

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ -CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SEKUNDUM ATRİAL SEPTAL DEFEKT TANILI  
HASTALARIMIZIN KATETER İLE KAPATILMASI SONRASI  
UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu KILINÇ**

**Tez Yöneticisi: Prof. Dr. İ. Levent SALTİK**

**İstanbul 2019**

## TEŞEKKÜR

*Tezimin hazırlık süreci boyunca desteğini esirgemeyen, tecrübesi ve yol göstericiliği sayesinde ilgiyle çalışmamı sağlayan, örnek bir akademisyen olmanın yanı sıra dünyaya bakış açımına yön veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İ. Levent SALTİK başta olmak üzere, Kardiyoloji Bilim Dalı'nda çalışan hocalarıma, veri toplarken beni destekleyen çocuk kardiyoloji kliniğinin güleryüzlü sekreterleri, hemşireleri ve personellerine;*

*Tezimin verilerinin istatistiksel analizindeki değerli ve sabırlı katkılarından dolayı eşim Ulaş OKTAY'a,*

*Asistanlık sürecim boyunca öğretici ve yenilikçi duruşundan taviz vermeden Cerrahpaşa Çocuk Kliniğini bir dünya markası haline getirmek için emek harcayan, bizleri bu kurumda bir aile ferdi gibi hissettiren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Tayyar Arvas'a ve tüm değerli hocalarıma; usta-çırak ilişkisi içinde ilerleyen asistanlık sürecinde çırakları olmaktan gurur duyduğum, öğretmekten, bütün ustalık birikimlerini paylaşmaktan ve çalışmaktan usanmayan, destekleri ve varlığı için minnettar olduğum kıymetli hocam Prof. Dr. T. Tiraje CELKAN'a,*

*İyi ve başarılı olabilmek adına biriktirdiğim tüm emekleri için bu zamana kadar beraber çalıştığım tüm yandal uzmanı abilerim ve ablalarım, uzmanlık eğitim serüvenimde medikal ve paramedikal her alanında bana destek olan ablam gibi sevdiğim Uzm. Dr. Hande KIZILOCAK'a, yıllardır desteğini ve dostluğunu benimle paylaşan asistan arkadaşım Dr. Betül Çınar'a ve tüm diğer asistan doktor meslektaşlarıma, nöbetleri ve çalışma saatlerini birlikte paylaştığım Cerrahpaşa'nın seçkin hemşire, laborant ve personel kadrosuna,*

*Son olarak da onlara sahip olduğum için kendimi inanılmaz şanslı hissettiğim, ilk nefesimden beri koşulsuz destekleri ve varlıklarıyla hayatımı taçlandıran candan öte annem ve biricik babama teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Burcu KILINÇ*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Tanım.....	2
2.2. İnsidans ve Etyoloji.....	2
2.3. Anatomi.....	3
2.4. Patofizyoloji.....	4
2.5. Defekt Boyutu.....	5
2.6. Klinik.....	6
2.6.1. Egzersiz Kapasitesi.....	6
2.6.2. Aritmiler.....	7
2.6.3. Pulmoner Hipertansiyon.....	7
2.7. Tanı.....	7
2.7.1. Klinik ve Fizik Muayene.....	7
2.7.2. EKG.....	8
2.7.3. TELE.....	8
2.7.4. Ekokardiyografi.....	8
2.7.5. Kardiyak MR ve BT.....	10
2.7.6. Tanısal Kateterizasyon.....	10
2.8. Yaşam Beklentisi.....	10
2.9. Tedavi.....	11
2.9.1. Transkateter Defekt Kapama Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	11
2.9.2. Defekt Kapama Zamanı.....	12
2.9.3. Defekt Kapama İçin Tedavi Yöntemleri.....	13
2.9.3.1. Cerrahi Tedavi.....	13
2.9.3.2. Kateter ile Kapama.....	14
Transkateter ASD Kapatma İşlemi.....	15
Sekundum ASD Kapamak İçin Geliştirilen Cihazlar.....	20
2.10. Defekti Kapamanın Klinik ve Hemodinamik Sonuçları.....	23

2.10.1. Tedavi Başarısı .....	24
2.10.2. Tedavi Edilmiş Defektler .....	24
2.10.3. Gebelik .....	25
2.11. Transkateter ASD Kapama Sonrası Uzun Dönemde Görülen Komplikasyonlar ..	25
2.11.1. Tromboembolik Olaylar .....	26
2.11.2. Kardiyak Erozyon .....	27
2.11.3. Nikel hipersensitivitesi ve Migren .....	30
2.11.4. Kardiyak İletide Sorunlar .....	32
2.11.5. Valvüler Hasar .....	33
2.11.6. Atriyal Aritmiler .....	34
2.11.7. İnfektif Endokardit .....	35
2.11.8. Takip Rehberi .....	37
2.11.9. Sonuç .....	38
<b>3. YÖNTEMLER .....</b>	<b>39</b>
3.1. Hasta Seçimi .....	39
3.2. İşlem .....	40
3.3. İzlem .....	42
3.4. Verilerin Toplanması .....	42
3.5. İstatistiksel Analiz .....	43
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve işlem öncesine ait bulgular .....	44
4.2. İşlem Sürecine Ait Bulgular .....	49
4.3. İzlem ve Komplikasyonlar .....	52
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>60</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>68</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Perkütan ASD kapama sonrası uzun dönem takipte gelişen komplikasyonların özeti .....	36
<b>Tablo 2:</b> Hastaların demografik verileri .....	44
<b>Tablo 3:</b> Eşlik eden nonkardiyak hastalıklar .....	45
<b>Tablo 4:</b> Hastaların işlem öncesi sekundum ASD'ye eşlik eden ekokardiyografi bulguları .....	47
<b>Tablo 5:</b> İşlem öncesi TTE ile incelenen defekt tipleri ve ekokardiyografik ölçümler..	48
<b>Tablo 6:</b> TEE ile ölçülen defekt ve septum çapı verileri .....	49
<b>Tablo 7:</b> İşlem sırasında kaydedilen veriler ve basınçlar .....	50
<b>Tablo 8:</b> Kapatılmaya uygun olmama ve başarısız işlem nedenleri .....	51
<b>Tablo 9:</b> İşlem sırasındaki ve geç dönemde görülen komplikasyonları olan hastaların özellikleri.....	54

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Sekundum atriyal septal defektin görünümü.....	4
<b>Şekil 2:</b> Fossa ovalisin merkezine yerleşen sekundum tipte ASD. Renkli Doppler ile ASD'nin tespiti.....	9
<b>Şekil 3:</b> Atriyal septal defekt rimlerinin isimlendirilmesi.....	17
<b>Şekil 4:</b> ASD'li bir hastada sağ üst pulmoner ven enjeksiyonu (35 derece sol anterior oblik ve 35 derecelik kranial).....	18
<b>Şekil 5:</b> “Balloon-sizing” kateter ile defektin gerilmiş çapının ölçümü.....	18
<b>Şekil 6:</b> Transkateter ASD kapatma işleminde cihazın yerleştirilme ve bırakılması aşamaları .....	19
<b>Şekil 7:</b> Amplatzer septal occluder – St Jude Medical, Inc., Saint Paul, MN, USA .....	21
<b>Şekil 8:</b> Figulla Occlutech septal occluder (Occlutech GmbH, Jena, Germany).....	22
<b>Şekil 9:</b> Biostar septal occluder .....	23
<b>Şekil 10:</b> Rezidüel şant izlenen hasta sayısının zamana göre dağılımı.....	53

## KISALTMALAR LİSTESİ

ASD	Atriyal Septal Defekt
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	American Heart Association
ASO	Amplatzer Septal Occluder
AV	Atriyovenriküler
AY	Aort Yetersizliği
AZ	Arizona
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
FDA	Food and Drug Administration
FSO	Fingulla Septal Occluder
İE	İnfektif Endokardit
İNR	İnternational Normalized Ratio
İVK	İnferior Vena Cava
İVS	İnterventriküler Septum
KS	Koroner Sinüs
MN	Minnesota
MR	Manyetik Rezonans
MVP	Mitral Valv Prolapsusu
MY	Mitral Yetersizlik
PAB	Pulmoner Arteriyel Basınç
PFO	Patent Foramen Ovale
PM	Pace Maker
PS	Pulmoner Stenoz
QP	Pulmoner Kan Akımı
QS	Sistemik Kan Akımı
SGA	Small for Gestational Age
SVK	Superior Vena Cava

TEE	Transözofageal Ekokardiyografi
TELE	Telekardiyografi
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
USA	United States of America
VSD	Ventriküler Septal Defekt





## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Atriyal Septal Defekt (ASD), atriyal septumun herhangi bir bölgesinde, sol ve sağ atriyumlar arasında anormal şanta izin veren bir defektir . Tüm konjenital kalp hastalıkları içinde %6 oranında görülmektedir. Şartlar uygun olduğunda transkateter ASD kapama, birçok durumda cerrahi kapamaya alternatif bir seçenek olmuştur. Yapılan çalışmalar sekundum tipte atriyal septal defektlerin cihazla kapamanın oldukça güvenli ve başarılı bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada transkateter girişim ile kapama girişimi yapılan sekundum atrial septal defekt tanılı hastalarımızın demografik özellikleri ve işlem sonrası takip sonuçlarını paylaşmayı planladık.

**Yöntemler:** 2004-2017 yılları arasında sekundum tipte atriyal septal defekt tanılı olup transkateter kapatılmak üzere işleme alınan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Cinsiyet, girişim yaşı, defekt büyüklüğü (transtorasik, transözofageal ekokardiyografi ile), işlem süresi, floroskopi süresi, girişim sırasındaki komplikasyonlar, rezidüel şant varlığı ve uzun süreli takip sonuçları toplandı.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine göre çalışmaya toplamda 179 sekundum ASD tanılı hasta alındı. Hastaların %41'i erkekti; %10'u yetişkindi. Hastaların medyan yaşı, 8,1 yaş idi (1,3 - 58,6). Tartılarının medyanı 28 kg (11 - 90) idi. Medyan ASD boyutu 13 mm'ydi (6 – 30 mm). 74 (%41) hastanın büyük boyutta defekti ( $\geq 12$  mm) mevcuttu. İşleme alınan 179 hastadan 165'inin defekti transkateter kapatılmaya uygundu. İşlem sırasında en sık olarak Amplatzer Septal Occluder cihazı olmak üzere üç tip cihaz kullanıldı. İşlem başarısı %95,7 idi. Ölüm gözlenmedi ancak 3 hastada (%1,6) girişim sırasında komplikasyonlar meydana geldi. Girişim sırasındaki komplikasyonlar AV (atriyoventriküler) blok, atriyal flutter ve brakiyal pleksus paraliziydi. 2,8 yıllık medyan takip süresinde (6 ay - 13,6 yıl; 16 hasta [%10] > 10 yıl takip edildi), ölüm, kardiyak erozyon, enfektif endokardit gibi gecikmiş majör komplikasyonlar yaşanmadı. Gecikmiş minör komplikasyonlar; bir hastada tedavi gerektirmeyen

supraventriküler ekstrasistol ve bir hastada klinik olarak önemsiz olan hafif düzeyde mitral yetmezlikte artış idi. 1 yıldan sonraki rezidüel şant oranı % 1,3 idi ve tüm şantlar hafifti.

**Sonuç:** Transkateter ASD kapama, girişim sırasındaki komplikasyonların düşük oranda olması, özellikle ölüm veya majör komplikasyonları olmayan, uzun vadede olumlu uzun dönem sonuçları olan, çocuklarda güvenle kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca şant oranı da düşük ve önemsiz düzeydedir. Transkateter ASD kapatılması, deneyimli merkezlerde cerrahiye alternatif bir tedavi olarak güvenle yapılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal septal defekt, komplikasyon, transkateter kapama

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Atrial septal defect (ASD) is a deficiency in the atrial septum leading to an abnormal communication between the right and left atria. Defects of the atrial septum are the third most common type of congenital heart disease comprising 6% of all lesions. Transcatheter secundum type ASD closure is an alternative to surgical closure in many cases when conditions are appropriate. Studies have shown that closure of secundum type atrial septal defects with devices is a safe and successful method. In this study, we planned to share the demographic data and postoperative follow-up results of patients with secundum atrial septal defect undergoing transcatheter closure.

**Methods:** Data of patients underwent transcatheter closure of secundum type atrial septal defect between 2004 to 2017 was investigated retrospectively. Gender, age at intervention, defect size (with transthoracic, transesophageal echocardiography), procedure duration, fluoroscopy time, periprocedural complications, residual shunt existence and long term follow-up results were collected.

**Results:** In 179 patients (41% males; 10% adults, median age, 8,1 years [1,3 to 58,6] ; weight, 28 kg [11 to 90]), admitted to catheterization for ASD closure. Median ASD size was 13 mm (6 to 30); 74 (41%) patients had a large ASD ( $\geq 12$  mm). Suitable defects for closure were 165 of 179 patients. Three types of devices were used during procedure most used being Amplatzer Septal Occluder. Procedural success rate was 95,7%. No death was observed but periprocedural complications occurred in 3 patients (1,6%). Periprocedural complications were AV (atrioventricular) block, atrial flutter and brachial plexus paralysis. After a median follow-up of 2,8 years (range 6 months to 13,6 years; 16 patients [10%] followed >10 years), delayed major complications such as death, cardiac erosion, infective endocarditis were not experienced. Delayed minor complications; There was a patient with supraventricular

extrasystole not required treatment and mild mitral regurgitation which was not clinically significant in one patient. The rate of residual shunt after 1 year was 1,3 % and all shunts were mild.

**Conclusions:** Transcatheter ASD closure is safe in children with a minimal rate of periprocedural complications and a favorable long-term outcome, especially with no death or major complications. Residual shunt ratio is also low and insignificant. Transcatheter ASD closure can be done safely in experienced centers as an alternative treatment to surgery.

**Keywords:** Atrial septal defect, complication, transcatheter closure



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal Septal Defekt (ASD), atriyal septumun herhangi bir bölgesinde, sol ve sağ atriyumlar arasında anormal şanta izin veren bir defektir (1). Tüm konjenital kalp hastalıkları içinde %6 oranında görülmektedir. Ekokardiyografide gelişmelerle birlikte tanı kolayca konmasına rağmen, özellikle erken yaşlarda asemptomatik olması nedeniyle, tanısı geç yaşlara sarkabilmektedir (2,3). Atriyal septal defektler birden fazla olabildiği gibi, atriyal septumun herhangi bir yerinde lokalize olabilirler. İnteratriyal septumdaki anatomik yerleşimlerine göre ise primum, sekundum, sinus venozus ve koroner sinüs tipleri olmak üzere sınıflandırılabilir (2) . Tüm ASD'lerin yaklaşık %75'i sekundum tipte, %20 'si primum ve %5'i sinüs venozus tipte defektlerdir (4).

Sekundum tip defektlerde spontan kapanma olabilir fakat volüm yüklenmesi gösteren geniş defektlerde, spontan kapanma beklenen bir durum olmadığından tedavi edilmesi önerilmektedir (2). Bu tedavi, uzun yıllar cerrahi yöntemle yapılmaktaydı. Son yirmi yılda sekundum ASD'ler, transkateter olarak perkütan yöntemle tıkaçıcı cihazlarla kapatılmaktadır., Transkateter ASD kapama, ilk kez 1976'da Mills ve King tarafından gerçekleştirilmiştir (5). Yıllar içinde cerrahiye tercih edilen yöntem olmayı başarmıştır. Cerrahi tedavi; torakotomi gerekmesi, skar oluşması, hastanede kalış süresinin uzun olması, rezidüel şant görülebilmesi ve ameliyata bağlı gelişen diğer komplikasyonlardan dolayı artık tercih edilen bir seçenek olarak görülmemektedir (6). Transkateter yöntemle tedavi edilen hastalarda hastanede kalış süresi çok daha kısadır, mortalitesi ve morbiditesi cerrahi tedaviye göre çok düşüktür.

Bu çalışmada, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda 2004-2017 tarihleri arasında transkateter girişim işlemi yapılan sekundum atrial septal defekt tanılı hastaların demografik özellikleri ve işlem sonrası takip sonuçları paylaşılması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım

Normalde atriyal septum, iki atriyumu birbirinden ayıran bir duvar şeklindedir. Atriyal Septal Defekt (ASD), atriyal septumun herhangi bir bölgesinde, sol ve sağ atriyumlar arasında anormal şanta izin veren bir defektir (1). Bu bağlantı iki membran arasındaki boşluk nedeniyle normalde intrauterin dönemde olan bir yapıdır. İlerleyen dönemde septumların kanatları atriyal septal duvarı oluşturmak üzere kaynaşırlar ve boşluğu kapatırlar. Bu kapanma olmazsa septal defekt oluşur. ASD, interatriyal septumda bulunan başka bir yapı olan patent foramen ovaleden (PFO) farklı olarak gerçek bir defektir. Septumda şant akımına izin veren bir yapı olan PFO ise normalin bir varyantı olarak, küçük bir bağlantıya izin verecek şekilde adolesan ve erişkin döneme kadar kalabilmektedir.

### 2.2.İnsidans ve Etyoloji

ASD, üçüncü en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Her 100.000 doğumda 56 oranında görülmektedir (7). EKO ile klinik sessiz defektlerin saptanması da kolaylaşmıştır. Son çalışmalarda 100/100.000 oranında sıklık saptanmıştır (8). Tüm konjenital kalp hastalıkları içinde %6 oranında görülmektedir. Diğer konjenital kalp hastalıklarıyla beraber görülme sıklığı %33-50 oranındadır. Sekundum ASD'lerin %65-70'i primum ASD'lerin %50'si sinüs venosus defektlerin %40-50'si kız çocuğudur. Tüm ASD'lerin yaklaşık %75'i sekundum tipte, %20 'si primum ve %5'i sinüs venozus tipte defektlerdir (4).

Çoğu ASD'ler sporadiktir ve tanımlanmış bir nedeni yoktur. Familial olanlarda pek çok farklı geçişler tesbit edilse de, çoğu otozomal dominant olarak saptanmıştır (9,10). Kardiyak septum oluşumunda görevli genlerde bozukluk ASD'ye neden olmaktadır (11). Bunlar, *NKX 2-5*, *GATA4* ve *TBX5* ve diğer genlerde görülen mutasyonlar olup, bu genler 14q12 kromozomunda, *MYH 6* bölgesinde lokalizedir (10,12–18).

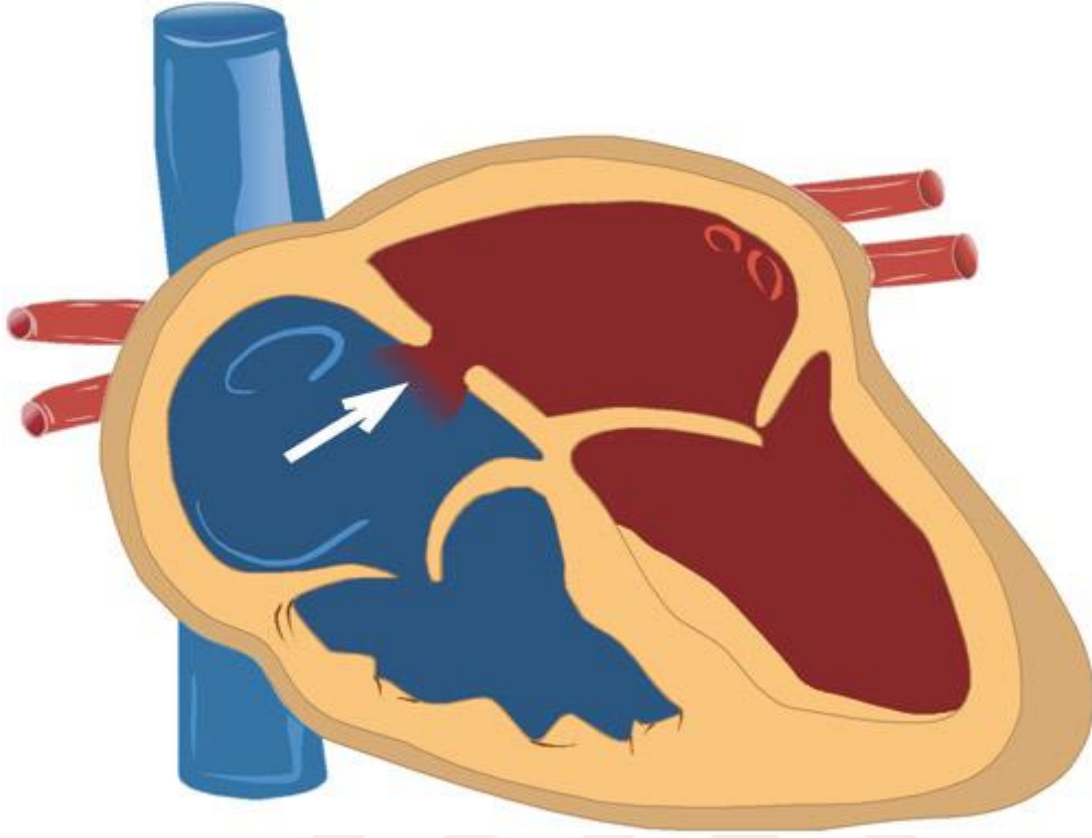
ASD'li hastalarda, AV blok gibi ileti bozuklukları olanlarda NKX 2-5 nokta mutasyonu saptanmıştır (19–22). Sekundum defekt riski, özellikle ailesinde konjenital kalp hastalığı olanlarda ve ikizinde ASD olanlarda artmıştır (9).

Sekundum defektler, Holt-oram, Ellis van Creveld, Noonan, Down, Budd Chiari ve Jarcho-Levine gibi genetik sendromlarla beraber görülebilir (23–30). Holt-oram sendromunda (NKX5 mutasyonu), %66 oranında ASD görülür. Down sendromunda sekundum ve primum defektler en sık görülen lezyonlardır (Major KKH içinde %42 ve %39 oranında) (31).

Bazı maddelere maruziyet ASD ile sonuçlanabilir. Fetal alkol sendromu, ilk trimesterde sigara kullanımı ve bazı antidepresanlar risk oluşturmaktadır (32–37) . Diğer maternal risk faktörleri diyabet, diyabet olmadan glisemik indeks artışı ve maternal yaşır (>35 yaş) (38–41).

### **2.3. Anatomi**

**Sekundum atrial septal defekt:** Fossa ovaliste bir veya birkaç defektin bulunduğu bir defektir. PFO hariç sekundum ASD, atrial seviye şantın en sık nedenidir. Defekt boyutu birkaç mm'den birkaç cm'e kadar değişebilir. Büyük defektler, septumda sadece küçük bir rim bırakacak şekilde olabilmektedir. Sekundum ASD'nin şematik görünümü, şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil 1:** Sekundum atriyal septal defektin (beyaz ok) görünümü (1).

## 2.4. Patofizyoloji

ASD, atriyumlar arası soldan sağa şanta neden olur. Atriyumlar arasındaki kan akış yönü, defekt boyutuna ve atriyumlar arasındaki basınca bağlıdır, bu da ventriküller arası kompliyansla ilişkilidir. Ventriküller arası kompliyans ve defekt boyutu zamanla değişebilir (42). Doğumda sağ ventrikül kompliyansı düşük ve pulmoner vasküler rezistans yüksek iken, doğumdan sonra tam tersine döner. Genelde sekundum ASD'de görülen hemodinamik bulgular, ventrikül sistol sonu ve erken diastolde belirgin olan, atriyal kontraksiyon ve ekspirasyon sırasında artan, soldan sağa olan şantla birlikte dir. Çoğu defektler, 10 mm'den küçüktür ve genelde oldukça küçük bir şant ile sağ kalp boşluklarında minimum genişleme olur veya hiç genişleme olmaz. Daha büyük defektleri olanlarda ve pulmoner akımın sistemik



akıma oranının 1,5'un üzerinde olanlarda, miyokarda değişikliklere ve pulmoner vaskülaritede değişikliklere yol açabilir.

Başlangıçta volüm yükü ve sonrasında basınç yükünden dolayı sağ kalpte genişlemeye neden olur. Diyastolde sol ventriküle doğru septal kayma olur ve bu durum ters interventriküler etkileşimle, sol ventrikül kompliyansında azalmayla sonuçlanır (43). Bu değişiklikler, sol ventrikül diyastolik doluşunun azalmasına, pulmoner akış hızının sistemik akış hızına oranında artışına ve sistemik kan akımında azalmaya neden olur. Sol ventrikül sistolik disfonksiyon, büyük ASD'li, tedavisi gecikmiş hastalarda görülebilir (44) . Anatomik (kapak veya damar stenozu) veya fonksiyonel (pulmoner vasküler hastalık) durumlar, soldan sağa şanti azaltan faktörlerdir.

Uzun süredir var olan şantlar, sağ atrial hacmine ve fonksiyonuna zarar verebilir, ayrıca sağ ventrikül dilatasyonuna, miyokard hipertrofisi ve fibrozisine, kardiyak troponin I artışına neden olan hücre hasarına neden olabilir (45,46). Pulmoner vasküler yatakta, miyointimal hücre proliferasyonu, düz kaslarda artış, kollajen dokuda artış ile yeniden yapılanma olup bunun sonucunda arteriollerde daralma ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner arteriyel basınçta hafif derecede artış, büyük ASD'li genç hastalarda yaygın görülür fakat düşük orandadır (%6-19) ve kızlarda daha sık görülmektedir (47,48).

## **2.5.Defekt Boyutu**

Sekundum ASD'ler defekt boyutlarına göre sınıflandırılır. Çapları 3-6 mm olanlar küçük, 6-12 mm olanlar orta ,  $\geq 12$  mm boyuttaki defektler geniş çapta defektler olarak tanımlanır (49). Spontan kapanma küçük defektlilerde ve erken yaşta sıktır. Hanslik ve arkadaşlarının 200 hastada yaptıkları bir çalışmada (medyan saptanma yaşı 5 ay, medyan takip süresi 4,5 yıl), defekt çapı 4-5 mm olanların %56'sında, 6-7 mm olanların %30'unda, 8-10 mm olanların %12'sinde spontan kapanma saptanmış olup, büyük çapta olanların

hiçbirinde spontan kapanma saptanmamıştır (50). Bu çalışmada 1 yaşın altında tanı alan hastaların %39'unda, 1 yaşın üzerinde tanı alan hastaların %19'unda spontan kapanma olduğu bildirilmiştir.

Kapanmayan sekundum ASD'lerin defekt çapı, yaşla büyüyebilir veya küçülebilir. Genellikle,  $\leq 4$  mm çapta olan küçük defektlerin %70'i küçülür, %12'si değişmez, %18'i büyür. Başlangıç çapı 8-12 mm olanların %9'u küçülür, %15'i değişmez, %76'sı büyür. Defekt çapındaki değişikliğin nedeninin, kalpteki büyüme mi yoksa boydaki artışla mı ilişkili olduğu tam olarak bilinmemektedir (49–52).

## **2.6. Klinik**

Çocukluk çağında genellikle hastalar asemptomatiktir. Büyük soldan sağa şanti olanlarda bile, yetişkin yaşa kadar semptom olmayabilir. Genelde rastlantısal olarak, üfürüm duyulması veya EKG ve akciğer grafisinde anormal bulgular saptanması üzerine yapılan EKO ile tanı almaktadır. Nadiren, izole ASD'li infantlar, taşipne, yavaş tartı alımı ve sık akciğer enfeksiyonu nedeni ile başvurabilirler (53,54). Bu durumda nonkardiyak anomali varlığını veya pulmoner hipertansiyonu da araştırmak gerekir (55). İkinci dekatta, egzersiz ile nefes darlığı ve çarpıntı ilk şikayetler olabilir. Erişkin hastalarda halsizlik, egzersiz intoleransı, çarpıntı, senkop, nefes darlığı, periferik ödem, tromboemboliye bağlı durumlar ve hatta siyanoz başvuru nedeni olabilir.

### **2.6.1. Egzersiz Kapasitesi**

İzole ASD'li hastalarda, çocukluk çağında egzersiz intoleransı yaygın değildir (56). Yine de akciğer fonksiyonu bu yaş grubunda sıklıkla bozulmuş olur (57). Yaş arttıkça egzersiz intoleransı görülme sıklığı artar. Kapatılmayan ASD'si olan erişkinlerde, sağlıklılara göre %50-60 daha az egzersiz toleransı ve oksijen tüketimi mevcuttur (58).

## **2.6.2. Aritmiler**

Majör aritmiler ASD'li hastalarda yaygın değildir. En sık aritmiler, atrial flutter ve fibrilasyon olup yaşla beraber sıklığı artar. Berger ve arkadaşlarının 211 erişkin hastada yaptığı çalışmada, 40 yaşın altı hastaların sadece birinde, 40-60 yaş arası hastaların %15'inde atrial flutter, 60 yaşın üstünde ise %16'sında atrial flutter, %19'unda atrial fibrilasyon saptanmıştır (59). Ayrıca taşiaritmilere ek olarak, spesifik mutasyonla birlikte ise (NKX2-5) atriyoventriküler bloklar da görülebilmektedir (19,60) .

## **2.6.3. Pulmoner Hipertansiyon**

İzole ASD'si olan çocuklarda pulmoner hipertansiyon (PH) yaygın değildir. Büyük defektlilerde hafif veya orta derecede PH yaygındır ve yaşla birlikte sıklığı artar (61–63). Sağdan sola şanti olan veya olmayan pulmoner vasküler obstrüktif hastalık (Eisenmenger sendromu), tedavi edilmeyenlerin %5-10'unda saptanır, ve kızlarda erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazladır (47,48). Ciddi PH, ortalama 51 yaşında görülmektedir (64).

Pulmoner vasküler obstrüktif hastalığın patofizyolojisi net değildir. Eşlik eden Down sendromu ya da başka genetik hastalıklar, üst hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner emboli, pulmoner arter trombozu ve anoreksigenik ajan (fenfuluramin vb.) kullanımı bu duruma sebep olabilmektedir. Özellikle küçük defekti olanlarda eşlik edebilecek bu durumlara bakılmalıdır (65).

## **2.7. Tanı**

### **2.7.1. Klinik ve Fizik Muayene**

Fizik muayenede, çocukluk çağında siyanoz beklenen bir bulgu değildir. Kalp apeksinde palpasyonla hiperdinami saptanır. İkinci kalp sesinde karakteristik olarak sabit çiftleşme saptanır. Pulmoner hipertansiyon mevcutsa ikinci kalp sesi sert duyulur. Sternumun sol üst kenarında pulmoner odakta duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü, artmış pulmoner kan

akımın neden olduğu rölatif pulmoner stenoza bağlıdır. Sol alt sternum üstünde triküspit kapaktan kanın akış hızı artışına bağlı olarak diyastolik rulman duyulabilir. Primum ASD veya mitral valv prolapsususu olduğu durumlarda apeks üzerinde mitral yetmezliğe bağlı holosistolik üfürüm duyulur. Sağ kalp yetmezliği bulguları nadirdir fakat pulmoner hipertansiyonu olan erişkin hastalarda görülebilir.

### **2.7.2. EKG**

Atrial septal defektli hastalarda görülen karakteristik elektrokardiyografik bulgular; sağ atriyum genişlemesini gösteren yüksek P dalgası ( ocuklarda 2 mm, adolesan ve erişkinde 3 mm'den fazla), inkomplet sağ dal bloğu ve sağ aks deviasyonudur. Ritm, tipik olarak sinüstür fakat erişkin hastalarda atrial flutter veya atrial fibrilasyon görülebilmektedir. Sağ ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyonun göstergesi olabilir. Sol aks deviasyonu ve superior aks, primum defekti d ş nd rebilir.

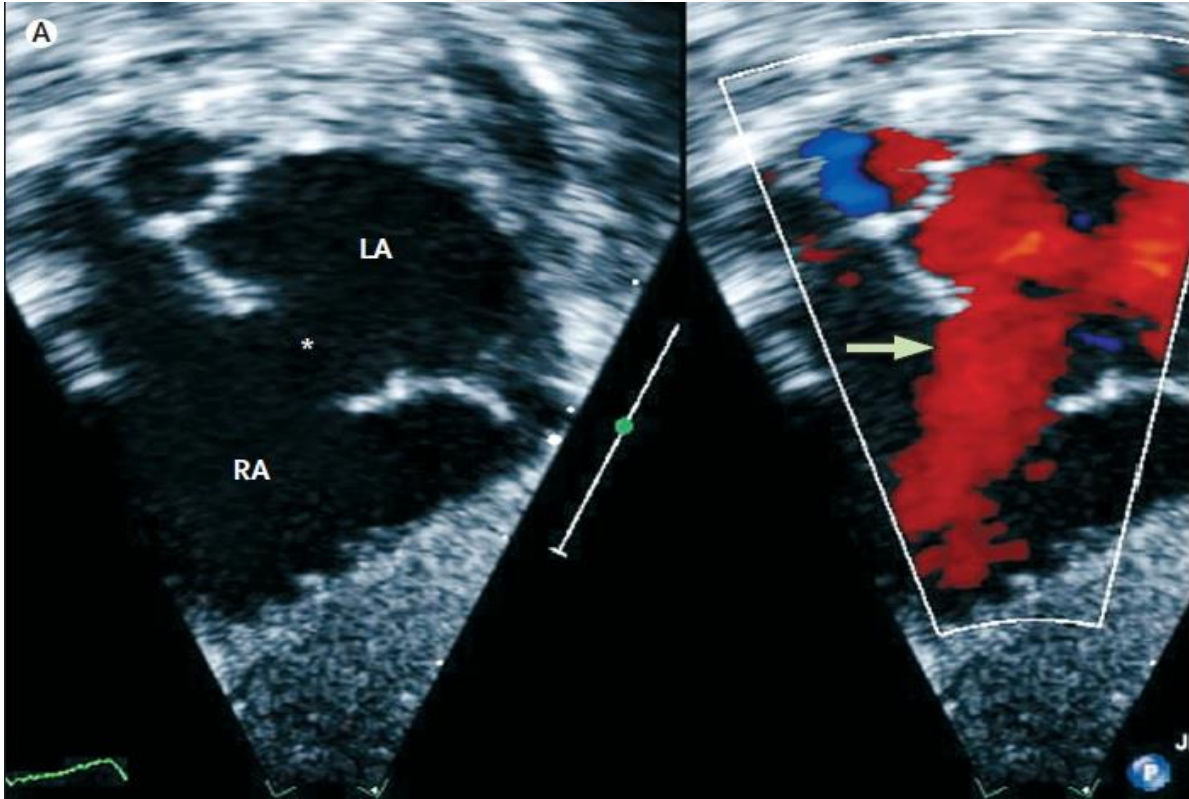
### **2.7.3. TELEKARDİYOĞRAFI**

Hemodinamik olarak belirgin olan atriyal septal defektli hastalarda sağ kalp boşluklarında genişleme görülür. Sağ atrial ve pulmoner arterde genişleme, anteroposterior görüntülemede; sağ ventrikülde büyüme ise lateral grafilerde en iyi olarak görülür. Benzer Şekilde, sol atriyal dilatasyon (primum defektlerde mitral yetmezlik ile beraberlik gösteren) lateral grafilerde iyi görülür. Pulmoner vaskülarizasyon belirgindir. Santral pulmoner arterde genişleme ve periferik vaskülaritede azalma, pulmoner vasküler obtr ktif hastalığı düşündürür.

### **2.7.4. Ekokardiyografi**

Atrial septal defektin varlığını, yerini, ölümünü ve hemodinamik karakteristik bulgularını belirleyen primer tanı yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. Subkostal kesitte en iyi olarak görülür. İki boyutlu görüntülemede, defektin lokalizasyonu, sayısı ve çapı

belirlenebilir (Şekil 2). Renkli doppler ekokardiyografi ile akımın yönü ve hızı saptanabilir. Üç boyutlu görüntüleme, sağ ve sol atriyum perspektifinden defekti incelememizi sağlar. Ayrıca defektin şeklini ve kardiyak siklus sırasındaki değişiminin incelenmesine olanak tanır (66). Defekt ile ilişkili hemodinamik yük, sağ atriyal, sağ ventrikül ve pulmoner arter büyüklüğü ile değerlendirilebilir. Sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçları, triküspid ve pulmoner kapak yetersizliği jet akım hızlarının Doppler ile değerlendirilmesi ile tahmin edilebilir. Triküspit yetersizliğine bağlı jet akım hızı, sağ ventrikül ve sağ atriyum arasındaki en yüksek sistolik basınç farkını, pulmoner yetersizliğe bağlı jet akım hızı da ana pulmoner arter ile sağ ventrikül arasındaki erken ve geç basınç farklarını tahmin etmemizi sağlar. Sağ ventrikül volüm yükünü, diyastolde septumun düzleşmesi gösterirken (sol ventriküle doğru deviasyon), basınç yükünü, sistolde septumun düzleşmesi gösterir.



**Şekil 2:** Fossa ovalisin merkezine yerleşen sekundum tipte ASD (\*). Renkli Doppler ile ASD'nin tespiti (Beyaz ok sol atriyumdan sağ atriyuma şantı göstermektedir) (67). RA=s sağ atriyum. LA=sol atriyum.

### **2.7.5. Kardiyak MR ve BT**

Kardiyak MR, anatomik olarak atrial septal defektlerin şekliyi ortaya çıkarmak ve hemodinamik sonuçların kantitatif değerlendirmesi için kullanılabilir (68,69). Özellikle ventrikül volümlerini ve fonksiyonlarını hesaplamada altın standarttır. Hızlı faz görüntülemelerde pulmoner ve sistemik akım oranı da belirlenebilmektedir (70). MR anjiyografi, pulmoner ve sistemik venöz anomaliler olup olmadığını gösterebilir. İzole sekundum ve primum defektli hastalarda kardiyak MR çok nadiren gereklidir. Defektin yerini bulmada zorlanıldığında ve hemodinamik yönün belirlenemediği durumlarda yararlı olduğu ileri sürülmektedir.

Sinüs venozus tipi defektlerde, MR önemli bir tanı aracıdır. Posterior lokalizasyonlu defektlerde, pulmoner venöz dönüş anomalileri ile birlikte olan defektlerde ve transtorasik ekokardiyografinin başarısının azaldığı durumlarda da kullanılmaktadır.

Yüksek rezolüsyonlu BT, atrial septal defektlerin anatomik tanımlanmasında yararlıdır. Fakat radyasyon riski bu yöntemin kullanımını sınırlar (71).

### **2.7.6. Tanısal Kateterizasyon**

Günümüzde ASD'li hastalarda tanı amaçlı olarak kalp kateterizasyonu kullanımı giderek azalmıştır. Tanısal kalp kateterizasyonu pulmoner ve sistemik basınç ölçümleri, pulmoner vasküler direnç ve sistemik vasküler direnç hesaplanması ve operabilitenin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde kateterizasyonun ana kullanım alanı transkateter tedavidir.

## **2.8. Yaşam Beklentisi**

ASD, 1952'den beri cerrahi olarak kapatılmaktadır. İlk iki dekatta kapatılmayan büyük defektlerde yaşam oranı azalmaktadır. İlk dekatta %0,6, ikinci dekatta %0,7 mortalite mevcuttur. Dördüncü dekattan sonra her yıl %4,5 oranında, altıncı dekattan sonra

her yıl %7,5 oranında mortalitede artış görülmektedir (67). Defektin erken kapatılması, geç kapatılanlara göre yaşam beklentisini arttırmaktadır (72).

## **2.9.Tedavi**

### **2.9.1. Transkateter Defekt Kapama Endikasyonları ve Kontrendikasyonları**

Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) 2011 yılında yayınlanan pediatrik hastalarda kardiyak kateterizasyon önerilerine göre defekt kapama endikasyonları ve kontrendikasyonları şu şekilde belirtilmiştir (73).

#### **Sınıf 1:**

Hemodinamik olarak sağ kalp boşluklarını büyütecek düzeyde hemodinamik olarak anlamlı derecede şant varlığında, semptom varlığına bakılmaksızın defektin kapatılma endikasyonu mevcuttur (Kanıt düzeyi B).

#### **Sınıf 2A:**

1. Hastalarda geçici iskemik atak veya inmeye neden olabilecek geçici sağdan sola şant durumlarında defekt boyutuna bakılmaksızın kapatılma endikasyonu vardır (Kanıt düzeyi B).

2. Siyanozu olup, kardiyak debiyi sağlamak için bağlantıya ihtiyaç duymayan geçici sağdan sola şantı olan hastalarda defektin kapatılma endikasyonu vardır (Kanıt düzeyi B).

#### **Sınıf 2B:**

Küçük boyutta sekundum atrial septal defekti olan ve tromboemboli riski taşıyan hastalarda (Kalp pili olması, uzun süredir santral venöz kateteri olması, koagülopati olması vs.) defektin kapatılması düşünülmelidir ( Kanıt düzeyi C).

### **Sınıf 3:**

1. Hemodinamik olarak anlamlı şanti olmayan ve diğer risk faktörleri olmayan küçük bir sekundum atriyal septal defektin kapatılma endikasyonu yoktur (Kanıt düzeyi B).

2. Sekundum atriyal septal defekte eşlik eden septum primum defekti, sinüs venozus defekti ve “unrooted” koroner sinüs defekti olan hastalarda kateter ile kapatılma endikasyonu yoktur (Kanıt düzeyi C).

3. İleri derecede pulmoner vasküler obstrüktif hastalığı olanlarda kateter ile kapama kontrendikedir (Kanıt düzeyi C).

Pulmoner hipertansiyon, defekt kapamada kesin kontrendikasyon değildir. Amerika ve Avrupa rehberlerine göre pulmoner vasküler rezistans, sistemik vasküler rezistansın 2-3 katından daha düşük olduğu sürece kapatılma yapılabilir (74,75). Pulmoner vasküler rezistans yüksekse ve sağdan sola şant mevcutsa (Eisenmenger sendromu), defekt kapama kontrendikedir (76). Ciddi obstrüktif ve restriktif sağ veya sol kalp lezyonları olduğunda da defektin basıncı azaltıcı bir rol oynamasından ötürü defekt kapama kontrendike olabilir (74,77).

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar, defektin hemodinamik değerlendirilmesinin yanında cihaz ile defekt kapamanın da yapılabileceği deneyimli merkezlerde dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

### **2.9.2. Defekt Kapama Zamanı**

Hemodinamik olarak önemli derecede atriyal septal defekti olan hastalar tanı almaz elektif olarak kapatılmalıdır. Yaş için bir alt limit olmasa da genellikle çoğu klinisyen, asemptomatik seyreden çocuklarda 3-5 yaş tercih etmektedir. Kapama endikasyonu konan diğer yaşlardaki hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece kapama güvenlidir ve semptom geliştiren hastalar ile yaşlı hastalarda bile etkili bir tedavidir (62,77-79).



### **2.9.3. Defekt Kapama İçin Tedavi Yöntemleri**

Sinüs venozus, primum ve koroner sinüs tipi septal defektlerin cerrahi olarak kapatılması gerekmektedir. Sekundum tipte defektlerde hem cerrahi olarak hem de perkütan olarak kateter ile cihaz yardımıyla kapama yapılabilmektedir. Kateter ile kapama bazı büyük defektlerde ve küçük yaştaki infantlarda mümkün olmayabilir.

#### **2.9.3.1. Cerrahi Tedavi**

İlk olarak 1948 yılında Murray öncülüğünde, defekt direkt olarak görülmeden cerrahi olarak kapatılma işlemi yapılmış ve sonrasında 1952 yılında Lewis ve Taufic tarafından kardiyopulmoner baypas aracılığı ile defekt görülerek kapama işlemi yapılmıştır. 50 yıllık bir deneyim, bu yöntemin nerdeyse hiç mortaliteye neden olmayan ve çok az düzeyde morbiditeye neden olan, güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir. Bu yöntemde, genel anestezi ve kardiyopulmoner baypas kullanılarak, direkt sütür ile veya perikardiyal veya sentetik bir yama ile defekt direkt görülerek kapatılmaktadır. Medyan sternotomi, submamaryan insizyon, lateral torakotomi, transksifoid ve diğer yaklaşımlarla kalbe giriş yapılabilmektedir. Küçük bir deri kesisi, iyi kozmetik sonuçlara neden olur ve video yardımcı torakoskopik tekniklerin kullanımının da mümkün olduğu gösterilmiştir (80).

İzole sekundum tipte defektleri kapamada, son zamanlarda sifira yakın mortalite oranlarıyla mükemmel sonuçlar alınmıştır. Aritmi, kanama, pnömotoraks, perikardiyal ve plevral efüzyon gibi morbiditeler genellikle geçicidir. Aritmiler, özellikle yaşlı olanlar ve yoğun bakımda yatış süresi uzayanlarda (>3 gün) yaygındır (79). Sekundum tipte defekt kapamada uzun dönem takip sonuçlarında sağkalım, 25 yaş altındaki hastalarda genel toplumla neredeyse aynıdır. Bu oran 12 yaş altında opere olanlarda %98 'e %99, 12-24 yaş arasında %93 'e %97 dir. Buna karşın 25-41 yaş arası opere olanlarda genel topluma göre %84'e %91 , >41 yaş ise %40 'a %59 olup sağkalım oranı yaşla beraber azalmaktadır (72).

### 2.9.3.2. Kateter ile Kapama

Sekundum atrial septal defektin kateter ile kapatılması ilk olarak, 26 mm'ye kadar büyük defekti olan 5 hastayı çift şemsiyeli cihazla başarılı bir şekilde tedavi eden Mills ve King tarafından 1976 yılında tanımlanmıştır (5). 27 yıllık takipte 5 hastadan 4'ünün rezidüel şanti olmadan yaşıyor olduğu gösterilmiştir (81). Başlangıçta cihazın elverişsiz yapısı yaygınlaşmasına engel olsa da son 30 yılda cihazın geliştirilmesi ve kullanışlı hale getirilmesi ile kullanımı artmıştır. Şu anda var olan tüm transkateter ASD kapama cihazları, sadece sekundum ASD kapamak için kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Diğer anatomik ASD alt tipleri için cerrahi onarım gerekmektedir.

Birkaç çalışmada, sekundum ASD'de cerrahi kapama ile iyi ve dikkatli bir şekilde seçilmiş pediatrik ve erişkin hastalarda transkateter kapama yöntemleri karşılaştırılmıştır (82–84). Cihaz ile ASD kapama, cerrahiye göre düşük komplikasyon oranları ile kısa süreli anestezi ve hastanede kalış ile birlikte bulunmuştur. Şartlar uygun olduğunda transkateter ASD kapama, birçok durumda cerrahi kapamaya alternatif bir seçenek olmuştur. 36-40 mm üstündeki büyük defektler, cihaz yerleştirmek için yetersiz rim olması, cihazın atriyoventriküler kapak ile veya sistemik ve pulmoner venöz drenaj ile etkileşimi olması rölatif kontrendikasyonlardır (67,85). Cihaz, tipik olarak femoral venden bir kılıf içinde gönderilir ve fluros kopi ve ekokardiyografi ile yerleşimi takip edilir. Transözofageal ekokardiyografi (TEE) bu işlemde kılavuzluk için önemli rol oynamaktadır. Transkateter kapama için kılavuzluk için MR gibi diğer görüntüleme yöntemleri de araştırılmaya devam etmektedir. Çoğu klinisyen cihaz yerleştirme sonrasında antiagregan tedavi başlamaktadır fakat bu konuda destekleyici çalışma verileri henüz yetersizdir.

Yapılan çalışmalar sekundum tipte atriyal septal defektlerin cihazla kapamanın oldukça güvenli ve başarılı bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. 478 hastada yapılan medyan yaşı 6 olan çok merkezli bir çalışmada, Amplatzer Septal Occluder (ASO) (St Jude

Medical, Plymouth, MN, USA) cihazı ile ASD'si kapatılan hastalarda %96 oranında teknik olarak başarı elde edilmiş ve 24 saatlik kontrolde defekt kapanma oranı %99,6 oranında saptanmıştır (86). Medyan yaşı 45 olan 650 erişkin hastada yapılan bir çalışmada da benzer şekilde iyi erken dönem sonuçlar elde edilmiştir (87). Helex (W L Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) cihazı ile yapılan çok merkezli prospektif kohort çalışmasında işlem başarı oranı %93, kapama oranı %98,1 saptanmıştır (88).

### **Transkateter ASD Kapatma İşlemi**

Defektin kapatılmasından önce, defektin sayısı, büyüklüğü, yeri, morfolojisi ve interatriyal septum dokusu değerlendirilerek cihaz ile kapatmaya uygun olup olmadığı kararı çok önemlidir. 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi günümüzde interatriyal septumun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan non-invaziv altın standart yöntemdir. Üç boyutlu transtorasik, transözefageal ve intrakardiyak ekokardiyografi de kullanılabilen diğer yöntemlerdir (89). Şekil 3'te atriyal septal defektin rimlerinin tanımlanmasında kullanılan terminoloji şematik olarak gösterilmiştir (90).

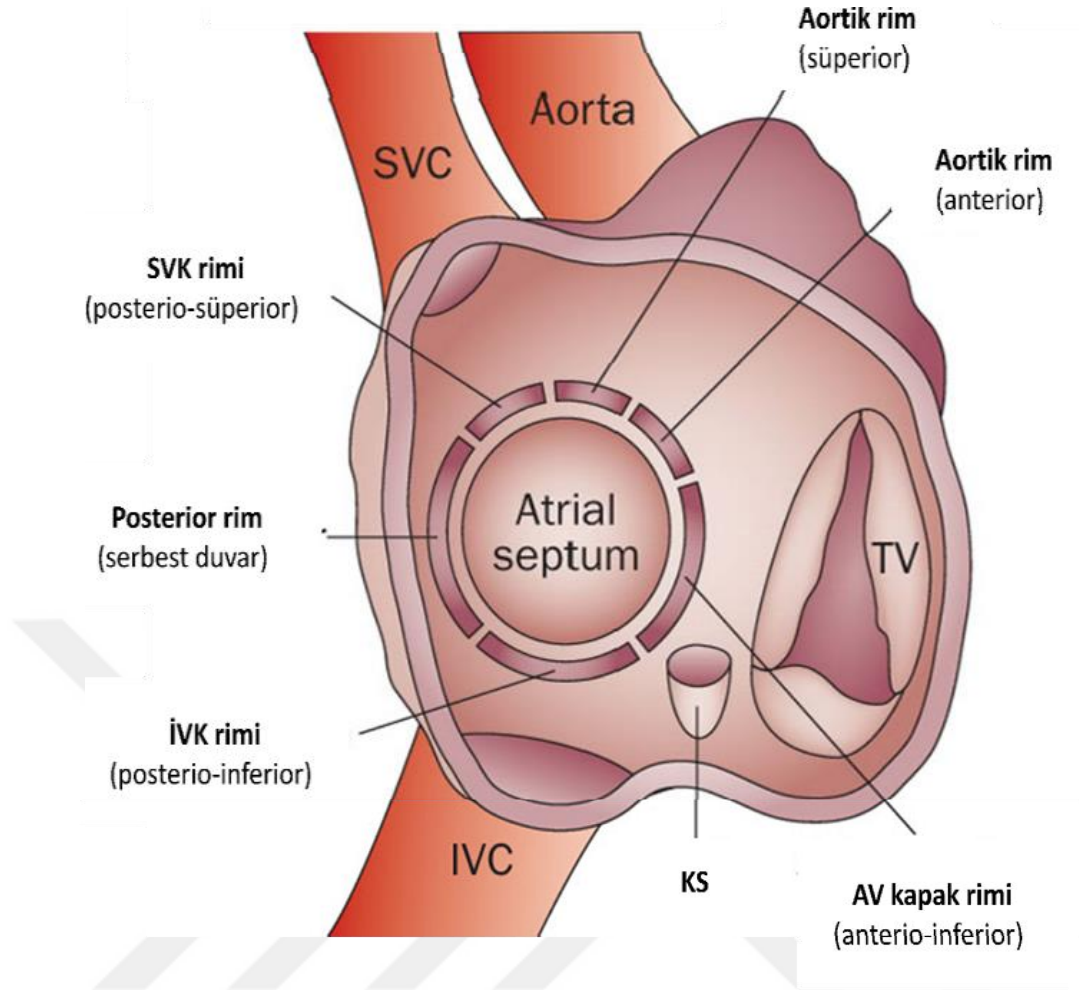
Küçük ve orta çapta rimleri yeterli olan ASD'lerin kapatılması nispeten daha basit olsa da, bu işlem cerrahi ekibin hazır bulunduğu merkezlerde ve olası komplikasyon veya zor durumlarla baş edebilecek deneyimli ve gerekli ekipmanlara sahip operatörler tarafından yapılmalıdır. TEE kullanılacağı zaman ve koopere olmayan küçük çocuklarda genellikle genel anestezi gereksinimi olmaktadır. İşlem sırasında sol atriyum kaynaklı inmelerin önlenmesi için aktive pıhtılaşma zamanı >200 saniye olacak şekilde 50-100 U/kg dozda intravenöz heparin verilmelidir (89). Özellikle pulmoner arter basıncı, Qp: Qs, sol atriyum, sağ atriyum ve sağ ventrikül basınçları olmak üzere detaylı hemodinamik değerlendirme yapılmalıdır.

Sağ üst pulmoner ven enjeksiyonu, atriyal septum profilini ve defekt boyutunu değerlendirmeyi sağlarken, cihazın bırakılma işlemleri sırasında da yol gösterici olarak kullanılır. Bu enjeksiyon 35 derece sol anterior oblik ve 35 derecelik kranial açılanmayla

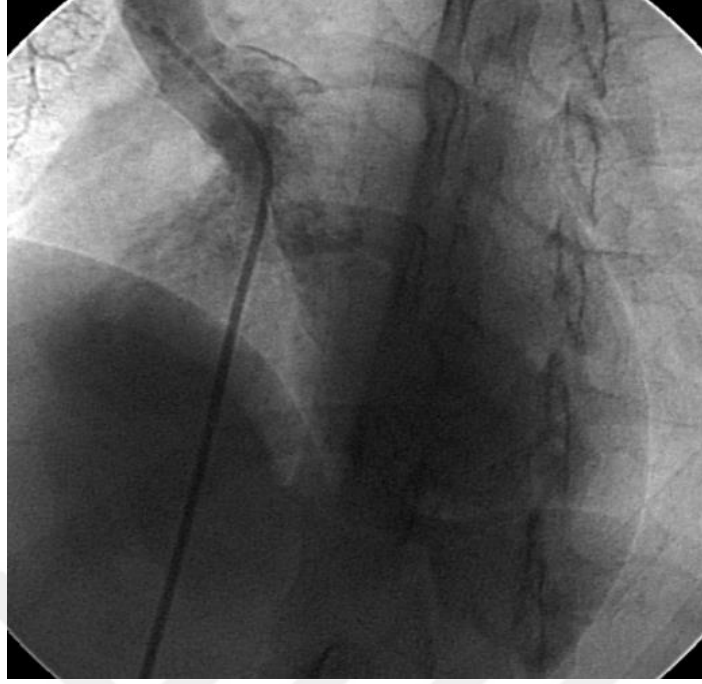
sağlanacak 4 boşluk pozisyonunda olmalıdır (Şekil 4).

“Balloon-sizing” işlemi ile ASD’nin gerilmiş çapının ölçümü önerilmektedir. Kateter defekti geçip sol üst pulmoner vene yerleştikten sonra, sert “exchange” kılavuz tel kateter içinden ilerletilerek bu ven içine yerleştirilir. Sonrasında uygun boyuttaki ölçüm balonu kılavuz tel üzerinden ilerletilerek defekt bölgesine yerleştirilir. Balon standart olarak serum fizyolojik ile sulandırılan iyon kontrast madde ile defekt bölgesinde çentiklenme oluşturulana kadar şişirilir (Şekil 5). Diğer bir yöntem ise “stop-flow” olarak bilinen, ekokardiyografik olarak defekt üzerinde soldan sağa şantın kaybolduğu gerginliğe kadar şişirilmesi tekniğine dayalı bir yöntemdir. Defektin “balloon-sizing” kateter ile gerilmiş çapı, sineanjiyogram görüntüleriyle ve ekokardiyografik olarak ölçüldükten sonra kullanılacak cihaza ve boyutuna karar verilir (89).

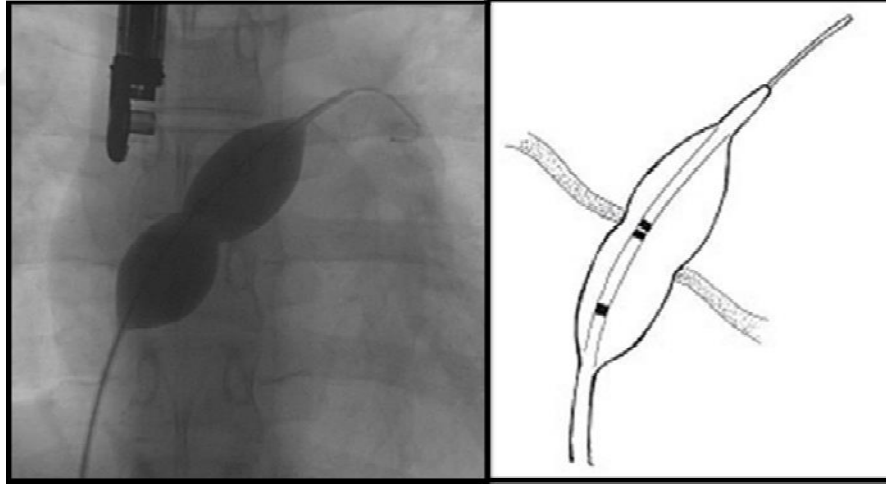
Balon kateter, sert kılavuz tel yerinde kalacak şekilde çıkarıldıktan sonra aynı telin üstünden seçilen cihaza ait uzun bırakma kılıfı dilatörü ile birlikte sol pulmoner ven ağzına kadar ilerletilir. Bu noktada kılıfın dilatörü ve tel geri çekilerek kılıf pulmoner ven ağzında sabit tutulur. Tüm bu aşamalarda hava embolisi oluşmaması için çok dikkatli olmak gerekir. Dilatör ve tel çıkarıldıktan sonra cihaz bağlı olduğu bırakma kablosu ile beraber kılıfın ucuna kadar ilerletilir. Bu sırada bırakma kablosu sabit tutulurken kılıf yavaş yavaş geri çekilerek sol atriyal diskin sol atriyum içinde açılması sağlanır (Şekil 6 -A).



**Şekil 3.** Atriyal septal defekt rimlerinin isimlendirilmesi (90). KS=Koronar sinüs. İVK=İVC=İnferior vena kava. SVK=SVC=Superior vena kava, AV=Atriyoventriküler



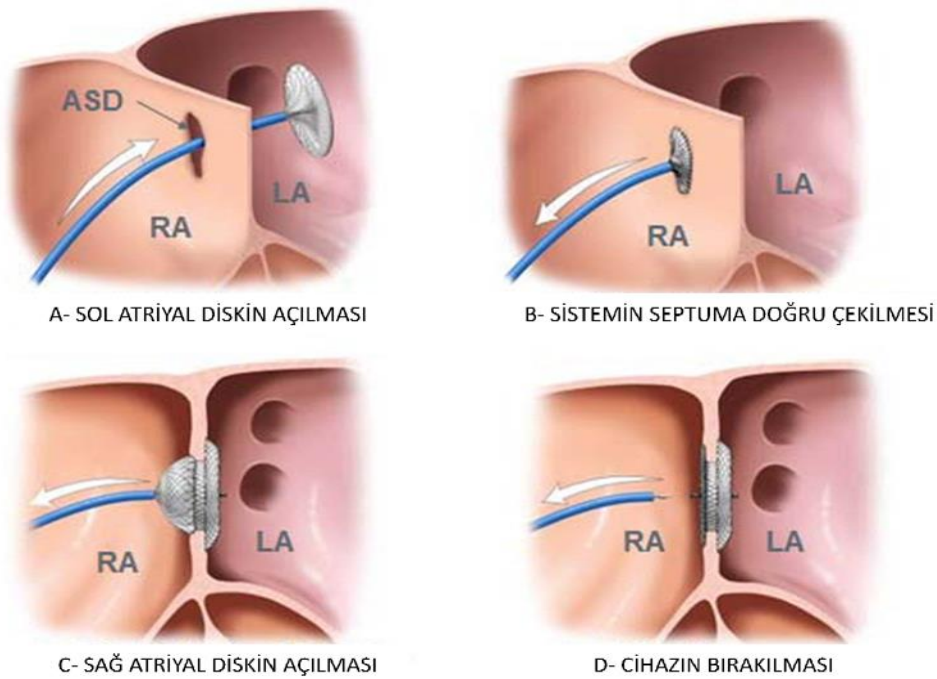
**Şekil 4.** ASD'li bir hastada sağ üst pulmoner ven enjeksiyonu (35 derece sol anterior oblik ve 35 derecelik kranial)



**Şekil 5.** “Balloon-sizing” kateter ile defektin gerilmiş çapının ölçümü

Sol atriyal disk açıldıktan sonra tüm sistem beraber geri çekilir ve septuma birkaç milimetre mesafe kaldığında sistemin geri çekilme işlemi ile birlikte bırakma teli çok hafif itilerek cihazın bel kısmının açılması sağlanır. Sistemin geri çekilmesi ile birlikte sol atriyal diskin septuma dayanması ve bel kısmının defekt içinde açılması sağlanmış olur (Şekil 6- B). Bu sırada diskin yeri ekokardiyografi ile kontrol edildikten sonra kılıf geri çekilirken bırakma

teli hafif ileri itilerek sağ atriyal diskin de açılması sağlanır. Kılıf geri çekildikten sonra bırakma teli ileri itilerek sağ atriyal diskin de septuma yapışması sağlanır (Şekil 6-C). Bu pozisyondayken cihazın diskleri arasında interatriyal septum rimlerinin olduğu ekokardiyografi ile gösterilmeli, AV kapaklara, pulmoner venlere bası olup olmadığı ve rezidüel şant varlığı kontrol edilmelidir. Cihazın içinde türbılan akım beklenen bir durumdur fakat cihaz kenarlarında şant izlenmemelidir. Bu sırada kardiyak ritm de kontrol edilmelidir. Ekokardiyografik kontroller sonrasında bırakma teli yardımı ile hafifçe ileri geri itilerek (Minnesota manevrası) cihazın sabit olmasına ve özellikle geri çekilirken rimlerin durumuna dikkat edilmelidir. Cihaz yerinde görünüyorsa 4 boşluk pozisyonunda bırakma teli saat yönünün tersi yönde çevrilerek cihaz bırakılır (Şekil 6-D). Bırakma işlemi sonrasında, cihaz pozisyonunda değişiklik olacağından ekokardiyografik kontroller tekrarlanır (89).



**Şekil 6.** Transkateter ASD kapatma işleminde cihazın yerleştirilme ve bırakılması aşamaları. RA: Sağ atriyum. LA: Sol atriyum. ASD: atriyal septal defekt.

## **Sekundum ASD Kapamak İçin Geliştirilen Cihazlar**

**Amplatzer Septal Occluder (ASO):** ASO cihazı 2001 yılında FDA onayı alan ve en yaygın kullanımı olan cihazdır (St Jude Medical, Inc. Saint Paul, MN, USA) (Şekil 7) (91,92). ASO, transözofageal ekokardiyografi ve fluros kopi ile kolayca görülebilmektedir. ASO, tüm ASD kapama cihazlarından son 20 yılda yapılan en çok çalışma verisi sonucu olandır. Bu cihazın kolay yerleştirilebilmesi ve hem basit hem kompleks defektlerde de etkinliğini kanıtlaması kullanımının yaygınlaşmasını sağlamıştır.

ASO cihazı dakron kumaş içeren bir nitinol tel örgüden oluşur. Birbirine bir bel ile bağlanmış, biri sağ atriyuma, biri sol atriyuma yerleşmek üzere iki silindirik diske sahiptir. Cihazın 4 mm'den 38 mm'ye kadar 26 adet farklı boyutlarda disk çapları mevcuttur. Cihaz serbestleştirilmeden önce kolayca yeniden pozisyon verilebilir veya yerinden çıkartılabilir. En ciddi risk, cihazın kalpte erozyona neden olmasıdır ve genellikle rim yetersizliği veya büyük boyutta cihazın kullanılmasıyla ilişkilidir. Gerçek erozyon oranı bilinmemekle birlikte, kardiyak erozyon tüm dünyada yerleştirilen 240.000 adet cihazın 240'ında, %0,1 oranında gelişmiştir fakat tahmini olarak %0.2- %0,5 'tir (91,93). Mekanizmasının sol atriyal disk ile veya atriyal duvar arasındaki sürtünme nedeniyle olduğu düşünölmektedir.





**Şekil 7:** Amplatzer septal occluder – St Jude Medical, Inc., Saint Paul, MN, USA (En yaygın kullanımı olan cihaz).

**Figulla Flexible Occlutech Septal Occluder (FSO):** FSO, sol ve sağ diskleri olan esnek bir nitinol ağdır (Occlutech GmbH, Jena, Germany) (Şekil 8) (94,95) . Cihazın yapısı, esnekliği sağlayan bağlantı mikrovidaları olmayan ASO cihazının yapısına benzemektedir. Nitinol örgü diskler, sol disk sağ diskten daha küçük olacak şekilde polyester yamayla doldurulur. Bu fark, sağ taraftaki septal hizalamayı ve daha küçük ve esnek sol taraf profilini sağlamaktadır (94,95). Bilya ve soket mekanizması, yerleştirilme sırasında daha fazla esneklik sağlayıp, büyük çapta olan ve yetersiz rimi olan defektleri kapamaya olanak verir. Cihaz yerleştirildikten sonra sağ ve sol atriyum arasında üstün hizalanmaya yol açan açılar gelişir. Bu özellikler ASO kullanımı ile erozyon oluşmuş kompleks defektlerde, FSO kullanımını çekici hale getirmiştir. Amplatzer benzeri birçok firma tarafından verilen değişik isimlerde cihazlar vardır.



**Şekil 8:** Figulla Occlutech septal occluder (Occlutech GmbH, Jena, Germany).

**Biostar:** “Bioabsorbable” teknoloji, perkütan girişimsel prosedürlerde devrim yapma potansiyeline sahiptir. Biostar ASD kapama cihazı (BIOSTAR, NMT Medical, Boston, MA, USA), 33 çocuk üzerinde defekt kapama tedavisi için denenmiştir (96). Yapısı polyester diski olmayan Starflex cihazının yapısına benzemektedir (Şekil 9). Biostar, kobalt bazlı bir alaşım çerçevesindeki domuz kollajen matrisine sahiptir. Biyolojik mühendislik ürünü kollajen yapının %90'ını oluşturur ve %10 kalıntı çerçeve üzerinde sağlıklı doğal doku bırakarak bozular. 23, 28 ve 33 mm olmak üzere 3 boyutta çeşidi vardır. 7 aylık ara dönem sonuçları, %97 olarak bildirilen başarı oranı ve karşılaştırılabilir rezidüel şant oranları ile güvenilirlik ve etkinliğini kanıtlamıştır (96). “Bioabsorbable” malzeme kullanarak cihaz üzerinde yumuşak doku büyümesi ve endotelizasyon ile defekt kalıcı olarak kapatılabilir. Fakat defektin uzun süreli bütünlüğünün bozulmadan kapalı kalıp kalmayacağı henüz bilinmemektedir. Şu anda bu cihaz piyasada bulunmamaktadır.



Şekil 9: Biostar septal occluder.

## 2.10. Defekti Kapamanın Klinik ve Hemodinamik Sonuçları

ASD kapamadan sonra hastalar genellikle semptomlarda sübjektif iyileşme bildirmişlerdir (58,77). Erken yaştaki çocuklarda büyüme hızı artabilmektedir (97). Bazı çalışmalarda defekt kapatıldıktan sonra erişkin hastalarda egzersiz kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (98). Asemptomatik olan çocuklarda bu değişim çok azdır veya hiç yoktur (56). Buna karşın ASD kapamanın çocuklarda solunumsal semptomlar ve pulmoner fonksiyon üzerindeki etkisine bakılan çalışmalarda kapamadan sonra belirgin iyileşme gösterilmiştir (99,100).

Defektin kapatılmasının hemodinamik sonuçları, sağ atriyum ve sağ ventrikül boyutlarında azalmayı içermektedir (101–104). Bu durum genellikle hemen ortaya çıkar. Bazılarında 1-2 yıl sonra da ortaya çıkabilir (101). Kapamanın erken yaşta yapılması ve sağ kalp boşluklarında daha az büyüme olduğunda sağ ventrikül boyutlarında normale dönme olasılığı daha yüksektir (101). Ciddi dilate sağ kalp boşlukları olan erişkin hastaların üçte birinde kalp boşluklarının kalıcı olarak genişlemesi görülmüştür (102). Kapatılma öncesi ve sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik bulgular değişiktir. Bir

kısımında kapama sonrası ölçümlerde iyileşme gözlenmişken, bir kısmında ya hiç değişim olmadığı ya da fonksiyonlarda azalma olmadığı gözlenmiştir (103,105,106). Sol ventriküler dolum çocuklarda ve genç erişkinlerde iyileşir (103). Fakat daha öncesinde sol ventriküler kompliyansı azalan erişkinlerde kapama sonrası ön yükün ani artışı, sol atriyum ve pulmoner venöz basıncın artmasına bağlı kalp yetmezliği semptomlarının kötüleşmesine yol açabilir (107). Orta ve ciddi düzeyde pulmoner hipertansiyonu olan bazı hastalar hariç genellikle pulmoner arter ortalama basıncı defekt kapatıldıktan sonra düşer (108).

### **2.10.1. Tedavi Başarısı**

Başarılı bir defekt kapama işlemi, cihazın yerinde ve sabit olması, rezidüel şantın <1-2 mm olması olarak tanımlanır (96). Boutin sınıflamasına göre rezidü şantlar, hafif (<1-2 mm), orta (2-4 mm) ve geniş ( $\geq 4$  mm) olarak tanımlanmıştır (109). Hafif ve orta düzeydeki şantlar cihazın endotelizasyonu ile zamanla kaybolabilmektedir. Uzun dönemde tedavi başarısı, sağ ventrikül boyutlarında azalma, pulmoner hipertansiyonda gerileme, şant akımının olmaması ve aritmi olmaması ile tanımlanmaktadır.

### **2.10.2. Tedavi Edilmiş Defektler**

Tekniğe bakılmaksızın ASD'nin kapatılması sadece medikal tedavi ile takiple karşılaştırıldığında, 40 yaşından sonra morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlar (110,111). Çoğu hastada egzersiz kapasitesinde artış ve semptomlarda iyileşmeye ve sağ kalp boşluklarının çaplarında azalmaya neden olur (61,62,102,112,113). Bu yararlar 60 yaşından sonra daha az belirgin olmasına rağmen semptomatik iyileşme ve 6 dakika yürüme testinde mesafe artışı açısından önemlidir (62,77,114). Atrial defekti kapamadan önce sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu maskeleyen riskine karşı kateter laboratuvarında oklüzyon testi yapılması gereklidir.

### **2.10.3. Gebelik**

Pulmoner hipertansiyon olmadığı sürece izole sekundum ASD hastalarında gebelik sırasında komplikasyon sık değildir (115). Yap ve ark. , tamir edilmiş veya edilmemiş ASD'si olan kadınların gebeliklerinde düşük oranda maternal komplikasyona rastlamışlardır (116). Bunlardan aritmiler %4, geçici inme atağı %1 oranında görülmüştür. 188 gebelik geçiren 98 kadından hiçbirinde inme, kalp yetmezliği semptomları veya infektif endokardit görülmemiştir. Gebelik öncesi aritmi öyküsü ve 30 yaşından büyük olma maternal kardiyak komplikasyonlar açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Genel popülasyona kıyasla kapatılmamış ASD'si olan kadınlarda preeklampsi, fetal kayıp ve SGA riski artmıştır. Buna karşın defekti kapatılan kadınlarda maternal komplikasyonlar genel topluma benzer oranda saptanmıştır.

Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan ASD'li kadınlar gebelikten kaçınmalıdır. Bu hastalarda maternal mortalite, pulmoner vazodilatatör tedavi almalarına rağmen %28'e kadar çıkmaktadır (117)

### **2.11. Transkateter ASD Kapama Sonrası Uzun Dönemde Görülen Komplikasyonlar**

ASD kapama yöntemlerinden cerrahi kapama yöntemi, her ne kadar mortalitesi çok düşük (%0-3) olsa da, transkateter ASD kapama, cerrahi yerine tercih edilen bir tedavi yöntemi olmayı başarmıştır. Cerrahi tedavi sadece cihaz ile kapamaya uygun olmayan anatomik özellikler olduğunda ve eşlik eden kardiyak malformasyon durumlarında devreye girmektedir (118). Perkütan ASD kapama oldukça güvenlidir ve cerrahi kapamaya göre birçok avantajı olduğu düşünülmektedir. Bu avantajlar;

Kardiyopulmoner baypas olmaması,

Sternotomi skarının olmaması,

Kısa süreli mekanik ventilasyon,

Kısa süreli yoğun bakım veya hastanede yatışı,

İşlem sonrası komplikasyon oranının daha düşük olması,

Daha az maliyetli olması şeklinde sıralanabilir (119,120).

28.142 hastada yapılan 203 çalışmanın olduğu bir metaanaliz sonucunda, kısa ve uzun dönemde cihaz ilişkili mortalite oranları sırasıyla %0,01 ile %0,1 saptanmıştır (121).

Mükemmel erken dönem sonuçlara rağmen bu cihazların yaygın olarak kullanımı aydınlatılması gereken bazı nadir ve geç komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Bunlar tromboembolik olaylar, kardiyak erozyon, nikel alerjisi, kalbin uyarısında bağlantı problemleri, kapak hasarı, atriyal aritmiler ve infektif endokardittir.

ASD kapama sıklığı göz önüne alındığında, cihaz ilişkili komplikasyonlar açısından hastayı iyi bilgilendirmek ve hastayı bu açıdan iyi takip etmek önemlidir. Takipte gelişebilecek komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

### **2.11.1. Tromboembolik Olaylar**

Son yıllarda yapılan bir meta-analize göre ASD kapamadan sonra görülen cihaz trombozu oranı %0,8-1 saptanmıştır (121). Bu komplikasyon, ASO cihazı ile yapılan kapamalar sonrasında ortaya çıkmış fakat CardioSEAL ve STARflex gibi cihazlarla yapılan kapamalarda da sıklık oranı artmaktadır (122). 54 cihaz trombüsü olan hastalardan 4'ünde tromboza ASO cihazı neden olurken (%7), 13'üne cardio SEAL ve STARflex cihazları trombüse neden olmuştur (%24).

Frankfurt'tan bildirilen eski bir çalışmada, perkütan ASD kapama sonrası 407 hastada trombüs formasyonu insidansı %1,2 olarak saptanmıştır (123). AMPLATZER ile %0 ile en düşük oranda, CardioSEAL ile %7,1, STARflex ile %5,7, HELEX ile %0,8 olarak bildirilmiştir. Girişim sonrası saptanan atriyal fibrilasyon, trombüs formasyonunun oluşumunda

önemli bir risk faktörüdür. Çoğu hastada klinik semptom veya bulgu görülmeden tedavi ile trombüs formasyonu çözülmektedir.

Cihazla ilişkili trombüslerin çoğu, ASD kapama cihazının yarattığı inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Çeşitli septal kapama cihazlarının geliştirdiği inflamatuvar yanıtlar, preklinik hayvan çalışmalarında incelenmektedir (124–126). Bu endotelizasyon ve iyileşme sürecinde, tam süresi bilinmese de, en az 6 ay antiagregan tedavi kullanım gerekliliği insan ve hayvan çalışmaları ile onaylanmıştır. Bununla birlikte bu sürecin, ASO ile kapatılan defektlerde 18 aydan 7 yıla kadar sürebildiği gösterilmiştir (127,128). Bu yüzden eğer cihazın neoendotelizasyonu 6 aydan uzun sürerse, 6 ay süreli antiagregan tedavi bitiminden sonra da trombüs riski devam etmektedir. Şu ana kadar ASD cihazlarının yeterli endotelizasyon sürelerinin ne kadar olduğuna dair insan üzerinde yapılan çalışma yoktur.

Abacı ve arkadaşları, cihaz ile ASD kapama sonrası gelişen serebrovasküler olayların oranının %1,1 olarak saptayıp inme riskini araştırmışlardır (121). Bu oran diğer çalışmalarla da tutarlı saptanmıştır (129). Bundan farklı olarak Kutty ve arkadaşları ise perkütan ASD kapama sonrası ortalama 8,1 yıllık bir sürede %3 oranında inme riski saptamışlardır (130). Son yıllarda Danimarkalıların yaptığı bir çalışmada, ASD'li hastalarda kapama öncesi ve sonrasında inme riski, genel toplum ile kıyasla yüksek saptanmıştır. Cihaz ilişkili trombüs, ASD kapama sonrası görülen inme için başka önemli bir risk faktörüdür (131).

### **2.11.2. Kardiyak Erozyon**

Yapılan ilk çalışmalarda ASO cihazı ile ASD kapama yapılan hastalarda kardiyak erozyon hiç görülme de, bu komplikasyon ölümcül olduğundan hızla önemli bir mesele haline gelmiştir.

İlk olarak 2004 yılında, 28 hastada ASO cihazı yerleştirilmesi sonrasında gelişen ve hemodinamik olarak risk yaratan kardiyak erozyon tanımlanmıştır (132). Kardiyak erozyon

insidansı %0,1 saptanmış olup 8 hastada (%29) işlemden 5 gün ile 8 ay sonrasında tanımlanmıştır. 1 hastada üç yıl sonrasında perikardiyal efüzyon geliştiği görülmüştür. Tüm erozyonlar aortik rimin yanındaki atriyum bölgesinde gelişmiş olup %89'unda yetersiz bir aortik rim saptanmıştır. Erozyonu olan grupta, ortalama defekt çapı ve balonla ölçülen çaplar, FDA çalışma grubuna göre 3,6 mm ile 5 mm daha fazla çapta ölçülmüştür ( $p<0,001$ ). Ayrıca FDA çalışma grubuna kıyasla cihazın çapının gerilmemiş ASD çapına oranı belirgin olarak büyük saptanmıştır (%148 ve %138).

Erozyon için tedavi yönetimi değişkendir. 21 hastada cerrahi gerekli olmuştur ve 7 hasta perikardiyosentez ile, gözlemlerle veya her ikisi ile izlenmiştir. Opere olan hastaların 16'sında cihazın çıkarılması ve fistül tamiri yapılmış, kalan 5 hastada cihazın yerinin iyi olduğu görülüp, yerinde bırakılıp perforasyon tamiri yapılmıştır.

Bu çalışmacıların gözlemlerine göre cihaz ilişkili kardiyak erozyon riskini minimize etmek için öneriler sunulmuştur. Bunlar, “stop flow” tekniği ile defekt ölçümü yaparken balonla defekti aşırı germekten kaçınmak, cihazın aortun dallarına 2 mm'den fazla yakın olmasından kaçınmaktır.

2002 ile 2007 yılları arasında ASD kapama yapılan hastalarda FDA'ye 223 olumsuz olay bildirilmiştir. Bunlardan DiBardino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cihaz embolizasyonundan sonra (%51) en sık görülen 2. olumsuz olay kardiyak perforasyon/rüptür/erozyon saptanmıştır (%22,9) (133).

2014 yılında, Amin adlı araştırmacı, 2004'teki uzman panel önerileri ile uyumlu olarak 2005 ile 2012 yılları arasında 12 vakada erozyon geliştiğini göstermiştir (132). Yazar, özellikle hastaların işlem öncesi, işlem sırasında ve işlem sonrası ekokardiyografik verilerine (veya bu faktörlerin kombinasyonuna) odaklanmıştır. Kardiyak erozyon için girişim öncesi ana ekokardiyografik risk faktörleri;



Posterior rim ile olan uyumsuzluk,

Aortik rimin birçok pencereden görünmemesi,

Septumun yerleşiminin bozuk olması,

Dinamik bir ASD olması (atriyal sistolde ASD boyutunda en az %50 azalma meydana gelmesi) olarak saptanmıştır.

Cihaz yerleştirildikten sonra erozyon gelişimini düşündüren bulgular;

Cihazın boyutu nedeni ile atriyum serbest duvarının transvers sinüse doğru çadırlaşması,

Disklerin posterior duvar ile aorta arasında sıkışması

Erken perikardiyal efüzyon gelişmesidir (134).

Cihaz erozyonu en fazla ASO cihazı yerleştirilmesi sonrasında bildirilmiştir. Ayrıca aynı yapıda olan diğer cihazlar (Cardia ATRIASEPT occluder, CardioLogic, Thirsk, UK) veya artık çok sık kullanılmayan Clamshell/CardioSEAL cihazı (NMT Medical) ile de erozyon bildirilmiştir (135,136). ASO cihazı bir alaşım olan nitinolden yapılmıştır. Bir defekte uygun olmayan boyutta bir cihazla kapama yapıldığında orta kısım, yeniden eski çapını kazanmaya çalışır ve diskler zamanla yassılaşır. Bu yassı diskler çok küçük bir çap artışıyla cihazın kenarından atriyal serbest duvara bir kesiye yol açabilir. Büyük boyuttaki cihaz, çıkan aorta ve posterior rim arasında sıkışabilir. Superior rimin yakınındaki cihazın kenarı her kardiyak siklusta tahterevalli gibi hareket edebilir ve bu da serbest atriyal duvarın gerilmesine ve kardiyak yapıda erozyona neden olabilir. Defektin kenarının anterosuperiorunun aortaya yakınlığı, aortu atriyal tavan aşındığında erozyona savunmasız hale getirebilir. Bu da perikardiyal hemoraji, tamponat veya aortik fistüle neden olabilir (136). İlginç bir şekilde HELEX cihazı ile (Heliks şeklinde nitinol telleri olan ve disklerinde keskin kenarları olmayan) gelişen erozyon vakası bildirilmemiştir. Aynı zamanda bu cihazın 18 mm üstü ve balon

oklüzyon defekt çapı 22 mm üstü defektlerde kullanımı önerilmemesi de bu durumun nedeni olarak ileri sürülebilir. Tersine özellikle büyük boyutta kullanılan HELEX cihazlarında cihaz kırıkları saptanmıştır (137). Bu komplikasyon cihazın fonksiyonunu değiştirmez fakat mitral kapak hasarına yol açabilir. Buna karşın ASO cihazı ile bildirilmiş cihaz kırığı vakası yoktur.

Perkütan ASD kapama sonrası kardiyak erozyon gelişimi ile ilgili genel, kesin bir veri veya konsensus olmasa da birkaç noktanın altını çizmek gerekmektedir.

- 1) Kardiyak erozyon, nadir bir komplikasyondur. Erozyon insidansı şüpheli olsa da tahminlere göre insidans, %0,04-0,28 arasında değişmektedir (133).
- 2) Erozyon olayları önemli bir sorundur. Pediatrik hastalarda ani hayatı tehdit edici bir olaya neden olabilmektedir.
- 3) Erozyonun, defektin rimlerin durumuna bağlı olduğu henüz kanıtlanmamıştır fakat bazı araştırmacılar cihazın atriyum ve aortik duvarda protrüzyonuna neden olan yetersiz aortik rimin, aortik kök etrafında cihazın parlamasının, cihazın büyük boyutta olmasının (büyük boyutta olmayan cihazlar takılan hastalarda erozyon görülebilse de), erken dönemde perikardiyal efüzyon olmasının, erozyon için risk faktörü olduğunu bildirmiştir.
- 4) Kardiyak erozyon için riskli hasta grubunu belirlemek için yeterli veri yoktur fakat Mayıs 2012'de, FDA'in sunduğu yeni önerilere göre, ilk yılda cihaz takibinin düzenli olarak yapılması gerektiği (1. Gün, 1. Ay, 6. Ay ve sonrasında her yıl) ve 5 mm çapta anterosuperior aortik rimi olmayan defektlerde takibin daha dikkatli olarak yapılması ve hastaları riskler konusunda iyi bilgilendirmek gerektiği vurgulanmıştır (137,138).

### **2.11.3. Nikel hipersensitivitesi ve Migren**

Cihazlarda nitinol (%45 titanyum ve %55 nikelden yapılmış alaşım) kullanımı, nikel hipersensitivitesine yol açabilir. Bu alaşım, iyi radyoopaque ve iyi şekil sağlama özelliği

olduğundan yaygın kullanılmaktadır. Fakat bir yandan da nikel içerikli ürünler hipersensitiviteye yol açtığı için kullanımı konusunda tartışmaya yol açmaktadır. Nikel hipersensitivitesi, ASD kapatıcı cihazların immün ve alerjik reaksiyona yol açması nedeniyle gelişmektedir.

ASD kapamak için kullanılan ASO cihazı, işlem sonrası gözlenen migren tipi baş ağrılarının insidansını da artırmaktadır ve bu genellikle nikel hipersensitivitesi ve büyük cihaz çapıyla korele seyreder. Nikele karşı reaksiyon gelişimi ile ilişkili semptom ve bulgular; göğüste rahatsızlık hissi, ürtiker, nefes darlığı, ateş, perikardiyal efüzyon veya tamponattır (139).

150 hastada yapılan bir çalışmada, PFO veya ASD kapama sırasında 7 hastada (%5), yeni başlangıçlı veya girişim sonrası atak sıklığı artan migren tipi baş ağrıları görülmüştür. Bu hastalardan 4'ünde nikel hipersensitivite testi pozitif iken, 2'sinde nikel alerjisi yoktu fakat büyük cihazlarla (38 mm) kapama yapılmıştı (140). Bunun mekanizmasının, cihazın yol açtığı inflamatuvar reaksiyonun trombosit adhezyonuna ve beyinde embolilere neden olup, mikroinfarkt ve migren tipi baş ağrılarına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sol atriyum içindeki inflamatuvar mediatörlerin dolaşıma katılıp bu ağrıları indükleyebileceği de düşünülmektedir. Cihazın yol açtığı trombosit agregasyonunun emboliye yol açmasını önlemek amaçlı kullanılan klopidogrel tedavisinin kesilmesinden kısa bir süre sonra 5 hastada migren ataklarının belirgin olarak artması da bunu desteklemektedir (141). Ayrıca inflamatuvar mediatörlerin rolü de, ASD kapama sonrasında oluşan migren atakları sırasında, kardiyak dokuya spesifik olan kalsitonin geni ilişkili peptid salınımının artmasıyla gösterilmiştir (142).

Nikel hipersensitivitesi ile ilişkili semptomlar birkaç ay devam edebildiği için medikal tedavi (antihistaminler, steroid, 3 aylık klopidogrel tedavisi) kullanmak gerekebilmektedir (143). Nadir vakalarda medikal tedavi ile düzelmezse cihazın çıkarılması düşünülebilir. ASO

ile karşılaştırıldığında HELEX cihazının nikel hipersensitivitesine yol açmadığı saptanmıştır (144,145) Bu durum, nikelin dağılım özellikleri ve HELEX cihazı ile daha az çalışma yapılmasına bağlı da olabilir.

Nikel içerikli cihaz implantasyonu sırasında nikel hipersensitivitesi için, sensitivite ve spesifitesi düşük olduğu için rutin yama testi kullanımı önerilmemektedir. Nikel hipersensitivitesi, ASO cihaz kullanımı için kontrendikasyon olmamakla beraber bu durumda diğer cihazların kullanımı düşünülebilir.

#### **2.11.4. Kardiyak İletide Sorunlar**

ASD rimlerinin atriyoventriküler (AV) noda yakın olması cihazın bu noda zarar vermesi açısından risk oluşturur. Çoğunlukla transkateter ASD kapama sonrası ileti bozuklukları (komplet AV blok dahil) olsa da %1'den daha az oranda görülmektedir (145). Komplet AV blok klasik olarak girişim sonrası görülen akut komplikasyonlardandır ve çoğu geçicidir veya kısa süreli steroid tedavisi ile iyileşmektedir. Buna karşın literatürde tanımlanan 5 komplet AV blok vaka mevcuttur. İlk tanımlanan vaka, Hill ve arkadaşlarının 6 yaşında bir hastada gelişen ve pace maker takılmasına gerek duyulan geç komplet AV blok vakasıdır (146) . Diğer bir vaka ise, 2 adet sekundum tipte defekti olup, transkateter kapama ile tedavi edilen, işlem sonrası mobitz tip 2 AV blok gelişen, steroidle iyileşen fakat 4 yıl sonrasında iki odacıklı “pace maker” takılmasına gerek duyulan 2 yaşında bir komplet AV blok hastasıdır (147). Szkutnik ve arkadaşları da ASO cihazı yerleştirildikten 4,3 ve 1,5 yıl sonra tanımlanan ve “pace maker ” yerleştirmeye gerek duyulan 2 hastada (15 ve 16 yaşlarında) komplet AV blok tanımlamıştır (148). Son yıllarda, Dittrich ve ark. , GORE Septal Occluder (W.L. Gore and Associates, Flagstaff, AZ) ile ASD kapamadan 11 ay sonra görülen komplet AV blok tanımlamıştır (149). Buna karşın düzeltilmiş veya düzeltilmemiş ASD'li hastalarda geç gelişen komplet AV blok gelişimi ile NKX2-5 mutasyonunun ilişkili olduğu görülmüştür (149).

Bu alışmalar, cihaz ile kapatılan ASD hastalarının dikkatli bir kardiyak ritm monitörizasyonu ile izleminin önemine dikkat çekmektedir. Bazı alışmacılar “pace maker” implantasyonu ve onun yarattığı morbiditeden kaçınmak için cihazın erken dönemde çıkarılıp yerine daha küçük bir cihaz kullanılmasını veya cerrahi olarak kapatılmaya uygun hastalarda AV iletiye zarar vermeyecek şekilde cerrahi kapama yapılmasını önermektedir.

### **2.11.5. Valvüler Hasar**

Perkütan ASD kapamadan sonra var olan mitral yetmezlik (MY) gerileyebileceği gibi hastaların %10-37'sinde mitral yetmezlik (MY) ya yeni ortaya çıkar ya da olan MY kötüleşebilir (150). MY normalde de orta düzeyde ve klinik bulgu görülmeden olabilir. Cihaza bağlı olarak, atriyal fonksiyonlarda değişiklikler ve sağdan sola şantın kaybolmasıyla da geometrik değişiklikler meydana gelir bu da MY oluşumuna neden olabilir.

Wilson ve ark. , 194 hastada yaptıkları bir çalışmada ASO yerleştirme sonrası ortalama 1,2 yıllık bir takip süresinde, bu hastaların MY derecesinin, 160'ında (%88) değişmediğini, 20'sinde (%10) kötüleştiğini, 13'ünde (%7) azaldığını ortaya çıkarmıştır (151) . Ciddi MY'si olan bir hastanın MY'sinin normale yakın düzeye geldiğini saptamıştır. Son yıllarda yapılan 288 hastada yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve ek olarak MY geliştiren hastaların çoğunun kadın ve daha yaşlı olduğu bildirilmiştir. MY ayrıca mitral anülüste ki geometrik değişikliklerle de ilişkilidir. 24 aylık ortalama takip süresinde 7 hastada kardiyovasküler olaylar meydana gelmiştir. Bu komplikasyon ASD kapama sonrasında MY'si olmayan hastalarda görülmüştür. Bu da hastalarda MY olmasının prognozla ilişkili olmadığını göstermiştir (152).

Aort yetmezliği (AY) de, ASD kapama sonrası görülen komplikasyonlardan biri olarak tanımlanmaktadır fakat yayınlanan veriler azdır ve elişklili bulgular mevcuttur. Schoen ve ark., 70 hastayla yaptıkları bir çalışmada, ASO cihazı ile (%57) ve Cardia cihazı ile (%43) kapama yapılan ASD hastalarının %16'sında daha önceden AY olduğu, %9'unda kapama

sonrası yaş, cins, cihaz tipi ve defekt çapından bağımsız olarak AY saptanmış veya AY'de kötüleşme görülmüştür (153). Bunun nedeninin de cihazın nonkoroner aortik kapak sinüsünü çekmeye neden olan septum geometrisi olduğu düşünülmüştür. Buna karşın 200 hastada yapılan bir çalışmada hafif AY'nin %1 hastada olduğu ve bunun cihaz/defekt çapı oranının 1,3:1'den büyük olması ile korele olduğu, cihaz boyutu büyüklüğünün AY oluşumunda bir rolü olduğu savunulmuştur (154).

Mayo Kliniği'nin son zamanlarda yapılan bir çalışmasında, ASD kapama sonrası AY gelişimi oranı %0,8 (118 vakada 1 hastada) bulunmuştur (155) .

Triküspit kapağının fonksiyonel yetmezliği ASD kapamadan önce olsa da, triküspit kapağın anatomik yapı değişiminden (anüler dilatasyon ve büyümüş septal yaprakçık) dolayı %50 hastada bu durumun devam ettiği görülmüştür (156).

Özet olarak, mitral, triküspit ve aort kapak yetmezliği çok nadir ve önemsenmeyecek düzeyde olsa da, hekimler bu konuda dikkatli olmalı ve bu komplikasyonların kapak onarımına kadar gidebileceğini bilmelidirler.

### **2.11.6. Atriyal Aritmiler**

Kapatılmamış ASD'li hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) insidansı, yaşla beraber artmakla beraber 60 yaşından sonra %50'ye kadar çıkar. Perkütan ASD kapama sonrası görülen en sık komplikasyon atriyal aritmilerdir. Vecht ve ark. yaptığı bir çalışmada, daha önceden AF'si olan ASD hastalarında defektin kapatılmasının, 5 yıl süren bir takipte yararlı bir etkisi olduğu saptanmıştır (157). Bu çalışmada hem cerrahi hem transkateter kapama dahil edilmiştir fakat araştırmacılar perkütan kapama grubuna odaklanmış ve kapamanın önemli derecede yararlı olduğunu kanıtlamışlardır. Buna karşın son yıllarda yapılan Danimarka'da ulusal çapta yapılan bir kohort çalışmasında daha önceden aritmisi olmayan hastalarda kapama sonrası AF oranının arttığı görülmüştür (131). 1167 hastalı bu çalışmada 300 hastaya perkütan ASD kapama yapılmış ve ortalama 5,2 yıl takip edilmiştir. Bu yazarlar yeni gelişen atriyal

aritmilerde ASD kapamanın riski artırdığını fakat cerrahi ve perkütan kapama arasında bir fark olmadığını saptamıştır. 25 yaş öncesinde kapama yapılan hastalarda takipte AF gelişme oranı %21 olarak saptanmıştır.

Aritmilerin yönetimine dair çok az veri mevcuttur (158). Birkaç makalede klasik antikoagülan ve antiaritmik ilaçların kullanılması önerilmiştir, buna karşın refrakter vakalarda deneyimli merkezlerde kateter ile ablasyon da tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (159).

### **2.11.7. İnfektif Endokardit**

ASD kapama işlemi, steril ve aseptik bir şekilde ve profilaktik antibiyotik kullanılarak yapılmaktadır. Fakat kapama sonrası cihaz ilişkili endokardit nadiren de olsa gelişebilir. 4-71 yaş arasındaki hastalarda infektif endokardit (İE), literatürde 6 kez tanımlanmıştır (160–164). İE, cihaz yerleştirildikten sonra 11 aydan 4 yıla kadar bir sürede tüm hastalarda görülebilmektedir. Bu duruma neden olan bakteri genellikle *S. aureus*'tur (6 vakadan 4'ünde). Hastalardan birine ateşli dönemden bir ay öncesinde antibiyotik profilaksisi yapılmadan periodontal işlem yapılmış (92). Cihazın endotelizasyonun tamamlanmadığı gösterilen 4 hastada cihaz cerrahi olarak çıkarılmıştır. Hiç ölüm görülmemiştir.

Bu komplikasyon nadir olarak görülse de iki ana problemi vurgulamaktadır.

- 1) Tromboembolik komplikasyonlarda bahsedildiği gibi cihazın endotelizasyonunun geciktiği veya tamamlanamadığı vakaların saptanamaması ve komplet endotelizasyonu onaylayacak spesifik bir yöntemin olmamasıdır.
- 2) İnkompakt endotelizasyon durumunda cihazın infeksiyon riski mevcuttur ve bu hastalarda antibiyotik profilaksisi süresinin uzatılması gerekmektedir (127,128).

Şu anda hastalara cihaz yerleştirildikten sonra 6 ay süreyle İE profilaksisi ve antiagregan tedavi verilmektedir fakat bu, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara dayalı olarak

yapılmaktadır. Bu noktaları daha iyi ele almak için başka deneysel ve klinik çalışmalar gereklidir.

Tablo 1'de perkütan ASD kapama sonrası uzun dönem takipte gelişen komplikasyonlar, risk faktörleri ve tedavisi özetlenmiştir (165).

**Tablo 1:** Perkütan ASD kapama sonrası uzun dönem takipte gelişen komplikasyonların özeti

Komplikasyon	İnsidans	Kapamadan sonra görülme süresi	Komplikasyonlar	Risk faktörleri	Tedavi
Kardiyak erozyon	%0,04-0,28	9 yıla kadar	Ölüm(%0,05), İnme	Yetersiz aortik rim Cihazın boyutunun büyük gelmesi Cihazın atriyal duvara veya aortik duvara doğru protrüzyonu Aortik kök etrafında cihazın parlaması	Cerrahi olarak onarım ± cihazın çıkarılması Medikal tedavi (perikardiyosentez)
Cihaz trombozu	%0,8-1,2	2 yıla kadar	İnme (%10-15)	İşlemden sonra gelişen AF Koagülopatiler	Antiagregan tedavi Cerrahi trombektomi
Atriyal aritmi	%11	Kapamadan sonra 10 yıla kadar	İnme	Erken ASD kapama	Antiaritmik ajanlar Kateter ablasyon
Komplet AV blok	5 vaka	4 yıla kadar	-	İleti bozuklukları (genetik) AV iletide bozulma	PM yerleştirme
İnfektif endokardit	6 vaka	4 yıla kadar	-	Antibiyotik profilaksisinin uygulanmaması	Antibiyotik ± cihazın cerrahi olarak çıkarılması

AF=Atriyal fibrilasyon; ASD=Atriyal septal defekt; AV=Atriyovenriküler; PM=Pacemaker.



### **2.11.8. Takip Rehberi**

Burada tartışılan komplikasyonların çoğu ASO cihazıyla yapılan kapamalar sonrasında içermektedir. Aslında ASO cihazı en çok kullanımı olan ve büyük defektleri kapama olasılığı olabilen ve dikkatli olarak kullanımı gereken (erozyon riskinden dolayı) bir cihazdır. Fakat bazı gelişmekte olan cihazlar ( Figulla Flex, Occlutech GmbH, Jena, Germany veya Cera Occluder, Lifetech Scientific, Shenzen, Republic of China gibi) yayınlanan çalışmalara göre ASO'ya alternatif olarak kullanılabilir (95,166).

Amerikan Kalp Derneği'nin 2008'de yayınladığı konjenital kalp hastalıkları yönetim rehberine göre, perkütan ASD kapama sonrası 24. saat, 1. ay, 6. ay ve 1. yılda klinik ve ekokardiyografik olarak düzenli takibinin yapılması önerilmektedir. Ayrıca persistan veya yeni başlayan aritmiler açısından elektrokardiyografik inceleme yapılması da önerilmektedir (92). Benzer şekilde 2010'da yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Rehberi'nde ilk iki yıl düzenli takip, sonrasında sonuçlara göre her 2-4 yılda bir takip önerilmektedir (74).

Uzun dönemde ciddi potansiyel riskler olmasına karşın, birçok farklı komplikasyon olabileceği ve ateş, göğüs ağrısı, senkop gibi semptomların, cihaz ilişkili komplikasyonlar açısından uyarıcı semptomlar olabileceğinin hem hastalar hem klinisyenler açısından bilinmesi ve hastaların takibinin ömür boyu yapılması gerekmektedir.

Son olarak büyümekte olan çocuklarda takılan cihazların uzun dönem takibine dair çok az veri mevcuttur. Fakat literatürde boşluk olmasına rağmen, son EKO ve MR görüntüleme çalışmalarında büyük çapta cihazla kapatılan ASD'li çocuklarda cihaz ve etrafındaki yapıların arasındaki uzaklığın büyüdükçe arttığı tespit edilmiştir ve bu durumun uzun dönemde komplikasyon riskini azalttığı da gösterilmiştir (167,168).

### **2.11.9. Sonuç**

Perkütan ASD kapama yöntemi, yüksek sayıdaki kullanım oranlarıyla güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır. Erken komplikasyon oranı cerrahiye göre oldukça azdır. Çoğu bildirilen komplikasyonlara en çok kullanımda olan ASO cihazı ve özellikle büyük defektlerde görülmektedir. Cihazla ASD kapamadan sonra görülen en önemli geç komplikasyonlar cihaz trombozu ve kardiyak erozyondur. En sık görülenler ise atriyal aritmilerdir. Uzun dönemde komplikasyon oranı yok veya çok nadir olsa da bunlardan bazıları ani ve potansiyel olarak ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle hem hekimlerin hem de hastaların bu konulardan sakınmaları gerekmektedir. ASD' si kapatılan hastaların ciddi geç komplikasyon potansiyeli olduğundan uzun dönem takibi zorunludur.

### 3. YÖNTEMLER

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2004 ile Aralık 2017 tarihleri arasında kardiyak kateterizasyon laboratuvarında, transkateter ASD kapama işlemine alınıp, arşiv kayıtlarına ulaşılabilen tüm sekundum ASD vakaları incelemeye alınmıştır. Bu hastaların işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlem sonrasında takipleri ile ilgili bilgileri içeren dosyaları ve anjio kayıtları incelenmiştir. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik kurallara uygunluğu onaylanmıştır.

#### 3.1. Hasta Seçimi

Ocak 2004 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında kardiyak kateterizasyon laboratuvarında ASD kapamak üzere işleme alınan ve arşiv kayıtlarına ulaşılabilen tüm sekundum ASD hastaları incelemeye alındı. Çalışmaya toplamda 179 hasta katıldı. Bu hastaların 18'i erişkin hastaydı.

Tüm hastalara kateter işlemi öncesi rutin fizik muayene yapıldı. 12 derivasyonlu EKG, TELE ve TTE (Transtoraksik ekokardiyografi) ile değerlendirildiler. 2 boyutlu TTE ve renkli Doppler ekokardiyografi ile subksifoid pencereden, apikal dört boşluk ve kısa eksen aortik pozisyonlarda alınan görüntülerle değerlendirildiler. Dört boşluk pozisyonunda defektin AV kapaklar, koroner sinüs ve pulmoner vene olan mesafesi, uzun eksen-kaval pozisyonunda defektin SVK ve İVK'ya olan mesafesi değerlendirildi. Her üç pozisyonunda superior ve inferior rimlerin uzunluğu, en geniş defekt çapı ve total septum uzunluğu kaydedildi. İki veya daha fazla defekt izlenen vakalar, multipl veya fenestre ASD olarak değerlendirildi. Defekti çevreleyen rimlerden herhangi birinin 5 mm veya altında olması "eksik rim" olarak kabul edildi.

TTE bulgularına ve hastanın kliniğine göre transkateter kapama işlemine karar verildi. Kapama yapılacak hastaların TTE bulguları;

- 1) Soldan sağa şantlı sekundum ASD varlığı
- 2) Sağ kalp boşluklarında genişleme
- 3) Defektin SVK, İVK, sağ üst pulmoner ven, AV kapaklar ve KS ile arasında  $\geq 5$  mm rim bulunması

kriterlerini karşılayan, klinik olarak minimal şantı olup semptomu olan (aritmi, geçici iskemik atak vb.) hastalara transkateter ASD kapama endikasyonu konuldu. Bu hastalara transkateter ASD kapama işlemi planlandı. Hastaların anestezi muayeneleri yapıldı ve işlem öncesi hemogram, protrombin zamanı, aktive parsiyel protrombin zamanı ve international normalized ratio (İNR) gibi tetkikleri yapılarak kanama bozuklukları açısından değerlendirildi.

### 3.2.İşlem

İşlem öncesinde hasta ve ailelerine işlem ve riskleri ile ilgili yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldıktan sonra aydınlatılmış onamları alındı. Kateterizasyon işlemi vakaların hepsinde genel anestezi altında yapıldı. Hastalara işlemden 30 dk önce antibiyotik profilaksisi (sefazolin 50 mg/kg, max 1000 mg, tek doz) uygulandı. İşlem sırasında vakaların 178'inde TEE, 2'sinde TTE kullanıldı.

Ekokardiyografi çalışmasında bakılan parametreler;

- 1) Defektin etrafındaki vital kardiyak yapılara (AV kapaklar, SVK, İVK, sağ üst pulmoner ven ve koroner sinüs) en az 5 mm'lik uzaklık olması
- 2) Maksimum defekt çapının  $< 38$  mm olması
- 3)  $< 5$  mm uzunlukta (eksik) olan rimlerin değerlendirilmesi ve yeterli inter atriyal septum uzunluğunun olması
- 4) Cihaz çap uygunluğu

parametrelerine bakılarak cihazın yerleştirilip yerleştirilemeyeceği değerlendirildi.

TEE ile transvers, bikaval ve aortik kesimdeki görüntülerde defekt çapı ve septum çapı değerlendirildi, ölçülen en geniş çaplar referans olarak kabul edildi.

Atriyal septal defektlerin gerilmiş çapının değerlendirilmesi amacıyla 24 veya 34 mm'lik "sizing balloon" kateterleri (AGA, Golden Valley, MN) kullanılarak anjiyografik ve ekokardiyografik ölçümler yapıldı. "Guide-wire" üzerinden ilerletilen "sizing balloon", inter atriyal septum seviyesinde şişirildi. entiklenme görüldüğünde sineanjiyokardiogram kayıtları alındı.

Transkateter ASD kapatma işlemleri sırasında St. Jude Medical firmasına ait Amplatzer Septal Occluder, R&D firmasına ait Figulla Occlutech Septal Occluder, NMT Medical firmasına ait Biostar Septal Occluder cihazları kullanıldı. Cihaz seçimi yapılırken, gerilmiş defekt çapına eşit veya defekt çapından 1-2 mm büyük cihaz tercih edildi. Birden fazla defektin saptandığı hastalarda diğer defektin santral defekte uzaklığı 5 mm'den küçükse santral defekt için uygun olan cihazın bir büyük olanı kullanıldı. Tüm cihazlarda cihaz büyüklüğü total septum çapından küçük olacak şekilde seçim yapıldı.

Cihaz seçimi yapıldıktan sonra taşıyıcı kılıf, sol üst pulmoner vene yerleştirilmiş uzun kılavuz tel üzerinden sol atriyuma kadar ilerletildi. Dilatör ve tel geri çekildikten ve sistem içinde hava olmadığı kontrolü yapıldıktan sonra cihaz sabit pozisyonda iken sol atriyal diskin açılmasına izin verecek şekilde kılıf geri çekildi. Sistem tümüyle hafif geri çekilerek sol atriyal disk septuma dayandıktan sonra diskin yeri ekokardiyografi ile kontrol edildi. Uygun pozisyon sağlandıktan sonra kılıf geri çekilerek, cihazın bel kısmının ve sağ atriyal diskinin açılması sağlandı. Bırakma teli hafif ileri itilerek, sağ atriyal diskin de septuma yerleşmesi sağlandı. Rimlerin diskler arasında olduğu, AV kapaklar ve çevre yapılara bası olup olmadığı, rezidüel şant varlığı ve ritm ekokardiyografi ile kontrol edildi. Bırakma işleminden önce, bırakma teli hafif ileri geri çekilerek (Minnesota manevrası) cihaz stabilitesi kontrol edildi. Uygun şartlar sağlandığında bırakma teli saat yönünün tersinde çevrilerek skopi altında bırakıldı. Uygun pozisyonun sağlanamadığı veya fazla miktarda rezidüel şantın olduğu durumlarda cihaz, bırakma teli veya "snare" sistemleri kullanılarak geri alındı. Geri

alınması mümkün olmayan vakalar cerrahiye verildi.

### **3.3.İzlem**

İşlem sonrasında 24 saat hastanede izlenen hastalar, ertesi gün yapılan TTE ve EKG değerlendirmeleri sonrasında hastaneden çıkarıldılar. Daha sonra 1. , 6. ve 12. aylarda fizik muayene, TTE ve EKG ile kontrol edildiler. EKO ile rezidüel şant varlığı ve olası komplikasyonlar değerlendirildi. EKG ile aritmiler değerlendirildi. EKG patolojisi olan veya şikayeti olan hastalara 24 saatlik Holter EKG monitörizasyonu yapıldı. Hastalara işlem sonrasındaki ilk 6 ay boyunca 3-5 mg/kg dozunda asetilsalisilik asit tedavisi verildi. Ayrıca hastalar işlem sonrası ilk 6 aylık periyod için subakut bakteriyel endokardit profilaksisine alındı. İlk 1 yıldan sonra takipler yılda bir olarak yapıldı.

### **3.4.Verilerin Toplanması**

Çalışma kapsamında hasta dosyaları ve Pediatrik Kardiyoloji arşiv sistemi kayıtları değerlendirilerek; hastaların demografik verileri, eşlik eden başka kardiyolojik anomaliler ve komorbid hastalıklar tespit edildi. Tanı anındaki, işlem öncesi ve işlem sırasındaki ekokardiyografi verileri (atriyal septal defekt çapı, değişik pozisyonlardaki rim mesafeleri ve total septum çapı, sağ kalp boşluklarının ve interventriküler septumun hareketi, kapak yetmezlikleri), kardiyak kateterizasyon verileri (uygulanan anestezi şekli, pulmoner arter, sol atriyum, sağ atriyum, sağ ventrikül basınçları, pulmoner ve sistemik akımlar oranı), işleme ait veriler (TEE ile değişik açılardan rimlerin, septum ve defekt çapının ölçümleri, işlem ve floroskopi süresi, kullanılan cihazın tipi ve boyutu, işlem sırasında gelişen komplikasyonlar, işlem başarısı) ve işlem sonrası takiplere ait (ekokardiyografi, EKG, yapılmışsa 24 saatlik holter monitorizasyonu, ASD kapama sonrası izlem süresi) verilerinden ulaşılabilenler dijital olarak hazırlanmış veri tabanına kaydedildi. Takipsiz olan veya verilerinde eksiklik olan hastalardan arşiv sisteminde irtibat numaraları kayıtlı olanlara telefon aracılığıyla ulaşılarak

hastaların son klinik durumları öğrenildi ve eksik veriler tamamlandı.

### **3.5.İstatistiksel Analiz**

Çalışma sonrasında dijital veri tabanına işlenmiş olan veriler, “Minitab 17 statistical software” paket programına aktarıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı *Anderson-Darling Normality* testi ile incelenecek, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Fisher exact* testi, sayısal değişken içeren 2 grubun karşılaştırılmasında 2 *sample t testi* kullanıldı. *P* değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel fark anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve işlem öncesine ait bulgular

Çalışmaya arşiv kayıtlarına göre belirlenen, sekundum ASD tanısıyla takipli olup, merkezimizde transkateter ASD kapama girişimi yapılan 179 hasta alındı. Hastaların 106'sı kız (%59), 73'ünün erkek (%41), kız: erkek oranının 1,45 olduğu görüldü. Girişim sırasındaki yaşlarının medyanı 8,1 yıl (1,3 – 58,6 yaş) idi, 18'i (%10) erişkin hastaydı. İşlem sırasındaki tartılarının medyanı 28 kg (11-90) idi. %10'unun tartısı 15 kg altındaydı. Hastaların girişim sırasındaki demografik verileri tablo 2 'de özetlenmiştir.

**Tablo 2:**Hastaların demografik verileri (179 hasta)

Veri	Ortanca (aralık), hasta sayısı (%)
<b>Cinsiyet (Kız: Erkek)</b>	106:73 (%59:41)
<b>Yaş</b>	8,1 yıl (1,3-58,6)
0-5 yaş	36 (%20)
5-10 yaş	72 (%40)
10-18 yaş	53 (%30)
>18 yaş	18 (%10)
<b>Tartı</b>	28 kg (11-90)
15 kg üstü	161 (%90)
15 kg altı	18 (%10)

Sekundum ASD'ye eşlik eden nonkardiyak hastalıklar araştırıldı. 22 hastada (%12) eşlik eden komorbit hastalık saptandı. Tablo 3 'te bu hastalıklar belirtilmiştir. Çocuk hastaların 19'unda (%11) eşlik eden hastalık bulunmaktaydı. 3 hasta Down sendromluydu. Erişkin hastaların ise 3'ünde (%16) eşlik eden hastalık mevcuttu. Bunlar hipertansiyon, hipotiroidi ve astım gibi hastalıklardı. Bir hastanın serebral emboli öyküsü nedeniyle yapılan EKO'sunda sekundum ASD saptanmıştı ve defekti kapatılmaya karar verilmişti.



**Tablo 3:** Eşlik eden nonkardiyak hastalıklar

<i>Eşlik eden hastalıklar</i>	Hasta sayısı
<b>Çocuk</b>	
Prematürite	4
Down sendromu	3
<b>Genetik hastalıklar</b>	
NF 1	1
Multipl sinostoz sendromu,	1
Damak yarığı	1
Tanısı henüz olmayan genetik bir hastalık	1
<b>Ürogenital anomali</b>	
VUR	1
Polikistik böbrek	1
<b>Diğer hastalıklar</b>	
Obezite	2
Hipotiroidi	2
Tip 1 DM	1
Epilepsi	1
Kronik böbrek yetmezliği	1
FMF	1
<b>Erişkin</b>	
Hipertansiyon, hipotiroidi	1
Astım	1
Serebral emboli	1

NF-1: Nörofibromatozis tip 1, VUR: Vezikoüreteral reflü, DM: Diabetes mellitus, FMF: Ailesel akdeniz ateşi

Hastaların işlem öncesi yapılan son değerlendirmelerine göre EKG ve TELE bulguları değerlendirildi. 148 hastanın EKG'sine ulaşıldı ve bunların 51'inde (%34) patolojik bulgu yoktu. 28 hastanın (%18) sağ aksı, 8 hastanın (%5) sol aksı mevcuttu. Sol aksı olan

hastalardan birinin eşlik eden ebstein anomalisi mevcuttu. 78 hastada (%52) inkomplet sağ dal bloğu ve rsR' paterni mevcuttu. Bir hasta, supraventriküler taşikardi nedeniyle tarafımıza yönlendirilmişti ve EKO'sunda sekundum ASD saptanmıştı.

Hastaların TELE'leri incelendiğinde 129 hastanın TELE'sine ulaşıldı. Bunların 14'ünde (%10) sınırdaki kardiyomegali mevcuttu, 17'sinde (%13) belirgin kardiyomegali mevcuttu. Restriktif kardiyomyopatisi olan bir hastanın TELE'sinde ileri derecede kardiyomegali saptandı.

Hastaların işlem öncesi sekundum ASD'ye eşlik eden ekokardiyografi bulguları Tablo 4'te verilmiştir. Hastaların %23'ünde ek kardiyolojik patoloji mevcuttu. En sık olarak hafif pulmoner stenoz, sonrasında mitral yetmezlik ve MVP eşlik etmekteydi. Down sendromu ve kronik akciğer hastalığı bulunan 16 aylık bir kız ile 58 yaşında bir kadında pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Kalp boşlukları incelendiğinde %95'inde sağ kalp boşluklarının geniş olduğu görüldü. İnterventriküler septum (İVS) hareketleri %76 hastada bozulmuştu. %74 hastada hem sağ kalp boşlukları geniş, hem İVS hareketleri bozulmuştu.

İşlem öncesi son kontrollerinde yapılan transtorasik ekokardiyografi bulgularına göre hastalarda saptanan defekt tipleri ve özellikleri ile ekokardiyografik ölçümler Tablo 5'te verilmiştir. Verilerine ulaşılabilen hastalar içinde (111 hasta) en geniş ASD çapının ölçüldüğü pozisyon; hastaların %44'ünde (49 hasta) apikal 4 boşluk, %40'ında (45 hasta) subkostal, %15'inde (17 hasta) aortik pozisyon idi. Hastaların 74'ünde (%41) geniş ASD ( $\geq 12$  mm) mevcuttu. En geniş total septum ölçüm pozisyonu, bilgisine ulaşılabilen hastaların (106 hasta), %7'sinde apikal 4 boşluk, %2'sinde aortik pozisyon ve %91'inde subkostal pencere idi.

**Tablo 4:** Hastaların işlem öncesi sekundum ASD'ye eşlik eden ekokardiyografi bulguları

<b>Parametre</b>	<b>Hasta sayısı , yüzde(%)</b>
<b><i>Toplam hasta sayısı</i></b>	179 (100)
<b><i>Ek ekokardiyografik patolojiler</i></b>	<b>42 (23)</b>
Pulmoner stenoz	19
Kapak yetmezliği (mitral ve aort)	10
Mitral valv prolapsusu	8
Ebstein anomalisi	3
Sol persistan superior vena cava	3
Ventriküler septal defekt	2
Pulmoner hipertansiyon	2
Biküspit aorta, aort stenozu, aort koarktasyonu	2
Parsiyel anormal venöz dönüş anomalisi	1
Patent duktus arteriozus	1
Restriktif KMP	1
Dekstroardi	1
<b><i>Septum hareketleri</i></b>	
Belirtilmiş	173 (100)
Bozulmuş	132 (76)
Normal	41 (24)
<b><i>Sağ kalp boşluklarda dilatasyon</i></b>	
Belirtilmiş	176 (100)
Var	167 (95)
Yok	9 (5)

Defekt tipi değerlendirildiğinde 9 hastada multipl, 4 hastada fenestre septumu olan defekt mevcuttu. 8 hastada interatriyal septumda anevrizma görüldü. Bu hastaların da 4'ünde (%50) fenestre septum duvarı mevcuttu. İnteratriyal septum rimleri değerlendirildiğinde 68 hastada eksik rim (<5 mm) mevcuttu. En sık aortik kesitte superior rim eksikliği (%89) görüldü.

**Tablo 5:** İşlem öncesi TTE ile incelenen defekt tipleri ve ekokardiyografik ölçümler

<b>Parametre</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>İnteratriyal septum anevrizması</b>	8 (%4)
<b>Sayısı</b>	
Tek	166 (%92)
Multipl	9 (%5)
Fenestre	4 (%2)
Multipl-anevrizmatik	4 (%2)
<b>Ekokardiyografik ölçümler</b>	<b>Ortanca (aralık)</b>
ASD çapı-4 boşluk (114 hasta)	13 mm (6-30 mm)
ASD çapı-subkostal (174 hasta)	13,5 mm (7-32 mm)
ASD çapı-aortik (122 hasta)	12 mm (7-27 mm)
Total septum – 4 boşluk (122 hasta)	42 mm (28-86 mm)
Total septum – subkostal (149 hasta)	52 mm (20-85 mm)
Total septum – aortik (113 hasta)	31 mm (17-57 mm)
<b><i>İnteratriyal septum özellikleri</i></b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
Eksik rim	68 (%38)
Aortik superior rim	61
Subkostal superior rim	4
Aortik inferior rim	3

## 4.2.İşlem Sürecine Ait Bulgular

Transkateter ASD kapatma planı ile kardiyak kateterizasyon laboratuvarına alınan hastaların hepsi genel anestezi ve entübasyon altında işleme alındı. 2 hasta dışında tüm hastalara transözofageal ekokardiyografi (TEE) işlemi de uygulandı. TEE ile transvers, bikaval ve aortik kesitten defekt çapı ve interatriyal septum değerlendirildi. Alınan ölçümler tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** TEE ile ölçülen defekt ve septum çapı verileri

Veriler	Ortanca (aralık)
Transvers kesitte defekt çapı (157 hasta)	12 mm (5-30 mm)
Bikaval kesitte defekt çapı (160 hasta)	13 mm (5-35,5 mm)
Aortik kesitte defekt çapı (160 hasta)	13 mm (3-32 mm)
Transvers kesitte septum çapı (119 hasta)	37 mm (22-65 mm)
Aortik kesitte septum çapı (104 hasta)	41 mm (26-67 mm)
Transvers kesitte septum çapı (101 hasta)	31 mm (18-54 mm)

İşlem sürecindeki değerlendirmede tüm hastaların %27'sinde (49 hasta) en az bir ASD riminin yetersiz olduğu görülmüştür. En sık görülen rim yetersizliğinin 38 hastada saptanan (%21) aortik superior rim eksikliği olduğu, bunu sırasıyla aortik kesitte inferior (8 hasta, %16), transvers kesitte superior rim (2 hasta, %4) ve bikaval kesitte inferior (1 hasta,%2) rim yetersizliklerinin izlediği görüldü. İşlem sürecinde TEE ile en geniş total septum ölçümlerinin en sık bikaval pozisyon ile (%60'ında) yapıldığı izlendi.

Hastaların kardiyak kateterizasyon bulguları incelendiğinde, verilerine ulaşılabilen hastaların 6'sına işlem öncesi dönemde kliniğimizde en az 1 kez tanısal kalp kateterizasyonu yapıldığı, 1 hastaya dış merkezde cerrahi kapatma yapıldığı fakat rezidüel ASD olduğu için tarafımıza yönlendirildiği öğrenildi. Hastaların 30'una (%16) teknik nedenlerle hemodinamik çalışmanın hatalı olduğunun düşünüldüğü veya yapılmadığı görüldü. Kardiyak kateterizasyon sırasında kaydedilen hemodinamik çalışma verileri ve işlem ve skopi süreleri Tablo 7'de

verilmiştir.

**Tablo 7:** İşlem sırasında kaydedilen veriler ve basınçlar

<b>Veriler</b>	<b>Ortanca (aralık), hasta sayısı(%)</b>
<b>İşlem süresi (100 hasta)</b>	60 dk (10,5-180 dk)
<b>Skopi süresi (116 hasta)</b>	7,5 dk (2-32 dk)
<b>“Balloon-sizing” ile ölçümler</b>	
Defekt çapı (172 hasta)	16 mm (6,5-36 mm)
Cihaz çapı (158 hasta)	16 mm (6-33 mm)
Defekt/cihaz çapı (154 hasta)	1 (0,8-1,4)
<b>Cihaz tipi</b>	
Amplatz	104 (%65)
Occlutech Flex II	46 (%30)
Biostar	8 (%5)
<b>Basınç ölçümleri</b>	
Qp/Qs (149 hasta)	2,1 (0,83-8,3)
Sağ atriyum basıncı(145 hasta)	10 mmHg (2-23 mmHg)
Sağ ventrikül sistolik basınç(136 hasta)	30 mmHg (13-73 mmHg)
Ortalama pulmoner basınç (147 hasta)	16 mmHg (6-30 mmHg)
Sol atriyum basıncı (141 hasta)	10 mmHg (3-20 mmHg)

Kateterizasyon sonrasında 7 hastanın (%3) ortalama PAB (pulmoner arter basıncı) ’ının 25 mmHg ve üzerinde olduğu, bu hastaların 4’üne transkateter kapatma uygulandığı, 3’ünün ise cerrahiye verildiği görüldü.

Toplam 179 hasta transkateter ASD kapatma işlemi için kateterizasyon laboratuvarına alındı. Alınan 179 hastanın 14’ü transkateter kapatılmaya uygun olmayan ASD olarak değerlendirilip kapatma işleminden vazgeçildi. 13’ü cerrahiye yönlendirildi, biri tedavisiz takip edildi. 7 hastaya kapatılma denendi fakat işlem başarısız sonuçlandı. Kalan 158 hastaya başarılı bir şekilde cihaz ile ASD kapama işlemi yapıldı. Kapama girişimi yapılan hastalarda işlem

başarısı %95,7 olarak saptandı. İşlemden vazgeçilme nedenleri incelendi. Kapatılmaya uygun olmama ve başarısız işlem nedenleri tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8:** Kapatılmaya uygun olmama ve başarısız işlem nedenleri

<i><b>Kapatılmaya uygun olmama nedenleri</b></i>	<i><b>Hasta sayısı</b></i>
Çap - cihaz uyumsuz olabilme durumu	3
Multipl geniş defektler	3
Rim eksikliği	2
Septum çapı yetersizliği	2
Test oklüzyonda LV end diastolik basıncın yükselmesi	1
Anomali saptama (PAPVD)	1
Mitral kapağa yakınlık	1
Koroner sinüse yakınlık	1
<i><b>Başarısız işlem nedenleri</b></i>	
Rim eksikliği	2
Septum çapı yetersizliği	2
Defekt çapının büyük olması	2
Koroner sinüse yakınlık	1

LV:sol ventrikül , PAPVD:Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi

İşlemden vazgeçilen hastaların 13'ü cerrahiye yönlendirilirken bir hastanın tedavisiz takibine karar verildi. Girişimi başarılı olan hastaların sekundum ASD kapatılması 3 çeşit cihaz ile yapıldı. Bunlar, Amplatzer septal occluder (St Jude Medical, Inc. Saint Paul, MN, USA), Occlutech Flex-II ASD occluder (Occlutech GmbH, Jena, Germany) ve Biostar (NMT Medical, Boston, MA, USA) idi. Hastalara defekt kapamada kullanılan cihazlar ve sayıları tablo 6'da verilmiştir. En sık Amplatzer septal occluder (%65) cihazı kullanılmıştır.

Defekti cihazla kapatılan hastalardan 9'unun multipl, 6'sının anevrizmatik defektleri mevcuttu. Multipl defektlere amplatzer veya occlutech septal occluder cihazları kullanıldı. Kapama yapılan hastaların 62'si(%40) geniş defekti olan hastalardı. 10 hastanın (%6) defekt boyutları  $\geq 20$  mm idi. Büyük defektlerde de amplatzer veya occlutech flex II septal occluder cihazları kullanıldı.

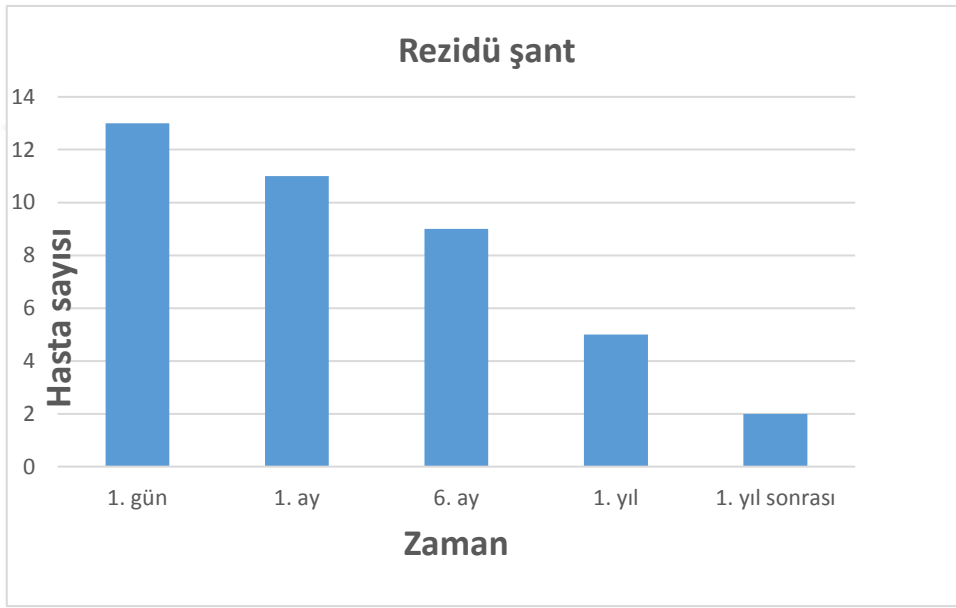
### **4.3. İzlem ve Komplikasyonlar**

Hastaların işlem sonrası izlemlerine dair bilgilere dosyalarından ulaşıldı. Dosyasında bilgileri eksik olan hastalar telefonla aranarak takipleri ile ilgili bilgiler edinildi. 158 adet sekundum ASD'si cihazla kapatılan hastalardan 5'i, takiplerine gelmediği için ve telefonla da ulaşılamadığı için uzun dönem takip sonuçlarına katılmadı. Hastaların girişimden sonraki medyan takip süreleri 2,8 yıl (6 ay-13,6 yıl) olarak hesaplandı. Cihazın başarılı bir şekilde yerleştirildiği 158 işlemin hemen sonrasında kateterizasyon laboratuvarında TEE ile yapılan kontrollerde interatriyal septumdan majör şant görülmedi. Ebstein anomalisi olan bir hastada rezidüel şant akımı olmasına izin verildi.

Hastaların girişimden sonraki birinci gün, birinci ay, altıncı ay ve 1. yıl ve 1 yıldan



sonra görülen rezidü defektlerin varlığı şekil 10'da verilmiştir. Hastaların 1. gün yapılan EKO'larında 13 hastada (%8) rezidü şant mevcutken, bunlardan 5'inin takiplerinde şantları yok olmuştu. 6'sı altı aydan sonra takiplerine gelmediği için şant durumu tespit edilemedi. 2'sinde ise son takiplerine kadar şantları devam etmekteydi. Şantların hepsi önemsiz ve çok küçüktü.



**Şekil 10:** Rezidüel şant izlenen hasta sayısının zamana göre dağılımı

Rezidüel geçiş izlenen hastalar, izlenmeyenler ile karşılaştırıldığında; yaş, vücut ağırlığı, işlem süresi, defekt çapı ve kullanılan ortalama cihaz boyutları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hasta verileri komplikasyonlar açısından incelendiğinde 179 transkateter kapatma girişimi sırasında ve sonrasında, birtakım komplikasyonlar izlendiği görüldü. Bu komplikasyonlar tablo 9'da özetlenmiştir.

İşlem sırasında 3 hastada komplikasyon gelişti. Bir hastada cihaz serbestleştirilmeden ritm normal sinüs ritmindeyken cihazın serbestleştirilmesinden sonra Mobitz tip 2 AV blok gelişti, kalp tepe atımı 55-60/dk civarı seyretti. Sonrasında takipte ritm normale döndü. Bir hastada kateter başlangıcında kateter manipülasyonları sırasında atriyal flutter gelişti. Kardiyoversiyon ile normal ritme döndürüldü. Bir hastada ise sağ kolda brakiyal pleksus paralizisi gelişti. Ayrıca işlem başarısız olduğundan cerrahi kapamaya yönlendirildi. 1 aylık fizik tedavi sonrasında hastanın paralizisi geriledi.

Cihazla ASD'si kapatılan hastaların uzun dönemde takiplerinde hastaların hiçbirinde ölüm, kardiyak erozyon, geçici inme atağı, infektif endokardit gibi komplikasyonlar gelişmedi. Uzun dönemde görülen sadece 2 hastada komplikasyon gelişti. Birinde tedavi gerektirmeyen supraventriküler ekstra atım saptanırken bir hastanın ise daha önce çok hafif mitral yetmezliği varken iki yıl sonraki EKO'sunda hafif düzeyde mitral yetmezliği saptandı. İşlem sırasındaki ve geç dönemde görülen komplikasyonu olan hastaların özellikleri tablo 10'da belirtilmiştir.

**Tablo 9:** İşlem sırasındaki ve geç dönemde görülen komplikasyonları olan hastaların özellikleri

Komplikasyonlar	İşlem sırasında			İzlemde	
	Bigemine atriyal ritm	Atriyal flutter	Brakiyal pleksus paralizisi	Supraventriküler ekstra atım	MY düzeyinde artış
Yaş	23 yaş	14,3 yaş	13,4 yaş	4,5 yaş	4,7 yaş
Tartı	68 kg	76 kg	55 kg	15 kg	16 kg
Defekt boyutu(TEE ile)	31 mm	10 mm	21 mm	14 mm	16 mm
Cihaz boyutu	30 mm	10 mm		13 mm	15 mm
İşlem süresi		105 dk		105 dk	
Skopi süresi	23 dk	17 dk	17 dk	10,5 dk	
Cihaz tipi	Amplatz	Amplatz	İşlem yapılmadı	Occlutech flex II	Occlutech flex II

ASD kapatılmadan önce pulmoner stenozu (PS) olan 13 hastadan 2'sinde PS düzeyi gerilemiş, 10'unda yok olmuş ve birinde değişmemişti. MVP'si olan 6 hastanın hepsinin MVP'si kaybolmuştu. MY'si olan 8 hastadan 5'inde MY düzelmiş, 1'inde düzeyi gerilemiş, 1'inde değişmemiş ve 1'inde çok hafif düzeyden hafif düzeye ilerlemişti. Pulmoner hipertansiyonu olan 4 hastanın defekt kapatılma sonrası pulmoner arter basınçları normale gelmişti.

ASD kapatılmadan önce sağ kalp boşlukları geniş ve İVS hareketleri bozulan hastaların cihaz ile kapama sonrası birinci günde kalp boşlukları ve septum hareketleri normal düzeye gelmişti.

ASD'si kapatılan hastalardan 3 tanesi kapama işlemi sonrası dönemde gebelik de geçirmişlerdi. Gebeliklerinde bir komplikasyon veya problem yaşanmamıştı.



## 5. TARTIŞMA

Sekundum atriyal septal defektin kateter ile kapatılması ilk olarak, 26 mm'ye kadar büyük defekti olan 5 hastayı çift şemsiyeli cihazla başarılı bir şekilde tedavi eden Mills ve King tarafından 1976 yılında tanımlanmıştır (5). Son 30 yılda cihazların geliştirilmesi ve kullanışlı hale getirilmesi ile kullanımı yaygınlaşıp cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Cihazların dünya genelinde kabul görmesi ve özellikle Amplatzer cihazının FDA onayı alması ile paralel olarak tüm dünyada kullanımı yaygınlaşmıştır. Ülkemizde de 1999 yılından beri bu yöntem kullanılmaktadır. Cerrahpaşa Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda 2004 yılından beri bu yöntem güvenli ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada transkateter kapama işlemi yapılan sekundum ASD tanılı hastalarımızın 13,5 yıla varan uzun dönem takip sonuçlarını literatüre katmayı amaçladık.

Cihaz ile perkütan ASD kapama nedeniyle gelişen komplikasyonlar literatürde nadir ve işlem sonrası erken dönemde bildirilmiştir (169,170). Bazı komplikasyonlar istisna olarak geç dönemde bildirilebilmektedir (169,171–173). Literatürde sekundum ASD'lerin kapatılması sonrası uzun dönemde görülen komplikasyonlar; kardiyak erozyon, cihaz trombozu, atriyal aritmiler ve ileti problemleri, kapak hasarı, nikel alerjisi, geçici inme atağı, infektif endokardit olarak tanımlanmıştır. 28.142 hastada yapılan 203 çalışmanın olduğu bir meta-analiz sonucunda, kısa ve uzun dönemde cihaz ilişkili mortalite oranları sırasıyla %0,01 ile %0,1 saptanmıştır (121). Bu çalışmada hiç ölüm veya majör komplikasyona rastlanmadı.

**Tromboembolik Olaylar:** Son yıllarda yapılan bir meta-analize göre ASD kapamadan sonra görülen cihaz trombozu oranı %0,8-1 saptanmıştır (121). Bu çalışmada defekt kapama sonrası uzun dönem takipte hiç cihaz trombozu görülmedi.

Frankfurt'tan bildirilen eski bir çalışmada, perkütan ASD kapama sonrası 407 hastada trombus formasyonu insidansı %1,2 olarak saptanmıştır (123). Abacı ve arkadaşları, cihaz ile

ASD kapama sonrası gelişen serebrovasküler olayların oranının %1,1 olarak saptayıp inme riskini araştırmışlardır (121). Bu oran diğer çalışmalarla da tutarlı saptanmıştır (129). Son yıllarda Danimarkalıların yaptığı bir çalışmada, ASD'li hastalarda kapama öncesi ve sonrasında inme riski, genel toplum ile kıyasla yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada da 21 yaşında bir hastada ASD kapatılmadan önce serebral emboli öyküsü mevcuttu. ASD kapatıldıktan sonra da 9 yıl süreli bir takipte emboli tekrarı olmadı.

**Kardiyak Erozyon:** İlk olarak 2004 yılında, 28 hastada ASO cihazı yerleştirilmesi sonrasında gelişen ve hemodinamik olarak risk yaratan kardiyak erozyon tanımlanmıştır (132). Kardiyak erozyon insidansı %0,1 saptanmış olup 8 hastada (%29) işlemden 5 gün ile 8 ay sonrasında tanımlanmıştır.

Divekar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, perkütan ASD kapama sonrası 24 vakada kardiyak erozyon tespit edilmiştir (174). Erozyon işlemden 1.5 saat ile 3 yıl sonrasında (%66'sında hastaneden çıktıktan sonra) gelişmiştir. ASO cihaz çapları 12-38 mm arasında ölçülmüş (13 cihaz  $\leq$  25 mm, 11 cihaz  $>$ 25 mm) ve cihaz malpozisyonu saptanmamıştır. 10 hastada cihaz çapı ile gerilmiş balon çapı ölçümü boyutları eşit saptanmış. 1 hastada atriyal duvarın anterosuperior bölgesinde, aortanın bitişiğindeki duvarda veya ikisinde meydana gelen perforasyon, 3 hastada nörolojik defisit gelişmiş, 3 hasta ex olmuş ve kalan hastalarda olumlu klinik sonuçlar elde edilmiştir.

Amerika'da yapılan tüm ASO implantasyonları değerlendirildiğinde, 18.333 vakadan 51 hastada (%0,28) kardiyak erozyon/rüptür/perforasyon saptanmıştır. Bunların çoğu da işlemden sonra ilk 6 ayda bildirilmiştir (16'sı ilk 24 saatte, 11'i ilk ayda ve 8'i ilk 6 ayda), fakat erozyonların cihaz yerleştirildikten 3 yıl sonrasına kadar görülebildiği ve halen de bildirilmeye devam edildiği görülmüştür. Bu kohort çalışmasında mortaliteye en sık yol açan komplikasyonun kardiyak erozyon olduğu saptanmıştır (17 ölümün 10'undan sorumlu).

Kardiyak erozyon ilişkili mortalite oranı %0,05 saptanmıştır fakat bu oran cerrahi olarak ASD kapama ile olan mortaliteden (%0,13) daha düşüktür.

Bu çalışmada hastaların takiplerinde kardiyak erozyon gelişen hastaya rastlanmadı. Bunun nedeni olarak defekt kapamanın riskli olduğu düşünülen hastalara işlem yapılmasından vazgeçilmesi gösterilebilir. Nitekim bu çalışmada işleme alınıp işlemten vazgeçilen hasta oranını yüksek (%8) saptanmıştır.

**Nikel Hipersensitivitesi ve Migren:** ASD kapatıcı cihazların immün ve alerjik reaksiyona yol açması nedeniyle gelişmektedir. 150 hastada yapılan bir çalışmada, PFO veya ASD kapama sırasında 7 hastada (%5), yeni başlangıçlı veya girişim sonrası atak sıklığı artan migren tipi baş ağrıları görülmüştür. Bu hastalardan 4'ünde nikel hipersensitivite testi pozitif iken 2'sinde nikel alerjisi yoktu fakat büyük cihazlarla (38 mm) kapama yapılmıştı (140). Bunun mekanizmasının, cihazın yol açtığı inflamatuvar reaksiyonun trombosit adhezyonuna ve beyinde embolilere neden olup, mikroinfarkt ve migren tipi baş ağrılarına neden olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada takip sırasında nikel hipersensitivitesi veya migrene rastlanmadı. Bunun nedeni olarak hastaların konu ile ilgili ayrıntılı sorgulanmaması ve kayıtlarının iyi tutulmaması gösterilebilir.

**Kardiyak İletide Sorunlar:** ASD rimlerinin atriyoventriküler (AV) noda yakın olması cihazın bu noda zarar vermesi açısından risk oluşturur. Çoğunlukla transkateter ASD kapama sonrası ileti bozuklukları (komplet AV blok dahil) olsa da %1'den daha az oranda görülmektedir (145). Komplet AV blok klasik olarak girişim sonrası görülen akut komplikasyonlardandır ve çoğu geçicidir veya kısa süreli steroid tedavisi ile iyileşmektedir. Bu çalışmada da bir hastada girişim sırasında Mobitz tip 2 AV blok gelişti. Hastaya herhangi

bir tedavi verilmeden takip edildi. Ertesi gün sonra yapılan kontrolde ritmi sinüs ritmine dönmüştü.

Literatürde tanımlanan 5 komplet AV blok vaka mevcuttur. İlk tanımlanan vaka, Hill ve arkadaşlarının 6 yaşında bir hastada gelişen ve “pace maker” takılmasına gerek duyulan geç komplet AV blok vakasıdır (146) . Diğer bir vaka ise, 2 adet sekundum tipte defekti olup, transkateter kapama ile tedavi edilen, işlem sonrası mobitz tip 2 AV blok gelişen, steroidle iyileşen fakat 4 yıl sonrasında iki pencereleli “pace maker” takılmasına gerek duyulan 2 yaşında bir komplet AV blok hastasıdır (147). Szkutnik ve arkadaşları da ASO cihazı yerleştirildikten 4,3 ve 1,5 yıl sonra tanımlanan ve “pace maker” yerleştirmeye gerek duyulan 2 hastada (15 ve 16 yaşlarında) komplet AV blok tanımlamıştır (148). Son yıllarda, Dittrich ve ark., GORE Septal Occluder (W.L. Gore and Associates, Flagstaff, AZ) ile ASD kapamadan 11 ay sonra görülen komplet AV blok tanımlamıştır (149).

**Valvüler Hasar:** Perkütan ASD kapamadan sonra var olan MY (mitral yetmezlik) gerileyebileceği gibi hastaların %10-37'sinde mitral yetmezlik (MY) ya yeni ortaya çıkar ya da olan MY kötüleşebilir (150). Bu çalışmada ASD kapamadan önce MVP'si olan 6 hastanın hepsinin MVP'si kaybolmuştu. MY'si olan 8 hastadan 5'inde MY düzelmiş, 1'inde düzeyi gerilemiş, 1'inde değişmemiş ve 1'inde çok hafif düzeyden hafif düzeye ilerlemişti. Wilson ve ark. 194 hastada yaptıkları bir çalışmada ASO yerleştirme sonrası ortalama 1,2 yıllık bir takip süresinde, bu hastaların MY derecesinin, 160'ında (%88) değişmediğini, 20'sinde (%10) kötüleştiğini, 13'ünde (%7) azaldığını ortaya çıkarmıştır (151) . Ciddi MY'si olan bir hastanın MY'sinin normale yakın düzeye geldiğini saptamıştır. Son yıllarda yapılan 288 hastada yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve ek olarak MY geliştiren hastaların çoğunun kadın ve daha yaşlı olduğu bildirilmiştir. Bizim MY düzeyinde artış olan hastamız 5 yaşındaydı ve erkekti. MY'si çok hafif düzeydeyken hafif düzeye artış şeklindeydi ve klinik olarak önemi yoktu.

MY'nin kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 24 aylık ortalama takip süresinde 288 hastadan 7'sinde kardiyovasküler olaylar meydana gelmiştir. Bu komplikasyon ASD kapama sonrasında MY'si olmayan hastalarda görülmüştür. Bu da hastalarda MY olmasının prognozla ilişkili olmadığını göstermiştir (152).

Aort yetmezliği (AY) de, ASD kapama sonrası görülen komplikasyonlardan biri olarak tanımlanmaktadır fakat yayınlanan veriler azdır ve çelişkili bulgular mevcuttur. Schoen ve ark., 70 hastayla yaptıkları bir çalışmada, ASO cihazı ile (%57) ve Cardia cihazı ile (%43) kapama yapılan ASD hastalarının %16'sında daha önceden AY olduğu, %9'unda kapama sonrası yaş, cins, cihaz tipi ve defekt çapından bağımsız olarak AY saptanmış veya AY'de kötüleşme görülmüştür (153).

Buna karşın 200 hastada yapılan bir çalışmada hafif AY'nin %1 hastada olduğu ve bunun cihaz/defekt çapı oranının ,1,3:1'den büyük olması ile korele olduğu, cihaz boyutu büyüklüğünün AY oluşumunda bir rolü olduğu savunulmuştur (154). Mayo Kliniği'nin son zamanlarda yapılan bir çalışmasında, ASD kapama sonrası AY gelişimi oranı %0,8 (118 vakada 1 hastada) bulunmuştur (155). Bizim 2 hastamızda AY mevcuttu. Bu hastalardan birinin ebstein anomalisi diğerinin de aort stenozu mevcuttu ve ikisinin de kapamadan önce de AY'si mevcuttu, takipte AY düzeyinde artış görülmedi. Daha önce AY'si olan 2 hastanın da ASD kapatıldıktan sonra AY'sinin düzeldiği görüldü.

Triküspit kapağının fonksiyonel yetmezliği ASD kapamadan önce olsa da triküspit kapağın anatomik yapı değişiminden (anüler dilatasyon ve büyümüş septal yaprakçık) dolayı %50 hastada bu durumun devam ettiği görülmüştür (156). Bu çalışmada da ebstein anomalisi olan bir hastanın triküspit yetersizliğinin düzeyinin ASD kapama sonrası gerilediği görüldü. Diğer hastalarda triküspit yetersizliğine rastlanmadı.

**Atriyal Aritmiler:** Kapatılmamış ASD'li hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) insidansı, yaşla beraber artmakla beraber 60 yaşından sonra %50'ye kadar çıkar. Perkütan ASD kapama



sonrası görülen en sık komplikasyon atriyal aritmilerdir. Vecht ve ark. yaptığı bir çalışmada, daha önceden AF'si olan ASD hastalarında defektin kapatılmasının, 5 yıl süren bir takipte yararlı bir etkisi olduğu saptanmıştır (157). Bu çalışmada hem cerrahi hem transkateter kapama dahil edilmiştir fakat araştırmacılar perkütan kapama grubuna odaklanmış ve kapamanın önemli derecede yararlı olduğunu kanıtlamışlardır.

Bu çalışmada da defekti olan 3 yaşında bir hastada supraventriküler taşikardi saptanan bir hastanın aritmisi defekt kapatıldıktan sonra 1 yıllık bir izlemde aritmisi tekrarlamadı. 14 yaşında bir hastada ise işlem sırasında atriyal flutter gelişmişti ve kardiyoversiyonla düzelmişti. Defekt kapatılması sonrasındaki 2 yıllık izleminde ritm bozukluğu görülmedi.

Son yıllarda yapılan Danimarka'da ulusal çapta yapılan bir kohort çalışmasında daha önceden aritmisi olmayan hastalarda kapama sonrası AF oranının arttığı görülmüştür (131). 1167 hastalı bu çalışmada 300 hastaya perkütan ASD kapama yapılmış ve ortalama 5,2 yıl takip edilmiştir. Bu yazarlar yeni gelişen atriyal aritmilerde ASD kapamanın riski artırdığını fakat cerrahi ve perkütan kapama arasında bir fark olmadığını saptamıştır. Bu çalışmada da 4,5 yaşında bir hastada, daha önce aritmisi yokken 1 yıllık bir izlemde supraventriküler ekstra atım gelişmişti fakat tedavi gerektirmeyecek düzeydeydi, hasta tedavisiz izleme alındı.

**İnfektif Endokardit:** 4-71 yaş arasındaki hastalarda infektif endokardit (İE), literatürde 6 kez tanımlanmıştır (160–164). İE, cihaz yerleştirildikten sonra 11 aydan 4 yıla kadar bir süreyle takipte tüm hastalarda görülebilmektedir. Bu çalışmada hastaların takiplerinde hiç infektif endokardite rastlanmadı.

Şu anda hastalara cihaz yerleştirildikten sonra 6 ay süreyle İE profilaksisi ve antiagregan tedavi verilmektedir fakat bu hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara dayalı olarak yapılmaktadır. Bu noktaları daha iyi ele almak için başka deneysel ve klinik çalışmalar gereklidir. Bizim hastalarımız da girişimden sonraki ilk 6 ay İE profilaksisine alınmıştı.

**Rezidü şant:** Başarılı bir kapama işlemi rezidüel şantın minimal (<1-2 mm) olması

veya hiç olmaması olarak tanımlanmaktadır (96). Tüm yaş gruplarını içeren 1315 hastada yapılan bir kohort çalışmasında, kateter odasında rezidü oranı %21,4, 1. gün 16,9%, 6. ay %3,6 ve 1. yıl takibinde %2,7 olarak saptanmıştır (175). 213 erişkin hastada yapılan prospektif tek merkezli bir çalışmada 1 yıllık rezidü oranı %14 saptanmıştır ve en sık olarak CardioSEAL/STARFlex (%40), en düşük oranda ise amplatzer (%5) cihazı ile kapama sonrası görülmüştür (176). Yaş, cinsiyet ve eşlik eden kardiyak komorbit hastalıklar ile rezidüel şant gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada da hastaların 1. gün yapılan EKO'larında %8 rezidü şant mevcutken, 1. ay %7, 6. ay %6, 1. yıl %3 ve 1 yıldan sonraki izlemlerde %1,3 oranında şant izlenmişti. Şantların hepsi önemsiz düzeyde ve çok küçüktü. Rezidüel geçiş izlenen hastalar, izlenmeyenler ile karşılaştırıldığında; yaş, vücut ağırlığı, işlem süresi, defekt çapı ve kullanılan ortalama cihaz boyutları açısından anlamlı fark saptanmadı ( Sample t test,  $p>0,05$ ).

**ASD'si kapatılan hastalarda hemodinamik değişimler:** Tekniğe bakılmaksızın ASD'nin kapatılması sadece medikal tedavi ile takiple karşılaştırıldığında, 40 yaşından sonra morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlar (110,111). Defektin kapatılmasının hemodinamik sonuçları, sağ atriyum ve sağ ventrikül boyutlarında azalmayı içermektedir (101–104). Bu durum genellikle hemen ortaya çıkar. Bazılarında 1-2 yıl sonra da ortaya çıkabilir (101). Bu çalışmada da defekt kapatılmadan önce sağ kalp boşluklarında genişlemesi olan ve interventriküler septum(İVS) hareketleri bozulan hastaların, defekt kapatıldıktan sonra 1. gün yapılan EKO'larında sağ kalp boşluklarındaki genişlemenin düzeldiği ve İVS hareketlerinin normale geldiği gözlenmiştir.

ASD varlığında hastalarda sağ ventrikül volüm yüküne bağlı olarak pulmoner stenoz gelişebilmektedir (177). Bu çalışmada da pulmoner stenozu (PS) olan 13 hastadan 2'sinde PS düzeyi gerilemiş, 10'unda yok olmuş ve birinde değişmemiştir.

Orta ve ciddi düzeyde pulmoner hipertansiyonu olan bazı hastalar hariç genellikle

pulmoner arter ortalama basıncı defekt kapatıldıktan sonra düşer (108). ASD kapama yapılan hastalarımızın 4 tanesinde ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg ve üzerindediydi ve bu hastaların defekti kapatıldıktan sonraki TTE ile takiplerinde pulmoner hipertansiyonları kaybolmuştu.

Pulmoner hipertansiyon olmadığı sürece izole ASD hastalarında gebelik sırasında komplikasyon sık değildir (115). Yap ve ark. , tamir edilmiş veya edilmemiş ASD'si olan kadınların gebeliklerinde düşük oranda maternal komplikasyona rastlamışlardır (116). Bizim hastalarımızın ise 3 tanesi toplamda 4 kez gebelik geçirmiş ve hiç bir maternal komplikasyonla karşılaşmamışlardır. ,

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2004-2017 yılları arasında transkateter ASD kapatılması amacıyla kateterizasyon odasına alınan 179 hastanın işlem öncesi, işlem sırası ve sonrasındaki özellikleri, kısa ve uzun dönem takipleri araştırıldı ve aşağıda listelenen sonuçlar elde edildi.

- 1- Hastaların 106'sı kız (%59), 73'ünün erkek (%41), kız: erkek oranının 1,45 olduğu görüldü. Girişim sırasındaki yaşlarının medyanı 8,1 yıl (1,3 – 58,6 yaş) idi, 18'i (%10) erişkin hastaydı. İşlem sırasındaki tartılarının medyanı 28 kg (11-90) idi.
- 2- Sekundum ASD'ye eşlik eden nonkardiyak hastalıklar araştırıldı. 22 hastada (%12) eşlik eden komorbid hastalık saptandı. Çocuk hastaların 19'unda (%11) eşlik eden hastalık bulunmaktaydı. 3 hasta Down sendromluydu. Erişkin hastaların ise 3'ünde (%16) eşlik eden hastalık mevcuttu.
- 3- EKG'sine ulaşılan hastaların %34'ünde patolojik bulgu yoktu. %18'inde sağ aks, %5'inde sol aks mevcuttu. %52'sinde inkomplet sağ dal bloğu mevcuttu. Bir hastada supraventriküler taşikardi mevcuttu.
- 4- Hastaların TELE'leri incelendiğinde %10'unda sınırda kardiyomegali, %13'ünde belirgin kardiyomegali mevcuttu.
- 5- Vakaların %10'unda pulmoner stenoz, %5'inde kapak yetmezliği, %4'ünde MVP mevcuttu.
- 6- Hastaların %38'inde (68 hasta) en az bir ASD rimi eksikti. En sık aortik superior rim eksikliği görüldü.
- 7- Transtorasik EKO ile en geniş ASD defekt çapı 4 boşluk kesitinde (%44) ölçülen çaplardı ve medyan değeri 13 mm (6-30 mm) idi. Ölçülen septum çapı en geniş subkostal kesitten (%91) ölçüldü ve medyan değeri 52 mm (20-85 mm) idi.
- 8- Çalışmaya alınan 179 vakadan 13'ü işlem sırasında girişim yapılmadan cerrahiye verildi. 1 hasta tedavisiz izleme alındı. İşlem yapılan hastalardan 158'i (%95,7) başarılı, 7'si

başarısız oldu. Başarısız işlem nedenleri rim eksikliği, septum çapı yetersizliği ve defekt çapının büyük olmasıydı.

- 9-** Girişimi başarılı olan hastaların 9'unun multipl, 6'sının anevrizmatik defektleri mevcuttu. Kapama yapılan hastaların 62'si (%40) geniş defekti olan hastalardı. 10 hastanın (%6) defekt boyutları  $\geq 20$  mm idi. Multipl ve büyük defektlerde amplatz veya occlutech flex II septal occluder cihazları kullanıldı.
- 10-** İşlem sırasında 3 hastada komplikasyon gelişti. Bu hastalardan birinde Mobitz tip 2 AV blok, birinde atriyal flutter, birinde de brakiyal sinir pleksusu gelişti. Bunların hepsi geçici komplikasyonlardı.
- 11-** Hastaların 1. gün yapılan EKO'larında %8 rezidü şant mevcutken, 1. ay %7, 6. ay %6, 1. yıl %3 ve 1 yıldan sonraki izlemlerde %1,3 oranında şant izlenmişti. Şantların hepsi önemsiz düzeyde ve çok küçüktü. Rezidüel geçiş izlenen hastalar, izlenmeyenler ile karşılaştırıldığında; yaş, vücut ağırlığı, işlem süresi, defekt çapı ve kullanılan ortalama cihaz boyutları açısından anlamlı fark saptanmadı.
- 12-** Hastaların izlem sürelerinin medyanı 2,8 yıl (6 ay- 13,6 yıl) idi. Hastaların %10'u 10 yıldan fazla ile izlenmişti. Hastaların hiçbirinde ölüm veya kardiyak erozyon gibi major komplikasyonlar gelişmedi. 1 hastada tedavi gerektirmeyen supraventriküler erken atım izlendi, bir hastada ise mitral yetmezlik düzeyinde hafif artış gözlemlendi.
- 13-** İşlem öncesi hastaların %95'inde gözlenen sağ ventrikül dilatasyonu ve %76'sında görülen septum hareketlerinde bozulma; işlem sonrası takiplerde ilk günde gerilemişti.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abdulla R. Heart Diseases in Children: A Pediatrician's Guide. Springer Science & Business Media; 2011.
2. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Hamilton WT, Haffajee CI, Dalen JE, Dexter L, Nadas AS. Atrial septal defect secundum: clinical profile with physiologic correlates in children and adults. *Cardiovasc Clin.* 1979;10(1):267.
4. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(8):645–58.
5. Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):371–8.
6. Chan KC, Godman MJ, Walsh K, Wilson N, Redington A, Gibbs JL. Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self expanding nitinol double disc device (Amplatzer septal occluder): multicentre UK experience. *Heart.* 1999;82(3):300–6.
7. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890–900.
8. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of

- heart defects. *Pediatrics*. 2001;107(3):e32–e32.
9. Caputo S, Capozzi G, Russo MG, Esposito T, Martina L, Cardaropoli D, et al. Familial recurrence of congenital heart disease in patients with ostium secundum atrial septal defect. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2179–84.
  10. Chen Y, Han Z-Q, Yan W-D, Tang C-Z, Xie J-Y, Chen H, et al. A novel mutation in GATA4 gene associated with dominant inherited familial atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):684–7.
  11. Maitra M, Schluterman MK, Nichols HA, Richardson JA, Lo CW, Srivastava D, et al. Interaction of Gata4 and Gata6 with Tbx5 is critical for normal cardiac development. *Dev Biol*. 2009;326(2):368–77.
  12. Schott J-J, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* (80- ). 1998;281(5373):108–11.
  13. McElhinney DB, Geiger E, Blinder J, Benson DW, Goldmuntz E. NKX2. 5 mutations in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1650–5.
  14. Hirayama- Yamada K, Kamisago M, Akimoto K, Aotsuka H, Nakamura Y, Tomita H, et al. Phenotypes with GATA4 or NKX2. 5 mutations in familial atrial septal defect. *Am J Med Genet Part A*. 2005;135(1):47–52.
  15. D’Amato E, Giacomelli F, Giannattasio A, d’Annunzio G, Bocciardi R, Musso M, et al. Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial GATA4 gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis. *Diabet Med*. 2010;27(10):1195–200.

16. Ching Y-H, Ghosh TK, Cross SJ, Packham EA, Honeyman L, Loughna S, et al. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat Genet.* 2005;37(4):423.
17. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, Cottrill C, Zhang Y, Riggs S, et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2. 5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999;104(11):1567–73.
18. Lee S-A, Lee S-G, Moon H-S, Lavulo L, Cho K-O, Hyun C. Isolation, characterization and genetic analysis of canine GATA4 gene in a family of Doberman Pinschers with an atrial septal defect. *J Genet.* 2007;86(3):241–7.
19. Bjørnstad PG, Leren TP. Familial atrial septal defect in the oval fossa with progressive prolongation of the atrioventricular conduction caused by mutations in the NKX2. 5 gene. *Cardiol Young.* 2009;19(1):40–4.
20. Rifai L, Maazouzi W, Sefiani A. Novel point mutation in the NKX2-5 gene in a Moroccan family with atrioventricular conduction disturbance and an atrial septal defect in the oval fossa. *Cardiol Young.* 2007;17(1):107–9.
21. Gelernter- Yaniv L, Lorber A. The familial form of atrial septal defect. *Acta Pædiatrica.* 2007;96(5):726–30.
22. Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T, Chandar S, McKenzie F, Taylor P, et al. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: Associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2072–6.
23. Yoshihara K, Ozawa T, Sakuragawa H, Fujii T, Kawasaki M, Shiono N, et al. Noonan syndrome associated with atrial septal defect, pulmonary stenosis, and completely



- unroofed coronary sinus without LSVC: a case report. *Kyobu Geka*. 1999;52(2):134–7.
24. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J*. 1960;22(2):236.
  25. Ganie MA, Laway BA, Ahmed S, Alai MS, Lone GN. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with atrial septal defect, partial anomalous pulmonary venous connection and unilateral kidney—an unusual triad of anomalies. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(10):1087–91.
  26. Cunningham ET, Elliott D, Miller NR, Maumenee IH, Green WR. Familial Axenfeld-Rieger anomaly, atrial septal defect, and sensorineural hearing loss: a possible new genetic syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(1):78–82.
  27. Aynaci FM, Ozdemir M, İşik Y. Atrial septal defect in Hallermann Streiff syndrome. *Genet Couns*. 1997;8(2):145.
  28. Strauss RM, Ferguson AD, Rittey CDC, Cork MJ. Microcephaly–lymphoedema–chorioretinal–dysplasia Syndrome With Atrial Septal Defect. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(4):373–4.
  29. Shimizu K, Arai H, Sakamoto T, Sunamori M, Suzuki A. Jarcho- Levin syndrome associated with atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous return: a case report. *J Card Surg*. 1997;12(3):198–200.
  30. Diegeler A, Van Son JAM, Mohr FW. Budd-Chiari syndrome as late complication of secundum atrial septal defect closure. *Eur J cardio-thoracic Surg*. 1997;12(3):501–3.
  31. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down

- Syndrome Project. *Genet Med.* 2008;10(3):173.
32. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2675–83.
  33. Polen KND, Rasmussen SA, Riehle- Colarusso T, Reefhuis J, Study NBDP. Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997–2007. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2013;97(1):28–35.
  34. Bakker MK, Kerstjens- Frederikse WS, Buys CHCM, de Walle HEK, de Jong- van den Berg LTW. First- trimester use of paroxetine and congenital heart defects: A population- based case- control study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2010;88(2):94–100.
  35. Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):398–407.
  36. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics.* 2011;127(6):1390–1399.
  37. Burd L, Deal E, Rios R, Adickes E, Wynne J, Klug MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenit Heart Dis.* 2007;2(4):250–5.
  38. Miller A, Riehle- Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet Part A.* 2011;155(9):2137–45.

39. Parker SE, Werler MM, Shaw GM, Anderka M, Yazdy MM, Study NBDP. Dietary glycemic index and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 2012;176(12):1110–20.
40. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.* 2008;24(2):360–6.
41. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):237-e1.
42. Fuse S, Tomita H, Hatakeyama K, Kubo N, Abe N. Effect of size of a secundum atrial septal defect on shunt volume. *Am J Cardiol.* 2001;88(12):1447–50.
43. Walker RE, Moran AM, Gauvreau K, Colan SD. Evidence of adverse ventricular interdependence in patients with atrial septal defects. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1374–7.
44. Masutani S, Senzaki H. Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: implication for development of heart failure after transcatheter closure. *J Card Fail.* 2011;17(11):957–63.
45. Di Salvo G, Drago M, Pacileo G, Rea A, Carrozza M, Santoro G, et al. Atrial function after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect: a strain rate imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(9):930–3.
46. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. *Circ J.* 2011;75(9):2213–9.
47. Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, Fausten B, Jockenhoevel S, Handt S, et al.

- Hypertensive pulmonary vascular disease in adults with secundum or sinus venosus atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(1):207–13.
48. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, Mcgoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation.* 1987;76(5):1037–42.
  49. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart.* 2002;87(3):256–9.
  50. Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U, Greber-Platzer S, Male C. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics.* 2006;118(4):1560–5.
  51. Helgason H, Jonsdottir G. Spontaneous closure of atrial septal defects. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(3):195–9.
  52. Saxena A, Divekar A, Soni NR. Natural history of secundum atrial septal defect revisited in the era of transcatheter closure. *Indian Heart J.* 2005;57(1):35–8.
  53. Lammers A, Hager A, Eicken A, Lange R, Hauser M, Hess J. Need for closure of secundum atrial septal defect in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1353–7.
  54. Andrews R, Tulloh R, Magee A, Anderson D. Atrial septal defect with failure to thrive in infancy: hidden pulmonary vascular disease? *Pediatr Cardiol.* 2002;23(5):528–30.
  55. Goetschmann S, DiBernardo S, Steinmann H, Pavlovic M, Sekarski N, Pfammatter J-P. Frequency of severe pulmonary hypertension complicating “isolated” atrial septal

- defect in infancy. *Am J Cardiol.* 2008;102(3):340–2.
56. Rhodes J, Patel H, Hijazi ZM. Effect of transcatheter closure of atrial septal defect on the cardiopulmonary response to exercise. *Am J Cardiol.* 2002;90(7):803–6.
57. Lee Y, Jeng M, Tsao P, Yang C, Soong W, Hwang B, et al. Pulmonary function changes in children after transcatheter closure of atrial septal defect. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(10):1025–32.
58. Van De Bruaene A, Buys R, Vanhees L, Delcroix M, Moons P, Budts W. Cardiopulmonary exercise testing and SF-36 in patients with atrial septal defect type secundum. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31(5):308–15.
59. Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):75–8.
60. Noura S, Kamoun I, Ouragini H, Charfeddine C, Mahjoub H, Ouechtati F, et al. Clinical and genetic investigation of atrial septal defect with atrioventricular conduction defect in a large consanguineous Tunisian family. *Arch Med Res.* 2008;39(4):429–33.
61. Yalonetsky S, Lorber A. Comparative changes of pulmonary artery pressure values and tricuspid valve regurgitation following transcatheter atrial septal defect closure in adults and the elderly. *Congenit Hear Dis.* 2009;4(1):17–20.
62. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, Rader F, Heger M, Klaar U, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Hear J.* 2011;32(5):553–60.
63. Khoury GH, Hawes CR. Atrial septal defect associated with pulmonary hypertension in

- children living at high altitude. *J Pediatr.* 1967;70(3):432–5.
64. Engelfriet P, Meijboom F, Boersma E, Tijssen J, Mulder B. Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: an epidemiological study of a large European cohort. *Int J Cardiol.* 2008;126(3):379–85.
65. Brenot F, Herve P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simonneau G. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Heart.* 1993;70(6):537–41.
66. van den Bosch AE, Ten Harkel DJ, McGhie JS, Roos-Hesselink JW, Simoons ML, Bogers AJ, et al. Characterization of atrial septal defect assessed by real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(6):815–21.
67. Shafer K, Brickner ME. Atrial Septal Defect. *Essent Echocardiogr A Companion to Braunwald's Hear Dis.* 2018;383(9932):429–434.
68. Teo KS, Disney PJ, Dundon BK, Worthley MI, Brown MA, Sanders P, et al. Assessment of atrial septal defects in adults comparing cardiovascular magnetic resonance with transoesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:44.
69. Valverde I, Simpson J, Schaeffter T, Beerbaum P. 4D phase-contrast flow cardiovascular magnetic resonance: comprehensive quantification and visualization of flow dynamics in atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous return. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(8):1244–8.
70. Powell AJ, Tsai-Goodman B, Prakash A, Greil GF, Geva T. Comparison between phase-velocity cine magnetic resonance imaging and invasive oximetry for quantification of atrial shunts. *Am J Cardiol.* 2003;91(12):1523–5, a9.

71. Mathews JD, Forsythe A V, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *Bmj*. 2013;346:f2360.
72. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, Mair DD, Porter CJ, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med*. 1990;323(24):1645–50.
73. Feltes TF, Bacha E, Iii RHB, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. 2011;2607–52.
74. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Hear J*. 2010;31(23):2915–57.
75. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of A. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):e143–263.
76. Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, Lee Y, Kim YB, Choi HS, et al. Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after long-term sildenafil therapy. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(5):1629–30.
77. Hanninen M, Kmet A, Taylor DA, Ross DB, Rebeyka I, Vonder Muhll IF. Atrial septal defect closure in the elderly is associated with excellent quality of life, functional improvement, and ventricular remodelling. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):698–704.

78. Nakagawa K, Akagi T, Taniguchi M, Kijima Y, Goto K, Kusano KF, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in a geriatric population. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(1):84–90.
79. Nyboe C, Fenger-Gron M, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal V. Closure of secundum atrial septal defects in the adult and elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):752–7.
80. Suematsu Y, Kiaii B, Bainbridge DT, del Nido PJ, Novick RJ. Robotic-assisted closure of atrial septal defect under real-time three-dimensional echo guide: in vitro study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(4):573–6.
81. Mills NL, King TD. Late follow-up of nonoperative closure of secundum atrial septal defects using the King-Mills double-umbrella device. *Am J Cardiol.* 2003;92(3):353–5.
82. Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, Aiyagari RM. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the Amplatzer septal occluder. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(1):32–7.
83. Suchon E, Pieculewicz M, Tracz W, Przewlocki T, Sadowski J, Podolec P. Transcatheter closure as an alternative and equivalent method to the surgical treatment of atrial septal defect in adults: comparison of early and late results. *Med Sci Monit.* 2009;15(12):CR612-CR617.
84. Kaya MG, Baykan A, Dogan A, Inanc T, Gunebakmaz O, Dogdu O, et al. Intermediate-term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodeling in children and adults. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(4):474–82.
85. Meier B. Percutaneous atrial septal defect closure: pushing the envelope but pushing it gently. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66(3):397–9.



86. Everett AD, Jennings J, Sibinga E, Owada C, Lim DS, Cheatham J, et al. Community use of the Amplatzer atrial septal defect occluder: results of the multicenter MAGIC atrial septal defect study. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(3):240–7.
87. Majunke N, Bialkowski J, Wilson N, Szkutnik M, Kusa J, Baranowski A, et al. Closure of atrial septal defect with the Amplatzer septal occluder in adults. *Am J Cardiol.* 2009;103(4):550–4.
88. Jones TK, Latson LA, Zahn E, Fleishman CE, Jacobson J, Vincent R, et al. Results of the US multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(22):2215–21.
89. Kazmouz S, Kenny D, Cao Q-L, Kavinsky CJ, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(5):257–64.
90. Singh HS, Horlick E, Osten M, Benson LN. Interventional cardiology in adults with congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):662.
91. Behjati M, Rafiei M, Soltani MH, Emami M, Dehghani M. Transcatheter closure of atrial septal defect with amplatzer septal occluder in adults: immediate, short, and intermediate-term results. *J Tehran Hear Cent.* 2011;6(2):79–84.
92. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for. *Circulation.* 2008;118(23):2395–451.
93. Crawford GB, Brindis RG, Krucoff MW, Mansalis BP, Carroll JD. Percutaneous atrial septal occluder devices and cardiac erosion: a review of the literature. *Catheter*

- Cardiovasc Interv. 2012;80(2):157–67.
94. Haas NA, Happel CM, Soetemann DB, Hanslik A, Moysich A, Kececioglu D, et al. Optimal septum alignment of the Figulla Flex occluder to the atrial septum in patients with secundum atrial septal defects. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1153–60.
  95. Godart F, Houeijeh A, Recher M, Francart C, Polge AS, Richardson M, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect with the Figulla((R)) ASD Occluder: a comparative study with the Amplatzer((R)) Septal Occluder. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(1):57–63.
  96. Bissessor N. Current perspectives in percutaneous atrial septal defect closure devices. *Med Devices (Auckl)*. 2015 Jul 15;8:297–303.
  97. Rhee EK, Evangelista JK, Nigrin DJ, Erickson LC. Impact of anatomic closure on somatic growth among small, asymptomatic children with secundum atrial septal defect. *Am J Cardiol*. 2000;85(12):1472–5.
  98. Takaya Y, Taniguchi M, Akagi T, Nobusada S, Kusano K, Ito H, et al. Long- Term Effects of Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect on Cardiac Remodeling and Exercise Capacity in Patients Older than 40 Years with a Reduction in Cardiopulmonary Function. *J Interv Cardiol*. 2013;26(2):195–9.
  99. Thomas VC, Vincent R, Raviele A, Diehl H, Qian H, Kim D. Transcatheter closure of secundum atrial septal defect in infants less than 12 months of age improves symptoms of chronic lung disease. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):204–11.
  100. Zaqout M, De Baets F, Schelstraete P, Suys B, Panzer J, Francois K, et al. Pulmonary function in children after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(8):1171–5.

101. Du Z-D, Cao Q-L, Koenig P, Heitschmidt M, Hijazi ZM. Speed of normalization of right ventricular volume overload after transcatheter closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol.* 2001;88(12):1450–3.
102. Veldtman GR, Razack V, Siu S, El-Hajj H, Walker F, Webb GD, et al. Right ventricular form and function after percutaneous atrial septal defect device closure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2108–13.
103. Monfredi O, Luckie M, Mirjafari H, Willard T, Buckley H, Griffiths L, et al. Percutaneous device closure of atrial septal defect results in very early and sustained changes of right and left heart function. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1578–84.
104. Schoen SP, Kittner T, Bohl S, Braun MU, Simonis G, Schmeisser A, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects improves right ventricular volume, mass, function, pulmonary pressure, and functional class: a magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2006;92(6):821–6.
105. Salehian O, Horlick E, Schwerzmann M, Haberer K, McLaughlin P, Siu SC, et al. Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4):499–504.
106. Vitarelli A, Sardella G, Di Roma A, Capotosto L, De Curtis G, D’Orazio S, et al. Assessment of right ventricular function by three-dimensional echocardiography and myocardial strain imaging in adult atrial septal defect before and after percutaneous closure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(8):1905–16.
107. Masutani S, Taketazu M, Ishido H, Iwamoto Y, Yoshiba S, Matsunaga T, et al. Effects of age on hemodynamic changes after transcatheter closure of atrial septal defect: importance of ventricular diastolic function. *Heart Vessels.* 2012;27(1):71–8.

108. Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2008;94(9):1189–93.
109. Boutin C, Musewe NN, Smallhorn JF, Dyck JD, Kobayashi T, Benson LN. Echocardiographic follow-up of atrial septal defect after catheter closure by double-umbrella device. *Circulation*. 1993;88(2):621–7.
110. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Görnandt L, Roskamm H, Spillner G, et al. A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med*. 1995;333(8):469–73.
111. Attie F, Rosas M, Granados N, Zabal C, Buendía A, Calderón J. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients > 40 years old: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2035–42.
112. Giardini A, Donti A, Formigari R, Specchia S, Prandstraller D, Bronzetti G, et al. Determinants of cardiopulmonary functional improvement after transcatheter atrial septal defect closure in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1886–91.
113. Schussler JM, Anwar A, Phillips SD, Roberts BJ, Vallabhan RC, Grayburn PA. Effect on right ventricular volume of percutaneous Amplatzer closure of atrial septal defect in adults. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):993–5.
114. Khan AA, Tan J-L, Li W, Dimopoulos K, Spence MS, Chow P, et al. The impact of transcatheter atrial septal defect closure in the older population: a prospective study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):276–81.
115. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJM, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature

- review. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(24):2303–11.
116. Yap S, Drenthen W, Meijboom FJ, Moons P, Mulder BJM, Vliegen HW, et al. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(12):1593–601.
117. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30(3):256–65.
118. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntz K. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1836–44.
119. Mylotte D, Quenneville SP, Kotowycz MA, Xie X, Brophy JM, Ionescu-Ittu R, et al. Long-term cost-effectiveness of transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):109–14.
120. Butera G, Carminati M, Chessa M, Youssef R, Drago M, Giamberti A, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. *Am Hear J.* 2006;151(1):228–34.
121. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(7):1123–38.
122. Delaney JW, Li JS, Rhodes JF. Major complications associated with transcatheter atrial septal occluder implantation: a review of the medical literature and the manufacturer and user facility device experience (MAUDE) database. *Congenit Hear Dis.*

- 2007;2(4):256–64.
123. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, et al.  
Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):302–9.
  124. Zahn EM, Wilson N, Cutright W, Latson LA. Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation.* 2001;104(6):711–6.
  125. Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, Urness M, Cervera-Ceballos JJ, Amplatz K.  
Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. *Circulation.* 1997;95(8):2162–8.
  126. Bloch Thomsen A, Schneider M, Baandrup U, Stenbog E V, Hasenkam JM, Bagger JP, et al. Animal experimental implantation of an atrial septal defect occluder system. *Heart.* 1998;80(6):606–11.
  127. Chen F, Zhao X, Zheng X, Chen S, Xu R, Qin Y. Incomplete endothelialization and late dislocation after implantation of an Amplatzer septal occluder device. *Circulation.* 2011;124(6):e188-9.
  128. Chessa M, Butera G, Frigiola A, Carminati M. Endothelialization of ASD devices for transcatheter closure: possibility or reality? *Int J Cardiol.* 2004;97(3):563–4.
  129. Kotowycz MA, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Owens CG, Pilote L, Martucci G, et al.  
Long-term outcomes after surgical versus transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):497–503.

130. Kutty S, Hazeem AA, Brown K, Danford CJ, Worley SE, Delaney JW, et al. Long-term (5- to 20-year) outcomes after transcatheter or surgical treatment of hemodynamically significant isolated secundum atrial septal defect. *Am J Cardiol.* 2012;109(9):1348–52.
131. Nyboe C, Olsen MS, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal VE. Atrial fibrillation and stroke in adult patients with atrial septal defect and the long-term effect of closure. *Heart.* 2015;101(9):706–11.
132. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(4):496–502.
133. DiBardino DJ, McElhinney DB, Kaza AK, Mayer Jr. JE. Analysis of the US Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience database for adverse events involving Amplatzer septal occluder devices and comparison with the Society of Thoracic Surgery congenital cardiac surgery databas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1334–41.
134. Amin Z. Echocardiographic predictors of cardiac erosion after Amplatzer septal occluder placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(1):84–92.
135. Murphy JC, Walsh SJ, Spence MS. Late aortic perforation with an Atriasept device resulting in life-threatening tamponade. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(1):132–4.
136. Diab K, Kenny D, Hijazi ZM. Erosions, erosions, and erosions! Device closure of atrial septal defects: how safe is safe? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(2):168–74.
137. Fagan T, Dreher D, Cutright W, Jacobson J, Latson L. Fracture of the GORE HELEX

- septal occluder: associated factors and clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(7):941–8.
138. Moore J, Hegde S, El-Said H, Beekman 3rd R, Benson L, Bergersen L, et al. Transcatheter device closure of atrial septal defects: a safety review. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):433–42.
139. Rodes-Cabau J, Mineau S, Marrero A, Houde C, Mackey A, Cote JM, et al. Incidence, timing, and predictive factors of new-onset migraine headache attack after transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 2008;101(5):688–92.
140. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1226–7.
141. Sharifi M, Burks J. Efficacy of clopidogrel in the treatment of post-ASD closure migraines. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(2):255.
142. Wei SH, Fan PC, Kuo PH, Chiou LC, Wang JK. Calcitonin gene-related peptide and size of the atrial septal defect in new-onset migraine after transcatheter closure: results of a preliminary study. *Headache.* 2012;52(6):985–92.
143. Rodes-Cabau J, Horlick E, Ibrahim R, Cheema AN, Labinaz M, Nadeem N, et al. Effect of Clopidogrel and Aspirin vs Aspirin Alone on Migraine Headaches After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure: The CANOA Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(20):2147–54.
144. Verma DR, Khan MF, Tandar A, Rajasekaran NS, Neuharth R, Patel AN, et al. Nickel elution properties of contemporary interatrial shunt closure devices. *J Invasive Cardiol.*



- 2015;27(2):99–104.
145. Reddy BT, Patel JB, Powell DL, Michaels AD. Interatrial shunt closure devices in patients with nickel allergy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(4):647–51.
  146. Hill SL, Berul CI, Patel HT, Rhodes J, Supran SE, Cao QL, et al. Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol.* 2000;4(3):469–74.
  147. Nehgme RA, Huddleston AR, Cheatham JP. Progression to late complete atrioventricular block following amplatzer device closure of atrial septal defect in a child. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(3):367–70.
  148. Szkutnik M, Lenarczyk A, Kusa J, Bialkowski J. Symptomatic tachy- and bradyarrhythmias after transcatheter closure of interatrial communications with Amplatzer devices. *Cardiol J.* 2008;15(6):510–6.
  149. Dittrich S, Sigler M, Priessmann H. Late complete atrioventricular block after closure of an atrial septal defect with a gore septal occluder (GSO). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(5):945–50.
  150. Hiraishi M, Tanaka H, Motoji Y, Sawa T, Tsuji T, Miyoshi T, et al. Impact of Right Ventricular Geometry on Mitral Regurgitation After Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect. *Int Hear J.* 2015;56(5):516–21.
  151. Wilson NJ, Smith J, Prommete B, O'Donnell C, Gentles TL, Ruygrok PN. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder in adults and children-follow-up closure rates, degree of mitral regurgitation and evolution of arrhythmias. *Hear Lung Circ.* 2008;17(4):318–24.

152. Takaya Y, Kijima Y, Akagi T, Nakagawa K, Oe H, Taniguchi M, et al. Fate of Mitral Regurgitation After Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect in Adults. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):458–62.
153. Schoen SP, Boscheri A, Lange SA, Braun MU, Fuhrmann J, Kappert U, et al. Incidence of aortic valve regurgitation and outcome after percutaneous closure of atrial septal defects and patent foramen ovale. *Heart.* 2008;94(7):844–7.
154. Sadiq M, Kazmi T, Rehman AU, Latif F, Hyder N, Qureshi SA. Device closure of atrial septal defect: medium-term outcome with special reference to complications. *Cardiol Young.* 2012;22(1):71–8.
155. Loar RW, Johnson JN, Cabalka AK, Cetta F, Hagler DJ, Eidem BW, et al. Effect of percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale device closure on degree of aortic regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(7):1234–7.
156. Fang F, Wang J, Yip GW, Lam YY. Predictors of mid-term functional tricuspid regurgitation after device closure of atrial septal defect in adults: Impact of pre-operative tricuspid valve remodeling. *Int J Cardiol.* 2015;187:447–52.
157. Vecht JA, Saso S, Rao C, Dimopoulos K, Grapsa J, Terracciano CM, et al. Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2010;96(22):1789–97.
158. Nattel S. Canadian Journal of Cardiology in 2014: from percutaneous intervention to regenerative medicine. *Can J Cardiol.* 2014;30(1):1–2.
159. Li X, Wissner E, Kamioka M, Makimoto H, Rausch P, Metzner A, et al. Safety and feasibility of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation in patients with atrial

- septal defect closure devices. *Hear Rhythm*. 2014;11(2):330–5.
160. Aruni B, Sharifian A, Eryazici P, Herrera CJ. Late bacterial endocarditis of an Amplatzer atrial septal device. *Indian Hear J*. 2013;65(4):450–1.
161. Zahr F, Katz WE, Toyoda Y, Anderson WD. Late bacterial endocarditis of an amplatzer atrial septal defect occluder device. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):279–80.
162. Slesnick TC, Nugent AW, Fraser Jr. CD, Cannon BC. Images in cardiovascular medicine. Incomplete endothelialization and late development of acute bacterial endocarditis after implantation of an Amplatzer septal occluder device. *Circulation*. 2008;117(18):e326-7.
163. Kim DJ, Shim CY, You SC, Lee SH, Hong GR. Late Bacterial Endocarditis and Abscess Formation After Implantation of an Amplatzer Septal Occluder Device. *Circulation*. 2015;131(25):e536-8.
164. Amedro P, Soulatges C, Fraisse A. Infective endocarditis after device closure of atrial septal defects: case report and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(2):324–34.
165. Jalal Z, Hascoet S, Baruteau A. Long-term Complications After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure : A Review of the Medical Literature. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1315.e11-1315.e18.
166. Kaya MG, Akpek M, Celebi A, Saritas T, Meric M, Soylu K, et al. A multicentre, comparative study of Cera septal occluder versus AMPLATZER Septal Occluder in transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *EuroIntervention*. 2014;10(5):626–31.

167. Raboisson MJ, Hugues N, Dahdah N, Brassard M, Lapierre C, Miro J. Large Amplatzer atrial septal occluder in growing children: an echographic study. *Cardiol Young*. 2015;25(3):468–75.
168. Lapierre C, Hugues N, Dahdah N, Dery J, Raboisson MJ, Miro J. Long-term follow-up of large atrial septal occluder (Amplatzer device) with cardiac MRI in a pediatric population. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):1136–41.
169. Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini RM, Drago M, Rosti L, et al. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1061–5.
170. Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart*. 2003;89(2):199–204.
171. Verma PK, Thingnam SKS, Sharma A, Taneja JS, Varma JS, Grover A. Delayed Embolization of Amplatzer Septal Occluder Device: An Unknown Entity: A Case Report. *Angiology*. 2003;54(1):115–8.
172. Chun DS, Turrentine MW, Moustapha A, Hoyer MH. Development of aorta- to- right atrial fistula following closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58(2):246–51.
173. Preventza O, Sampath-Kumar S, Wasnick J, Gold JP. Late cardiac perforation following transcatheter atrial septal defect closure. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(4):1435–7.
174. Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, Raabe M, Ducas J. Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll*

- Cardiol. 2005;45(8):1213–8.
175. Haas NA, Soetemmann DB, Ates I, Baspinar O, Ditkivskyy I, Duke C, et al. Closure of secundum atrial septal defects by using the occlutech occluder devices in more than 1300 patients: the IRFACODE project: a retrospective case series. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(4):571–81.
176. Zdradzinski MJ, Elkin RL, Lee JM, Qureshi AM, El-Mallah W, Krasuski RA. Contributors to and impact of residual shunting after device closure of atrial septal defects. *Am Hear J.* 2016;177:112–9.
177. Ma LK, Ma PTS, Leung AKC. Pulmonary Valve Stenosis with Atrial Septal Defect BT - Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. In: Lang F, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 1779–80.