GS, Williams WG, McCrindle BW. Outcomes of tricuspid atresia in the Fontan era. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;77(3):889-94.
71. Lupo PJ, Langlois PH, Mitchell LE. Epidemiology of Ebstein anomaly: prevalence and patterns in Texas, 1999–2005. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155(5):1007-14.
72. Jost CHA, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB, editors. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clinic Proceedings*; 2005: Elsevier.
73. Dearani JA, Mora BN, Nelson TJ, Haile DT, O'Leary PW. Ebstein anomaly review: what's now, what's next? *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(10):1101-9.
74. Qureshi MY, O'Leary PW, Connolly HM. Cardiac imaging in Ebstein anomaly. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018;28(6):403-9.
75. Khositseth A, Danielson GK, Dearani JA, Munger TM, Porter CJ. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: management and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;128(6):826-33.
76. Chauvaud SM, Brancaccio G, Carpentier AF. Cardiac arrhythmia in patients undergoing surgical repair of Ebstein's anomaly. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(5):1547-52.
77. Michael A. Quail AMT. Congenital Heart Disease: General Principles and Imaging. In: Adam A, Adrian K. Dixon, Jonathan H. Gillard, editor. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology*. 72021. p. 289-314.
78. Andrew Well CDF. Congenital Heart Disease. In: Courtney M. Townsend JR RDB, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. 212022. p. 1641-78.

79. İslamoğlu F, Atay Y, Alat İ, Saribülbül O, Alayunt EA. Double-Outlet Right Ventricle with Supravalvular Mitral Ring and Parachute Mitral Valve. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 1997;5(4):247-9.
80. Smallhorn JF, editor Double-outlet right ventricle: an echocardiographic approach. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*; 2000: Elsevier.
81. Tanaka T, Yamaki S, Kakizawa H. Histologic study of the small pulmonary arteries in 38 patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Japanese circulation journal*. 1996;60(5):293-9.
82. Dyamenahalli U, McCrindle BW, McDonald C, Trivedi KR, Smallhorn JF, Benson LN, et al. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: management of, and outcomes for, a cohort of 210 consecutive patients. *Cardiology in the Young*. 2004;14(3):299-308.
83. Leonard H, Derrick G, O'sullivan J, Wren C. Natural and unnatural history of pulmonary atresia. *Heart*. 2000;84(5):499-503.
84. K. Zaim, Atrial Septal Defect [Internet]. 2022 [cited 03.04.2022]. Available from: https://0210s5yec-y-https-www-clinicalkey-com.sbu.proxy.deepknowledge.io/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755702000990.
85. Rostad H, Sörland S. A Trial Septal Defect of Secundum Type in Patients Under 40 Years of Age: A Review of 481 Operated Cases. Symptoms, Signs, Treatment and Early Results. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1979;13(2):123-7.
86. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1768-76.
87. Helgason H, Jonsdottir G. Spontaneous closure of atrial septal defects. *Pediatric cardiology*. 1999;20(3):195-9.
88. Andrews R, Tulloh R, Magee A, Anderson D. Atrial septal defect with failure to thrive in infancy: hidden pulmonary vascular disease? *Pediatric cardiology*. 2002;23(5):528-30.
89. Mainwaring RD, Mirali-Akbar H, Lamberti JJ, Moore JW. Secundum-type atrial septal defects with failure to thrive in the first year of life. *Journal of Cardiac Surgery*. 1996;11(2):116-20.

90. Muta H, Akagi T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Ishii M, et al. Incidence and clinical features of asymptomatic atrial septal defect in school children diagnosed by heart disease screening. *Circulation journal*. 2003;67(2):112-5.
91. Ayres NA, Miller-Hance W, Fyfe DA, Stevenson JG, Sahn DJ, Young LT, et al. Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(1):91-8.
92. Fadli Demir NÖ. Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri*. ankara2017. p. 3035-47.
93. Cao Q-L, Radtke W, Berger F, Zhu W, Hijazi Z. Transcatheter closure of multiple atrial septal defects. Initial results and value of two-and three-dimensional transoesophageal echocardiography. *European heart journal*. 2000;21(11):941-7.
94. Hopkins RA, Bert AA, Buchholz B, Guarino K, Meyers M. Surgical patch closure of atrial septal defects. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;77(6):2144-9.
95. Riesen, Kovacevic, Lombard, Amberger. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. 2007;149(2):65-71.
96. İlker Ufuk Sayıcı UAÖ. Asiyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları. In: Akelma Z, editor. *Pediatri, DrSami Ulus*2021. p. 1057-62.
97. Bernstein D. Acyanotic Congenital Heart Disease: Left-to-Right Shunt Lesions. In: Robert M. Kliegman JWSG, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. p. 2373-84.
98. Van Praagh R, Geva T, Kreutzer J. Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them? *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(5):1298-9.
99. Silverman NH, Zuberbuhler JR, Anderson RH. Atrioventricular septal defects: cross-sectional echocardiographic and morphologic comparisons. *International journal of cardiology*. 1986;13(3):309-31.
100. Singh RR, Warren PS, Reece TB, Ellman P, Peeler BB, Kron IL. Early repair of complete atrioventricular septal defect is safe and effective. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(5):1598-602.

101. Backer CL, Stewart RD, Mavroudis C, editors. What is the best technique for repair of complete atrioventricular canal? Seminars in thoracic and cardiovascular surgery; 2007: Elsevier.
102. Minich LL, Atz AM, Colan SD, Sleeper LA, Mital S, Jagers J, et al. Partial and transitional atrioventricular septal defect outcomes. The Annals of thoracic surgery. 2010;89(2):530-6.
103. Craig L. Basman, Rebecca Jonas, Patent Ductus Arteriosus [Internet]. January 01 2022. Available from: https://0210s60om-y-https-www-clinicalkey-com.sbu.proxy.deepknowledge.io/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755702006883.
104. Smith GC. The pharmacology of the ductus arteriosus. Pharmacological reviews. 1998;50(1):35-58.
105. Coggins KG, Latour A, Nguyen MS, Audoly L, Coffman TM, Koller BH. Metabolism of PGE₂ by prostaglandin dehydrogenase is essential for remodeling the ductus arteriosus. Nature medicine. 2002;8(2):91-2.
106. Loftin CD, Trivedi DB, Langenbach R. Cyclooxygenase-1–selective inhibition prolongs gestation in mice without adverse effects on the ductus arteriosus. The Journal of clinical investigation. 2002;110(4):549-57.
107. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. Physiological reviews. 1975;55(1):62-78.
108. Gittenberger-de Groot AC, Strengers JL, Mentink M, Poelmann RE, Patterson DF. Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. Journal of the American College of Cardiology. 1985;6(2):394-404.
109. Goitein O, Fuhrman CR, Lacomis JM. Incidental finding on MDCT of patent ductus arteriosus: use of CT and MRI to assess clinical importance. American journal of Roentgenology. 2005;184(6):1924-31.
110. Snider A, Serwer G, Ritter S. Echocardiography in Pediatric Heart Disease, Mosby-Year Book. Inc, St Louis, Missouri. 1997;29.
111. Beekman III RH. Coarctation of the Aorta 47. Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. 2012;1:1044.
112. Fadli Demir NÖ. Obstruksiyon Yapanlar. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. ankara2017. p. 3047-55.

113. Ziyad M Hijazi, Clinical manifestations and diagnosis of coarctation of the aorta [Internet]. Mar 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-coarctation-of-the-aorta?search=aort%20koarktasyonu&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
114. Bernstein D. Acyanotic Congenital Heart Disease: Obstructive Lesions. In: Robert M. Kliegman JWSG, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. p. 2384-93.
115. Edwards J. Congenital malformations of the heart and great vessels. Pathology of the heart and blood vessels. 1968:262-79.
116. Becu L, Somerville J, Gallo A. 'Isolated' pulmonary valve stenosis as part of more widespread cardiovascular disease. Heart. 1976;38(5):472-82.
117. Danford DA, Salaymeh KJ, Martin AB, Fletcher SE, Gumbiner CH. Pulmonary stenosis: defect-specific diagnostic accuracy of heart murmurs in children. The Journal of pediatrics. 1999;134(1):76-81.
118. Garty Y, Veldtman G, Lee K, Benson L. Late outcomes after pulmonary valve balloon dilatation in neonates, infants and children. The Journal of invasive cardiology. 2005;17(6):318-22.
119. DiSessa TG, Alpert BS, Chase NA, Birnbaum SE, Watson DC. Balloon valvuloplasty in children with dysplastic pulmonary valves. The American journal of cardiology. 1987;60(4):405-7.
120. Rao PS. Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: state of the art. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2007;69(5):747-63.
121. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto J, Nelson J, Quiñones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. Circulation. 1986;73(3):452-9.
122. Bernstein D. Acyanotic Congenital Heart Disease: Regurgitant Lesions. In: Robert M. Kliegman JWSG, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. p. 2393-5.
123. Günel N. Asiyenotik Konjenital Kalp Hastalıkları: Kapak Yetersizliği Yapanlar. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. ankara2017. p. 3056-61.

124. David W Brown, Aortic regurgitation in children [Internet]. Mar 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/aortic-regurgitation-in-children?search=aortic%20Valve%20Insufficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
125. Donofrio MT, Engle MA, O'Loughlin JE, Snyder MS, Levin AR, Ehlers KH, et al. Congenital aortic regurgitation: natural history and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(2):366-72.
126. Shimazaki Y, Blackstone E, Kirklin J. The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implications. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1984;32(04):257-9.
127. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(9):888-909.
128. Mebazaa A. Acute heart failure deserves a log-scale boost in research support: call for multidisciplinary and universal actions. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(1):76-9.
129. Packer M. Acute heart failure is an event rather than a disease: plea for a radical change in thinking and in therapeutic drug development. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(1):73-5.
130. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure–related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(6):459-70.
131. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1639-46.
132. Tokel NK. Çocuklarda Kalp Yetersizliği ve Tedavisi. In: Akelma Z, editor. *Pediatric, DrSami Ulus*2021. p. 1049-54.
133. Prof. Dr. Neslihan Tekin PDHS, Doç. Dr. Dilek Dilli. Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Hemodinami ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2017;10.
134. Francis G, McDonald K, Cohn J. Neurohumoral activation in preclinical heart failure. Remodeling and the potential for intervention. *Circulation*. 1993;87(5 Suppl):IV90-6.

135. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Current heart failure reports*. 2004;1(2):45-50.
136. Sipido KR, Eisner D. Something old, something new: changing views on the cellular mechanisms of heart failure. Elsevier Science; 2005. p. 167-74.
137. Das BB. Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases. *Pediatric cardiology*. 2010;31(8):1135-45.
138. Knecht M, Pagel I, Langenickel T, Philipp S, Scheuermann-Freestone M, Willnow T, et al. Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure. *Life sciences*. 2002;71(23):2701-12.
139. Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Canadian journal of Cardiology*. 2013;29(12):1535-52.
140. Das BB. Current state of pediatric heart failure. *Children*. 2018;5(7):88.
141. Shaddy RE. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Critical care medicine*. 2001;29(10):S237-S40.
142. Olley P, Coceani F, Bodach E. E-type prostaglandins: a new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circulation*. 1976;53(4):728-31.
143. Neutze J, Starling M, Elliott R, Barratt-Boyes B. Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type prostaglandins. *Circulation*. 1977;55(2):238-41.
144. Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. *Circulation*. 1981;64(5):893-8.
145. Huang F-K, Lin C-C, Huang T-C, Weng K-P, Liu P-Y, Chen Y-Y, et al. Reappraisal of the prostaglandin E1 dose for early newborns with patent ductus arteriosus-dependent pulmonary circulation. *Pediatrics & Neonatology*. 2013;54(2):102-6.
146. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: is it time to revisit the dosing guidelines? *Cardiology in the Young*. 2021;31(1):63-70.
147. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int*. 1991;39:336-52.
148. Ellison DH. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;23(5):623-43.

149. O'grady S, Palfrey H, Field M. Characteristics and functions of Na-K-Cl cotransport in epithelial tissues. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1987;253(2):C177-C92.
150. Brater DC, Ellison DH, Emmett M. Loop diuretics: Dosing and major side effects. UpToDate Retrieved June. 2019;15:2021.
151. Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter. *Nature genetics*. 1999;22(2):192-5.
152. Flagella M, Clarke LL, Miller ML, Erway LC, Giannella RA, Andringa A, et al. Mice lacking the basolateral Na-K-2Cl cotransporter have impaired epithelial chloride secretion and are profoundly deaf. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(38):26946-55.
153. Page C. Clive Page, *Pharmacology In: Jeannette Naish DSCC, editor. Medical Sciences*. 4: 3; 2019. p. 103-51.
154. Reilly RF, Huang C-L. The mechanism of hypocalciuria with NaCl cotransporter inhibition. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(11):669-74.
155. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *The American journal of medicine*. 2011;124(11):1064-72.
156. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(7):741-51.
157. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(5).
158. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart failure reviews*. 2005;10(1):23-9.
159. HUGHES BR, Cunliffe W. Tolerance of spironolactone. *British Journal of Dermatology*. 1988;118(5):687-91.

160. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709-17.
161. Diamanti-Kandarakis E. Current aspects of antiandrogen therapy in women. *Current pharmaceutical design*. 1999;5:707-24.
162. Seldin DW, Giebisch GH. *Diuretic agents: clinical physiology and pharmacology*: Academic Press; 1997.
163. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Archives of internal medicine*. 2000;160(16):2429-36.
164. Hydrochlorothiazide and spironolactone: Pediatric drug information [Internet]. 1998-2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hydrochlorothiazide-and-spironolactone-pediatric-drug-information?sectionName=Pediatric&topicId=13358&search=aldactazide&usage_type=panel&anchor=F52812515&source=panel_search_result&selectedTitle=1~1&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1&showDrugLabel=true#references.
165. Bicket DP. Using ACE inhibitors appropriately. *American family physician*. 2002;66(3):461.
166. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American journal of health-system pharmacy*. 2000;57(suppl_1):S3-S7.
167. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood Jr WB, Kohn RM, et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *American heart journal*. 1996;131(2):350-5.
168. Toto RD, Mitchell HC, Lee H-C, Milam C, Pettinger WA. Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Annals of internal medicine*. 1991;115(7):513-9.
169. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Archives of internal medicine*. 2000;160(5):685-93.
170. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors: how much should we worry? *Archives of internal medicine*. 1998;158(1):26-32.

171. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *The American journal of medicine*. 2010;123(11):1016-30.
172. Captopril: Pediatric drug information [Internet]. 1978-2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/captopril-pediatric-drug-information?search=ace%20inhibit%C3%B6r%C3%BC%20yan%20etki&selectedTitle=1~140&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_pediatric&source=panel_search_result.
173. Lisinopril: Drug information [Internet]. 1978-2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lisinopril-drug-information?search=ace%20inhibit%C3%B6r%C3%BC%20yan%20etki&selectedTitle=1~140&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result.
174. Enalapril: Drug information [Internet]. 1978-2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/enalapril-drug-information?search=ace%20inhibit%C3%B6r%C3%BC%20yan%20etki&selectedTitle=1~140&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result.
175. Joynt C, Cheung P-Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:86.
176. de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, et al. The role of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatric research*. 2018;84(1):57-67.
177. Giesinger RE, McNamara PJ, editors. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Seminars in perinatology*; 2016: Elsevier.
178. Dasta JF, Kirby MG. Pharmacology and therapeutic use of low-dose dopamine. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1986;6(6):304-10.
179. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Critical care medicine*. 1994;22(12):1919-25.

180. Löllgen H, Drexler H. Use of inotropes in the critical care setting. *Critical care medicine*. 1990;18(1 Pt 2):S56-60.
181. Steel A, Bihari D. Choice of catecholamine: does it matter? *Current Opinion in Critical Care*. 2000;6(5):347-53.
182. Bartelds B, Gratama J-WC, Meuzelaar KJ, Dalinghaus M, Koers JH, Heikens WF, et al. Comparative effects of isoproterenol and dopamine on myocardial oxygen consumption, blood flow distribution and total body oxygen consumption in conscious lambs with and without an aortopulmonary left to right shunt. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(2):473-81.
183. David E. Procaccini JES, Kevin M. Watt *Pharmacology of Cardiovascular Drugs*. In: Ross M. Ungerleider JNM, Kristen Nelson McMillan, David S. Cooper, Jeffrey P. Jacobs, editor. *Critical Heart Disease in Infants and Children* 2019. p. 192-212.
184. Ruffolo R, Spradlin T, Pollock G, Waddell J, Murphy P. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1981;219(2):447-52.
185. Berg RA, Padbury JF, Donnerstein RL, Klewer SE, Hutter J. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal children and adolescents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993;265(3):1232-8.
186. Martinez AM, Padbury JsF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics*. 1992;89(1):47-51.
187. Lietman PS, Perkin RM, Levin DL, Webb R, Aquino A, Reedy J. Dobutamine: A hemodynamic evaluation in children with shock. *The Journal of pediatrics*. 1982;100(6):977-83.
188. LEIER CV, UNVERFERTH DV. Drugs five years later: dobutamine. *Annals of internal medicine*. 1983;99(4):490-6.
189. Smith R, Briggs B, Unverferth D, Leier CV. Dobutamine-induced inhibition of platelet function. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1982;2(2):89-97.
190. Annette Y. Schure JAD. *Cardiac Physiology and Pharmacology* In: Charles J. Côté JL, Brian J. Anderson, , editor. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*. 2019. p. 424-57.

191. Earl C, Linden J, Weglicki W. Biochemical mechanisms for the inotropic effect of the cardiotonic drug milrinone. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1986;8(4):864-72.
192. Overgaard CB, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(10):1047-56.
193. Ross AR, Boddu SH, Mauro VF, Churchwell MD. Physical compatibility of milrinone with levofloxacin and ceftriaxone injection. *The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists*. 2018;75(14):1010-2.
194. Chu C, Lin S, New S, Ting C, Chow L, Tsou M, et al. Effect of milrinone on postbypass pulmonary hypertension in children after tetralogy of Fallot repair. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese Medical Journal; Free China ed*. 2000;63(4):294-300.
195. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, Lynn AM. Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(2):283-9.
196. Cuffe MS, Califf RM, Adams Jr KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;287(12):1541-7.
197. Lim D, Kulik TJ, Kim DW, Charpie JR, Crowley DC, Maher KO. Aminophylline for the prevention of apnea during prostaglandin E1 infusion. *Pediatrics*. 2003;112(1):e27-e9.
198. Yıldızdaş HY, Demirel N, İnce Z. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanda sıvı ve elektrolit dengesi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):55-64.
199. Guignard J-P, Ali US. Acute renal failure in the neonate. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2016;5(02):042-9.
200. Çetin N, Öztürk A, Büyükkayhan D, Akçakuş M, Güneş T, Kurtoglu S. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde konjenital kalp hastalığı saptadığımız olgular. *Kayseri: XIII Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Kitabı*. 2005;338.
201. Tokel K, Saygılı A, Mercan Ş, Varan B, Gürakan B, Aşlamacı S. Doğumsal kalp hastalıklı yenidoğanların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2001;36(3).
202. Ertürk EY, Küçüköyük S, Baysal K, Ayyıldız P, Yılmaz A, Ogur G. A Retrospective Evaluation of the Patients with Congenital Heart Disease in Neonatal Intensive Care Unit. *Güncel Pediatri*. 2016;14(2).

203. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(1):87-95.
204. Leopoldino RD, Santos MT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Risk assessment of patient factors and medications for drug-related problems from a prospective longitudinal study of newborns admitted to a neonatal intensive care unit in Brazil. *BMJ open*. 2019;9(7):e024377.
205. Zın S, Yapıcıoğlu H, Erdem S, Özlü F, Satar M, Özbarlas N, et al. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde son beş yılda izlenen konjenital kalp hastalarının retrospektif incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2015;58(1):7-16.
206. Kadivar M, Kiani A, Kocharian A, Shabanian R, Nasehi L, Ghajarzadeh M. Echocardiography and management of sick neonates in the intensive care unit. *Congenital Heart Disease*. 2008;3(5):325-9.
207. Ceviz N, Örs R, Döneray H, Kermen T, Özkan B. Yenidogan döneminde saptanan konjenital kalp hastalıkları; 1, 5 yıllık gözlem. *X Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO 26-30 Mart 2000) Kongre Özet Kitabı, Antalya*. 2000;50.
208. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, Tabbutt S, Ravishankar C, Godinez RI, et al. Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008;9(2):193-202.
209. Gupta P, Beam BW, Noel TR, Dvorchik I, Yin H, Simsic JM, et al. Impact of preoperative location on outcomes in congenital heart surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;98(3):896-903.
210. Mandzukovska H. THE RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE OUTCOMES IN NEONATAL CARDIAC SURGERY. *Journal of Morphological Sciences*. 2021;4(1):34-9.
211. Mirzaei M, Mirzaei S, Sepahvand E, Koshkaki AR, Jahromi MK. Evaluation of complications of heart surgery in children with congenital heart disease at Dena Hospital of Shiraz. *Global Journal of Health Science*. 2016;8(5):33.
212. Shah G, Singh M, Pandey T, Kalakhetti B, Bhandari G. Incidence of congenital heart disease in tertiary care hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2008;6(1):33-6.

213. Bulut G, Ballı Ş, Atlıhan F, Meşe T, Çalkavur Ş, Olukman Ö. Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi. 2012;2(3):141-7.
214. dos Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(9):635-40.
215. Aykanat A, Yavuz T, Özalkaya E, Topçuoğlu S, Ovalı F, Karatekin G. Long-term prostaglandin E1 infusion for newborns with critical congenital heart disease. *Pediatric cardiology*. 2016;37(1):131-4.
216. Tálosi G, Katona M, Túri S. Side-effects of long-term prostaglandin E1 treatment in neonates. *Pediatrics International*. 2007;49(3):335-40.
217. Ku LC, Zimmerman K, Benjamin DK, Clark RH, Hornik CP, Smith PB. Safety of Enalapril in infants admitted to the neonatal intensive care unit. *Pediatric cardiology*. 2017;38(1):155-61.
218. Mohamed TH, Klamer B, Mahan JD, Spencer JD, Slaughter JL. Diuretic therapy and acute kidney injury in preterm neonates and infants. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(12):3981-91.
219. Laughon MM, Chantala K, Aliaga S, Herring AH, Hornik CP, Hughes R, et al. Diuretic exposure in premature infants from 1997 to 2011. *American journal of perinatology*. 2015;32(01):049-56.
220. Thompson EJ, Benjamin DK, Greenberg RG, Kumar KR, Zimmerman KO, Laughon M, et al. Pharmacoeepidemiology of furosemide in the neonatal intensive care unit. *Neonatology*. 2020;117(6):780-4.
221. Saarela T, Lanning P, Koivisto M, Paavilainen T. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: a study of the incidence and 2-year follow up. *European journal of pediatrics*. 1999;158(8):668-72.
222. Burns ML, Stensvold HJ, Risnes K, Guthe HJ, Astrup H, Nordhov SM, et al. Inotropic therapy in newborns, a population-based national registry study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(10):948-56.

7. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı soyadı: Setenay Altuntaş
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
- Medeni durumu: Bekar
- İletişim adresi:
- Telefonu:
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

- SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2018-2022)
- Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016)
- Dr. Binnaz Ege Dr. Rıdvan Ege Anadolu Lisesi (2006-2010)
- 13 Eylül İlköğretim Okulu (2001-2006)
- Malazgirt İlköğretim Okulu (1998-2000)

III- Ünvanları

- Tıp Doktoru (2016)

IV- Mesleki Deneyimi

- T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2018-halen)
- Düzce Toplum Sağlığı Merkezi (2016 Eylül- 2017 Eylül)

V- Bilimsel İlgili Alanları Yayınları:

- Setenay Altuntaş, Esmâ Altınel Açoğlu, Hakan Arslan , Fatma Zehra Öztekin Çelebi, Şanlıay Şahin, Meltem Akçaboy. “Kerion Celsi ve Eritema Nodosum Birlikteliği” 65. Türkiye Milli Pediatri Kongresi-2021. Poster bildirisi

VI- Diğer Bilgiler

- Neonatal Resüsitasyon Kursu (2019)
- Çocuk Alerji ve Astım Kongresi (2019)
- Türkiye Milli Pediatri Derneği 89. Bölgesel Eğitim Toplantısı (2019)
- Anne Sütü ve Emzirme Kursu (2021)
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (2021)
- 1. Neonatal Hemodinami Kursu (2021)
- Çocuk Acil ve Yoğunbakım Sempozyumu (2022)

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KONJENİTAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA SIK KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2022/02-277			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI E.A.H. BABUR CAD. NO 44 (06080) ALTINDAĞ / ANKARA			
	TELEFON	0312 305-61 83 - 61 84			
	FAKS				
	E-POSTA	suetikkurul@hotmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF. DR. DİLEK DİLLİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	NEONATOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	-----			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☒ RETROSPEKTİF		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz UZMANLIK TEZİ				
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KONJENİTAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA SIK KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/02-277

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022-277	Tarih: 02/02/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. ŞENAY SAVAŞ ERDEVE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Şenay ŞAFAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Yenidoğan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KONJENİTAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA SIK KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2022/02-277						
Prof. Dr. Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Semanur ÖZDEL	Çocuk Romatoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğret. Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine POLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ	Farmakoloji	ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğret. Üyesi Gülbahar BÖYÜK	Fizyoloji	ANKARA MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Ali Ömür GÜLTEKİN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

02/02/2022

Sayı: 2020-KAEK-141/284
Protokol No: E-22/02-277
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

‘Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Konjenital Kalp Hastalığı Nedeniyle Takip Edilen Hastalarda Sık Kullanılan İlaçların Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi’ adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA Tel: 0312 305 6183-6184

EK-2 Olgu Rapor Formu

EKO Tanısı :				
Hasta Adı Soyadı		Başvuru tarihi		
Protokol no		Uyruk		
Anne Yaşı		Geldiği şehir		
Doğum şekli	Ailede KKH (1°)	☐ Aynı hastanede doğum ☐ Dış merkezden sevk		
☐ CS ☐ NSVY	☐ Var ☐ Yok			
Maternal risk:	Sosyal Güvence:	☐ Gebelik haftası: ☐ Doğum ağırlığı: ☐ Cinsiyet		
☐ Yok ☐ Diyabet ☐ Obezite ☐ SSRI ☐ Sigara/Alkol	☐ Ücretli ☐ Özel sigorta ☐ Devlet ☐ AFAD	☐ KKKH Tanı yaşı (gün): ☐ Yenidoğan servisine yatış yaşı (gün):		
Prezentasyon:	Preop sorun:	Beslenme:		
☒ Prenatal tanı ☐ PN ilk 24 saatte semptomatik ☐ Pulse oksimetre taraması ☐ PN >24 saat YYBÜ'de semptomatik ☐ Taburculuk sonrası semptomatik	☐ Elektrolit imbalansı: ☐ Sepsis: ☐ NEK ☐ ABY ☐ KC yetm/kolestaz/MOOS ☐ İKK	☐ Anne sütü/fortifier ☐ Formula: Term-premature-High energy ☐ Karışık		
Preop PGE1:	Preop inotrop:	Preop MV:		
☐ Var (süre):..... ☐ Yok	☐ Var ☐ Yok	☐ Var ☐ Yok		
Kateter:	Operasyon yaşı (gün):			
☐ Tanısal: ☐ Girişimsel (işlem adı):.....				
Hastanın postop YYBÜ devir zamanı (gün):	Postop MV süresi (gün):	Postop diyaliz gereksinimi		
☐ İlk gün ☐ 1. Gün ☐ 2.gün ☐ ≥3.gün		☐ Var ☐ Yok		
Postop Komplikasyon:	MOOS	Hastane yatış süresi (gün):	Taburculukta PN yaş (gün):	
☐ Kanama ☐ Aritmi ☐ LCOS ☐ Konvülsiyon ☐ Sepsis/NEK ☐ Ani Arrest	☐ MOOS ☐ ABY ☐ KC yet/kolestaz ☐ N. Rec. Paralizisi ☐ Fre. Paralizisi ☐ Şilotoraks ☐ Diğer:.....	Postop yatış süresi (gün):		
Kullanılan ilaçlar				
İlaç grubu	İlaç adı	Maksimum Doz	Kullanma süresi	İlaç ilişkili olası Yan etki
Prostaglandin E1				Ateş Apne Elektrolit bzk Hiperostoz Diğer
ACE inh.				Oligüri Hiperpotasemi Diğer
Diüretikler				Met alkaloz Elektrolit imb. Dehidratasyon: Nefrokalsinoz İyitme kby: Diğer:

Biyokimya 0 (yatışta) (ilacın kaçınıcı günü) Prostaglandin E1: ACE inh. Diüretik:	Biyokimya 1 (yatıştan 1 hafta sonra) (ilacın kaçınıcı günü) Prostaglandin E1: ACE inh. Diüretik:	Biyokimya 2 (yatış süresinde) (ilacın kaçınıcı günü) Prostaglandin E1: ACE inh. Diüretik:	Biyokimya 3 (tbrç/mortalite öncesi) (ilacın kaçınıcı günü) Prostaglandin E1: ACE inh. Diüretik:
Kan gazı: pH: pCO2: hco3: lac: be: BUN: Kre: Na: K: Ca: P: ALP: Alb: Renal USG:	Kan gazı: pH: pCO2: hco3: lac: be: BUN: Kre: Na: K: Ca: P: ALP: Alb: Renal USG:	Kan gazı: pH: pCO2: hco3: lac: be: BUN: Kre: Na: K: Ca: P: ALP: Alb: Renal USG:	Kan gazı: pH: pCO2: hco3: lac: be: BUN: Kre: Na: K: Ca: P: ALP: Alb: Renal USG:
İyitme testi: yapılsı yapı (gün)			
Mortalite: ☐ Evet ☐ Hayır Mortalite zamanı: Preop: Intraop: Postop ilk 3 gün: Postop>3 gün ☐ Neonatal mortalite (<30 gün) ☐ Geç Mortalite (>30 gün)			Mortalite nedeni: