

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE PULMONER ARTERİYEL
HİPERTANSİYON(PAH) MERKEZİNDE DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ PAH TANISI İLE TAKİP
ALTINDA OLAN OLGULARIN UZUN DÖNEM İZLEMİ:
GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

DR. HAMİDA MUKHTARZADE

**DANIŞMAN
PROF. DR. LATİFE MERAL KAYIKÇIOĞLU**

**İZMİR
2019**

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE PULMONER ARTERİYEL
HİPERTANSİYON(PAH) MERKEZİNDE DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ PAH TANISI İLE TAKİP
ALTINDA OLAN OLGULARIN UZUN DÖNEM İZLEMİ:
GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAMİDA MUKHTARZADE

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LATİFE MERAL KAYIKÇIOĞLU

İZMİR

2019

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren, bilgi, deneyim ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oğuz Yavuzgil, olmak üzere her biri çok değerli tüm hocalarıma;

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren tez danışman hocam Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğluna;

PAH merkezinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Hakan Kültürsay'a ve Prof. Dr. Sanem Nalbantgil'e,

Tezim ile ilgili ve her konuda samimiyetle yardım eden Uzm. Dr. Emre Demir ve Uzm. Dr. Evrim Şimşek'e;

Veri analizinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan Uzm. Dr. Özlem Kuman ve Uzm. Dr. Aslı Hüner'e;

Geçirdiğimiz eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığımız, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim başta Dr.Elif İlkay Yüce ve Yeşim Bayazıt olmakla tüm asistan arkadaşlarıma;

Ve tüm hayatım boyunca her tür destekleri ve fedakarlıklarıyla her zaman yanımda olan, güzel AİLEME ve canım eşim Hüseyin Guliyev'e sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Hamida Mukhtarzade

Mart - 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ	IX
KISALTMALAR LİSTESİ	X
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Doğumsal Kalp Hastalıkları	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyoloji.....	1
1.1.3. Etiyoloji	2
1.1.4. Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması	3
1.1.4.1. Ventriküler Septal Defekt	4
1.1.4.2. Atriyal Septal Defekt.....	5
1.1.4.3. Patent Duktus Arteriyozus	7
1.1.4.4. Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi	9
1.1.4.5. Atrioventriküler Septal Defektler	10
1.1.4.6. Büyük Arterlerin Komplet Transpozisyonu.....	11
1.1.4.7. Konjenital Düzeltilmiş Büyük Arterlerin Transpozisyonu	13
1.1.4.8. Trunkus Arteriyozus.....	14
1.1.4.9. Tek Ventrikül Fizyolojisi.....	16
1.2. Pulmoner Hipertansiyon	17
1.2.1. Tanım	17
1.2.2. Klinik Sınıflandırma	18
1.2.3. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	18
1.2.4. Doğumsal Kalp Hastalıkları İle İlişkili PAH.....	21
1.2.4.1. Epidemiyoloji ve Genetik	21
1.2.4.2. DKH-PAH Sınıflaması.....	21
1.2.4.3. Tanı.....	24
1.2.4.4. DHK-PAH'da Ağırılık Derecesinin Değerlendirilmesi	26
1.2.4.5. DKH-PAH'da Tedavi.....	28
1.3. Psiko-Sosyal Ölçekler	32
1.3.1. SF 36 – Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu.....	32

1.3.2. Hastane Anksiyete- Depresyon (HAD) Ölçeği.....	33
1.3.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)	34
2. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
2.1. Amaç	35
2.2. Ege Üniversitesi PAH Merkezi	35
2.3. Hasta Grubunun Özellikleri	35
2.4. Yöntem	36
2.5. İstatistiksel Analiz	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA.....	65
5. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI.....	74
6. SONUÇ	75
7. ÖZET	76
8. ABSTRACT	78
9. KAYNAKLAR.....	80

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1	Hemodinamik pulmoner Hipertansiyon tanıları.....	18
Tablo 2	Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması.....	20
Tablo 3	DKH-PAH anatomik-fizyolojik sınıflaması.....	22
Tablo 4	DKH-PAH klinik sınıflaması	23
Tablo 5	PH olasılığının Ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	25
Tablo 6	PH olasılığının ekokardiyografik değerlendirilmesinde diğer parametreler	25
Tablo 7	Pulmoner hipertansiyon işlevsel sınıflandırması.....	27
Tablo 8	PAH risk değerlendirilmesi	27
Tablo 9	SF 36 altgruplarının Türkiye ortalaması	33
Tablo 10	Tüm hastaların klinik özellikleri	41
Tablo 11	Yandaş hastalıklar	42
Tablo 12	Advers olaylar	43
Tablo 13	Anatomik ve Klinik sınıflama	44
Tablo 14	Tedavi özellikleri.....	45
Tablo 15	Klinik sınıflar arasında farklar	46
Tablo 16	Klinik sınıflar arasında farklar – Labartuvar göstericiler.....	47
Tablo 17	Klinik sınıflar arasında farklar – Ekokardiyografi parametreleri.....	49
Tablo 18	SF 36 alt grup parametrelerinin diğer parametrelerle korolasyon tablosu	50
Tablo 19	Klinik sınıfların ortalama yaşam süreleri.....	51
Tablo 20	Klinik sınıfların 5 ve 10 yıllık sağkalımları	51
Tablo 21	Anatomik sınıfların ortalama yaşam süreleri	52
Tablo 22	Anatomik sınıfların 5 yıllık sağkalımları	52
Tablo 23	Bazı parametreler ile ölüm arasında ilişki.....	54
Tablo 24	Labaratuar parametreler ile ölüm arasında ilişki.....	55
Tablo 25	Ekokardiyografi parametreleri ile ölüm arasında ilişki.....	56
Tablo 26	Sağ kalp kateterizasyonu parametreleri ile ölüm ilişkisi	57
Tablo 27	Bazı kategorik parametrelerin ölüm ile ilişkisi	58
Tablo 28	Tek-değişkenli Cox regresyon analiz sonucu	59
Tablo 29	Çok-değişkenli Cox regresyon analiz sonucu	60
Tablo 30	Yaşam kalitesi -SF 36, HAD ölçeği ve MoCA ölçeği	60
Tablo 31	SF-36 parametrelerinin türkiye ortalaması ile karşılaştırılması	61
Tablo 32	SF-36 parametrelerinin diğer parametreler ile koroleasyon	63
Tablo 33	SF-36 parametreleri ile HAD ölçeği arasında korelasyon	64

Tablo 34	DKH-PAH hastalarının klinik subgruplarının uzun dönemde prognoz ve sağkalım açısından karşılaştıran çalışmalar	66
Tablo 35	DKH-PAH hastalarında mortalite öngördürücüleri bakılan çalışmalar	69



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.	Ventriküler septal defekt	4
Resim 2.	Atriyal septal defekt	6
Resim 3.	Patent duktus arteriyozus	7
Resim 4.	Total pulmoner venö dönüş anomalisi	9
Resim 5.	Atriyoventriküler septal düzelt.....	10
Resim 6.	Büyük arter transpozisyonu.....	12
Resim 7.	Konjental düzeltilmiş Büyük arter transpozisyonu	13
Resim 8.	Trunkus arteriyozus.....	14
Resim 9.	PAH tedavisinde hedeflenen yolaklar	29

* Resim 1-8 <https://www.heart.org>'dan alınmıştır

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1	Klinik sınıfların 5 ve 10 yıllık sağkalım eğrileri	52
Grafik 2	Anatomik sınıfların 5 yıllık sağkalım eğrileri	53
Grafik 3	SF 36 alt grup parametrelerinin Türkiye ortalamaları ile karşılaştırılması	61



KISALTMALAR LİSTESİ

6-DYM	:	6-Dakika yürüme mesafesi
6-DYT	:	6-Dakika yürüme testi
AHA	:	Amerikan Kalp Cemiyeti
ANA	:	Anti nükleer antikor
ANCA	:	Anti nötrofilik sitoplazmik antikor
ASD	:	Atriyal septal defekt
AVSD	:	Atriyovenriküler septal defekt
BAT	:	Büyük arter transpozisyonu
DKH	:	Doğumsal kalp hastalığı
DKH-PAH	:	Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
DSÖ-FS	:	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf
ESC	:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HAD	:	Hastane anksiyete depresyon
HBB	:	Hafif bilişsel bozukluk
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
İPAH	:	İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KV	:	Kardiyovasküler
KD	:	Kardiyak debi
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MoCA	:	Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği
KTEPH	:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KD-BAT	:	Konjenital düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu
NO	:	Nitrik oksit
NT-proBNP	:	N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid
oPAB	:	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAB	:	Pulmoner arter basıncı
PAH	:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDA	:	Patent duktus arteriyozus
PEA	:	Pulmoner endarterektomi
PH	:	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	:	Pulmoner kapiller uç basıncı
PPVDA	:	Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi
PVD	:	Pulmoner vasküler direnç

RKÇ	:	Randomize kontrollü çalışma
SaV	:	Sağ ventrikül
SaA	:	Sağ atriyum
SaAB	:	Sağ atriyum basıncı
SaKK	:	Sağ kalp kateterizasyonu
SPAB	:	Sistolik pulmoner arter basıncı
SoV	:	Sol ventrikül
TA	:	Trunkus Arteriyozus
TBG	:	Transpulmoner basınç gradyanı
TPVDA	:	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
TRV	:	Triküspit gerikaçış hızı
TTE	:	Transtorasik ekokardiyografi
TY	:	Triküspit yetmezliği
VSD	:	Ventriküler septal defekt

1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Doğumsal Kalp Hastalıkları

1.1.1. Tanım

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) kardiyovasküler (KV) sistemde doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalilerdir. Bu anomalilere doğumdan önce, doğum sırasında hatta doğumdan çok sonra bile tanı konulabilir (1).

1.1.2. Epidemiyoloji

DKH majör konjenital malformasyonların en yaygın sınıfıdır ve genelde tüm canlı doğumların yaklaşık %1'inde görülmektedir (2). Dünyada yılda yaklaşık 150 milyon canlı doğum olduğu düşünüldüğünde, her yıl DKH ile doğan çocukların sayısı yaklaşık 1.35 milyon civarındadır (3). Mevcut insidans, 1000 canlı doğumda yaklaşık 8'dir (4).

Doğumsal kalp hastalıklarının bir kısmı doğumdan sonra hemen tedavi gerektirmez, hatta bazı kusurlar doğumdan sonra aylar içinde kendiliğinden kapanabilir. Populasyonun diğer yarısının ise hayatın erken döneminde tedaviye ihtiyacı vardır. Bu nedenle kalp cerrahisi yapılmadan önceki dönemlerde, kalp hastalığıyla doğan çocukların sadece %15'i yetişkin yaşlara ulaşmaktaydı. Özellikle daha karmaşık, siyanotik kalp hastalığıyla doğan çocukların ilk yıllarda hayatta kalma şansı çok azdı. Günümüzde, kalp cerrahisi ve perioperatif bakımın büyük başarıları nedeniyle, kardiyak kusurla doğan çocukların %85'i yetişkin yaşlara ulaşmaktadır. Önümüzdeki yıllarda bu oranın daha da artacağı öngörülmektedir. Yetişkinlerde DKH prevalansının 1000 yetişkin başına 1,7 ile 4,1 arasında olduğu düşünülse de bu değer zaman içinde sürekli olarak artmaktadır. Hatta Marelli ve arkadaşlarının yaptığı kayıt çalışmasında prevalansın her 1000 yetişkin için 6.12'ye ulaştığı gösterilmiştir (5). Aynı zamanda DKH olan erişkin hastaların medyan yaşı da giderek artmaktadır ve artık 60 yaşın üzerindeki hastalar çok nadir değildir (4).

Doğumsal kalp hastalığının sıklığı ırka bağlı değişiklik göstermemektedir. DKH dağılımı içinde cinsiyet ile bazı hastalık tipleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Çift çıkışlı sağ ventrikül (SaV), hipoplastik sol kalp sendromu, büyük arter transpozisyonu (BAT), aort stenozu, pulmoner atrezi, triküspit atrezisi, aort koarktasyonu erkek cinsiyette daha fazla görülürken; atriyal septal defekt (ASD), atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ve patent duktus arteriyozus (PDA) kız cinsiyette daha fazla görülmektedir (6).

1.1.3. Etiyoloji

Doğumsal kalp hastalıklarının yalnız %15'in de altta yatan neden gösterilebilmiştir. Bunlara kromozomal anomaliler, tek gen defektleri, çevresel ve maternal faktörler dahildir. DKH'nın %85'inde ise multifaktoriyel nedenler sözkonusudur (7).

Kromozomal anomaliler: Kromozomal anomaliler kompleks lezyonlarının bir parçası olarak konjenital kalp hastalıklarına sebep olurlar.

- Örneğin Down sendromu (trizomi 21) sıklıkla AVSD, VSD, izole sekundum ASD, PDA ve Fallot tetralojisi ile birlikte görülebilmektedir.
- Patau sendromu (trizomi 13) VSD, ASD, PDA ilişkili olmakla birlikte hastaların %90'ı hayatlarının ilk yılında kaybedilirler (8).
- Di George sendromu (22q11 mikrodelesyonu) büyük damar anomalilerinden sorumludur (9).
- Turner sendromlu çocuklarda (XO) aort koarktasyonu sıktır (10).

Tek gen defektleri: Tek gen hastalıkları bir sendromun parçası olarak ya da tek başına konjenital kalp hastalıklarına neden olabilmektedirler.

- Marfan sendromu aort anevrizması ve diseksiyonu ile ilişkilidir (11).
- Holt-Oram sendromunda ASD, VSD ve iletim defektleri sık görülür (12).
- Alagille sendromunda Pulmoner darlık ve Fallot Tetralojisi görülmektedir.
- Noonan sendromu Pulmoner darlık, ASD ve Hipertrofik Kardiyomyopati'den sorumludur (13).

Çevresel ve Maternal Faktörler: Kalp ve vasküler sistem oluşumu gebeliğin ilk aylarında tamamlandığından bu dönem KV malformasyonlar açısından kritiktir. Annede folik asit eksikliği bulunmasının fetüste KV malformasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (14). Aynı zamanda annenin gebelikte kullandığı bazı ilaçlar KV sistem için teratojeniktir. Örneğin Lityum trikuspit atrezisi ve Ebstein anomalisi ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek doz A-vitamini içeren ilaçların fetüste VSD, FT ve BAT gibi malformasyonlara sebep olabilmektedir (15). Annenin özellikle ilk trimestırda alkol kullanımı fetal alkol sendromuna yol açar ve başta ASD olmak üzere VSD, PD ve BAT gelişimine neden olabilir. Gebelikte sigara kullanımı ve pasif içicilik KV malformasyonlar açısından ciddi risk faktörüdür (16).

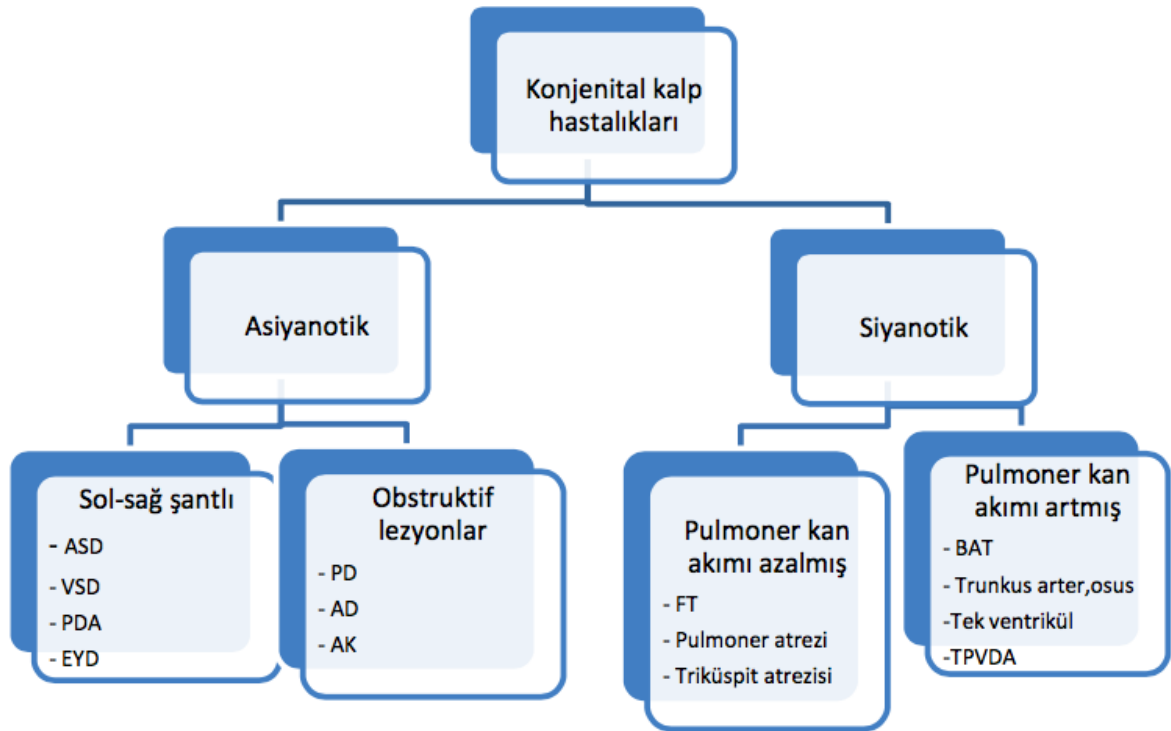
İlk trimestırda annenin geçirdiği enfeksiyon hastalıkları ile kardiyak malformasyonlar arasında ilişki bulunmuştur. Örneğin, ilk trimestırda geçirilen rubella

enfeksiyonu, konjenital rubella sendromu ile ilişkilidir ki, bu da başta PDA olmak üzere çeşitli DKH'na neden olabilir (17).

1.1.4. Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

DHK, siyanozun olup olmamasına bağlı asiyanotik ve siyanotik olarak ikiye ayrılır. (Tablo 1)

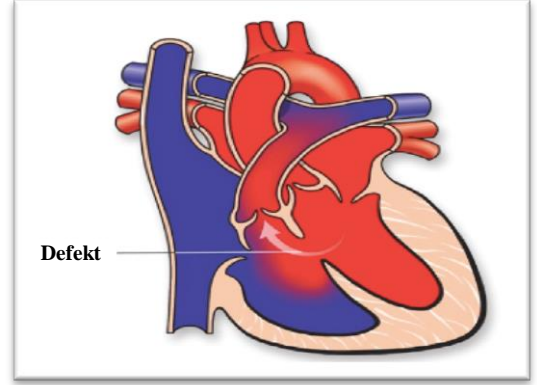
Tablo 1. Doğumsal Kalp hastalıklarının sınıflaması



Siyanotik DKH'de sağ-sol şant mevcuttur ki, bu da sistemik venöz kanın akciğerlerde oksijenlenmeden sistemik arteriyel dolaşıma karışmasına ve sonuç olarak da arteriyel desatürasyona ve siyanozu neden olur (18).

1.1.4.1. Ventriküler Septal Defekt

Ventriküler septal defekt (VSD) çocuklarda en sık saptanan doğumsal kalp anomalisidir. Ancak büyük çoğunluğu hayatın birinci yılında spontan kapanabilir. VSD'ler anatomik pozisyonuna (musküler, perimembranöz) ve boyutuna (küçük, büyük) göre sınıflandırılır.



Resim 1. Ventriküler septal defekt

Perimembranöz VSD: Septumun membranöz kısmında yerleşmiş olup VSD'lerin yaklaşık % 80'ini içermektedir.

Musküler VSD: Kenarları tamamen septumun musküler kesimi içinde kalan defektler olup spontan kapanma ihtimali yüksektir (19).

Perimembranöz ve musküler VSD'ler, yine SaV'de açıldıkları yöne göre inlet, outlet ve trabeküler olarak altgruplara ayrılır. Outlet VSD'lerde aort kapak kuspislerinin VSD içine prolapse olması neden ile yetersizliği sık görülür. İnlet VSD'ler en sık Down sendromu hastalarında görülmektedir.

Küçük VSD: VSD çapı 1 cm'den küçüktür. Soldan sağa şantın fazla olmaması nedeniyle SaV yüklenmesi ve hipertrofisi her hastada görülmez.

Büyük VSD: VSD çapı 1 cm'den büyük olduğundan soldan sağa şant çok fazladır. Pulmoner arter (PA), sol atriyum ve sol ventrikül (SoV) genişlemiş, pulmoner basınç artmıştır. Pulmoner hipertansiyon (PH) ve Eisenmenger Sendromu (ES) gelişmesi sonucu hastalarda ciddi nefes darlığı, ortopne, siyanoz, eritrositoz v.s. görülür (20).

Tanı: Çocuklarda VSD tanısı genellikle rutin fizik incelemede mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm saptanması ile konur, ancak bazı büyük VSD'lerde üfürüm duyulmayabilir.

Elektrokardiyografi (EKG): Küçük defektlerde EKG genelde normaldir. Büyük defektlerde kombine ventriküler hipertrofisi, SaV hipertrofisi ve sağ aks görülebilir.

Göğüs radyografisi: Orta ve büyük defektlerde akciğer vaskülaritesinde artma, sol atriyum ve SoV genişlemesi görülür.

Ekokardiyografi (EKO): Transtorasik ekokardiyografide (TTE) VSD'nin yeri, genişliği, iki ventrikül arasındaki basınç farkı, kalp boşluklarının boyutları, SaV basıncı, Qp/Qs (pulmoner debi/sistemik debi) oranı, VSD ile birlikte diğer patolojilerin tespiti VSD'nin ayırıcı tanısının kesinleştirilmesi için mutlaka gereklidir. Transözefajial EKO (TÖE); VSD'nin yerleşimi, rimleri, aort kapak ile ilişkisi, perkutan kapamaya uygunluğu ile ilgili daha detaylı bilgi verebilir.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): VSD'nin tipi, yerleşimi, boyutu ve şantın yönü ile ilgili detaylı bilgi veren bir tetkiktir.

Sağ Kalp Kateterizasyonu (SaKK): Şantın yönünün değerlendirilmesine, Qp/Qs oranı ve pulmoner vasküler direnç (PVD) ölçülmesine olanak sağlayan bir tetkiktir. PH varlığı ve ciddiyeti ile ilgili fikir vermesi ve tedavi kararı açısından büyük önem taşımaktadır.

Klinik Tablo: Hastaların klinik durumu ön planda defektin çapına ve PVD derecesine bağlıdır. Küçük defektler çoğunlukla asemptomatik seyreder. Konjestif kalp yetersizliği (KKY) büyük VSD-lerin kaçınılmaz komplikasyonudur. KKY geliştikten sonra ölüm riski %11 dolayındadır. Geniş defektli vakaların bir kısmında pulmoner damar direncinin fazla artmış olması sonucunda ES gelişir.

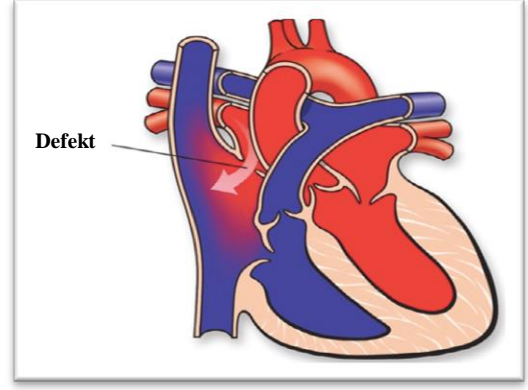
Tedavi: Ağır PH gelişmeyen, PVD değerleri yüksek seyretmeyen, orta ve büyük nonrestriktif VSD'li hastalara cerrahi veya perkutan kapama önerilmektedir. Zamanında cerrahi veya perkutan kapama yapılan VSD'lerin 25 yıllık sağkalımı yaklaşık % 95 civarındadır. PVD > 6 W/ü ile opere olan hastaların ise mortalite oranları daha yüksektir. İrreversibl PH gelişmesi sonucu opere edilemeyen hastalara PH özgül tedavi başlanmasının mortalite üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (21).

1.1.4.2. Atriyal Septal Defekt

Atriyal septal defekt (ASD), sağ ve sol atriyumlar arasındaki septumun tam olarak kapanmaması ile karakterize, sık görülen bir doğumsal kalp defektidir. Yetişkinlerde tüm DKH'larının %13'nü oluşturan ASD'ler 4 grupta incelenmektedir.

Sekundum ASD: Fossa ovaliste yerleşen bu defekt en sık karşılaşılan ASD tipi olup tüm ASD'lerin yaklaşık % 70'ni oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülür.

Primum ASD: ASD'lerin %15-20'sini oluşturan bu defekt Parsiyel Atriyoventriküler Kanal defekti olarak da bilinir. Endokardiyal yastık gelişimindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Down sendromlu hastalarda sık görülür.



Resim 2. Atriyal septal defekt

Sinüs venozus tipi ASD: Fossa ovalisin üst tarafında yerleşen bu defekt tüm ASD'lerin yaklaşık %5-10'unda görülmektedir. Total veya Parsiyel Pulmoner venöz dönüş anomalileri ile birlikteliği sıktır.

Koroner sinüs tipi ASD: Normalde koroner sinüsün olması gerektiği lokasyonda yerleşen nadir bir ASD tipidir (21).

Tanı: ASD'li hastaların oskültasyonunda ikinci kalp sesinin geniş ve sabit çiftleşmesi, pulmoner komponentte artış ve sol üst sternal kenarda midsistolik kreşendo-dekreşendo üfürüm, sol alt sternal kenarda middiyastolik üfürüm duyulur.

EKG: Sağ prekordiyal derivasyonlarda rsR paterni hafif SaV hipertrofisini, qR paterni ise aşırı völüm yüklenmesine bağlı ciddi SaV hipertrofisini göstermektedir. ASD'li hastaların büyük çoğunluğunda sağ aks sapması mevcuttur ancak Primum tip ASD'lerde sol aks görülür. Sinüs venosus tipi ASD'lerde sol taraflı anormal P dalgası görülebilir. ASD'li hastalarda atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter sıktır.

Göğüs radyografisi: Sağ atriyum ve ventrikülde genişleme, ana PA ve dallarının belirginliği karakteristiktir.

EKO: ASD tanısının konulduğu birincil araçtır. EKO ile defektin lokalizasyonu ve boyutunun yanı sıra kalp üzerine olan hemodinamik etkisi değerlendirilmektedir. TTE yetersiz olan hastalarda TÖE defektle ilgili detaylı bilgi vermektedir.

Kardiyak MRG: ASD'nin yerleşimi, boyutu, hemodinamisi ve eşlik eden malfarmasyonlarla ilgili detaylı bilgi verebilmektedir. Özellikle EKO görüntülerinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılmaktadır.

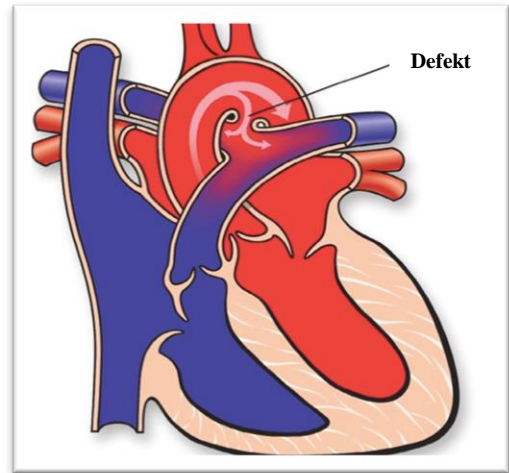
SaKK: Defektin yeri, boyutları, basınç gradienti ve kalp boşluklarının basınçları, kalp debisi ve şant yönünün saptanmasına olanak sağlar.

Klinik Tablo: ASD'ler ilk 2 dekatta genellikle iyi tolere edilse de zamanla yorgunluk, dispne ve egzersiz intoleransı gibi bulgular ortaya çıkabilir. Geç bulgular arasında supraventriküler aritmiler (atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter), PH ve bunun sonucu olarak sağ kalp yetersizliği vardır. Yaşamın erken dönemlerinde yapılan defekt kapatılması ile bu uzun dönem sonuçlar düzeltilebilmektedir.

Tedavi: Qp/Qs oranı 1.5'in üzerinde olan ve ciddi PH gelişmeyen hastalarda defektin kapatılması önerilmektedir. Günümüzde defektler, perkutan ve cerrahi yolla kapatılabilir. Cerrahi yöntem genel olarak ostium primum ve sinus venozus defektler için bir tercihtir. Ayrıca sekundum ASD olmasına rağmen anatomisi perkutan kapatılmaya uygun olmayan defektler de cerrahi yolla kapatılabilir. Örneğin ASD çapı 35 mm'in üzerindeyse, cihaz yerleştirilmesi için uygunsuz septal rimler varsa veya defekt AV kapak, koroner sinus ve vena kavaya yakın yerleşmişse bu defektin anatomik olarak perkutan kapatmaya uygun olmadığını gösterir. İrreversibl PH gelişen hastalarda defektin kapatılması önerilmez. Bu hastalarda PAH özgül tedavisinin mortalite üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (22).

1.1.4.3. Patent Duktus Arteriyozus

Duktus arteriyozus fetüste, sol subklavian arterin distalinde, desendan aorta ile ana PA'nın bifurkasyonuna yakın kısmı arasında yerleşmiş olup doğumdan sonra ligamentum arteriyozus oluşturacak şekilde kapanan bir yapıdır. Duktus arteriyozus kapanmazsa PDA oluşur (28). PDA, DKH olan yetişkinlerde %2 oranında görülmektedir (19).



Resim 3. Patent duktus arteriyozus

Klinik Tablo: Semptomların ciddiyeti sol-sağ şant derecesine bağlı olup, PDA boyutuna, kardiyak debi, sistemik ve pulmoner dirence göre değişir. PDA büyüklüğü pulmoner – sistemik akım oranı (Qp/Qs) ile belirlenen sol-sağ şantın derecesine göre kategorize edilir. Qp/Qs<1.5 olanlar küçük PDA, 1.5-2.2 arası olanlar orta PDA, >2.2 olanlar ise büyük PDA olarak sınıflandırılır.

Küçük PDA'lar asemptomatik olup, insidental tanı alır. Geniş PDA'larda ise egzersiz intoleransı, efor dispnesi, periferik ödem ve çarpıntı görülür.

PDA'nın en yaygın komplikasyonları; KKY, PH ve infektif endokarditdir. KKY kalbin sol tarafında aşırı volüm yükü nedeniyle oluşur. Vejetasyonlar genellikle PDA'nın pulmoner tarafında gelişir ve septik akciğer embolisi oluşturabilir. PH geniş PDA'dan geçen artmış pulmoner akım sonucu gelişir. Sağ taraflı basınç artışı Eisenmenger fizyolojisi ile sonuçlanır ki, bu oluştuğu zaman izole siyanoz, çomak parmak, eritrositoz vs. oluşur.

Tanı: PDA'da 'sıçrayıcı periferik nabız' olabilir. Sol birinci veya ikinci interkostal aralıkla kaba ve sürekli bir üfürüm duyulur. Geniş PDA'larda tipik olarak makine benzeri, yüksek sesli üfürüm vardır. Pulmoner basınçlar arttıkça üfürümün sistolik komponenti kısalmış ve sonuç olarak sağdan sola şant oluşması ile sadece diyastolik üfürüm duyulabilir. Sağdan sola şantı olan hastalarda alt ekstremiteler ve sol elin diferensiyel siyanozu PDA için patognomik bulgudur.

EKG: Küçük PDA'larda EKG genellikle normaldir. Geniş PDA'larda sol atriyal genişleme ve SoV hipertrofisi gelişebilir. PH geliştikten sonra sağ atriyal genişleme ve SaV hipertrofisi de eşlik eder.

Göğüs radyografisi: PDA çok nadiren arkus aorta ve pulmoner gövde arasında ayrı bir konveksite olarak görülebilir. Genelde geniş bir PDA'da sol atriyal ve SoV genişleme ve artmış pulmoner vaskularite görülür. PH eşlik etmesi halinde PA'lar sıklıkla genişlemiştir.

EKO: PDA tanısı için sensitivitesi %42, spesifisitesi %100'dür. PDA en iyi suprasternal pencereden değerlendirilir. Doppler ile desendan aortada sol subklavian arterin distali ve PA arasındaki akım gösterilebilir. TTE, PDA tanısı için yetersizse TÖE gerekebilir. TÖE'nin sensitivitesi %97, spesifisitesi %100'dür.

Kardiyak MRG: EKO ile değerlendirilemeyen ve eşlik eden kardiyak anomalileri olan hastalarda anatominin tanımlanması için kullanılır.

SaKK: Nadiren invaziv olmayan yöntemlerle teşhis edilemeyen PDA'larda tanısalla amaçla kullanılır. Kardiyak kateterizasyonla aynı zamanda PVD, ortalama PA basıncı (oPAB) ölçümü yapılabilmekte ve PAH eşlik edip etmediği değerlendirilmektedir.

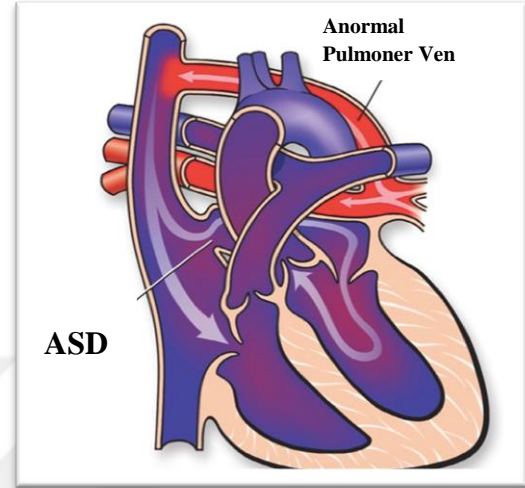
Tedavi: Soldan sağa şant varlığında PDA'nın cerrahi veya perkutan yöntemle kapatılması önerilmektedir. İreversibl PH ve sağdan sola şant olan hastalarda ise PDA'nın

kapatılması kontraendikedir. PDA'nın başarıyla kapatılması genellikle iyi prognozla sonuçlanır. Kalıcı PH gelişen ve PDA kapatılması önerilmeyen hastalarda hastalığın doğal gidişi pulmoner vazoaktif ilaçlarla tedavi ile önemli ölçüde değiştirilebilir (22).

1.1.4.4. Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi

Pulmoner venlerin sol yerine SaA'ya boşaldığı bu anomali de ciddi hipoksiye neden olur. Pulmoner venlerin kalbe bağlandıkları yere göre dört tipi vardır.

- Suprakardiyak tip (%50): Vena kava superiora açılır.
- Kardiyak tip (%25): Koroner sinüse veya doğrudan SaA'ya açılır.
- İnfrakardiyak tip (%20): Ana pulmoner ven kalbin arkasından aşağı doğru iner, diyafragmayı da geçerek portal sisteme açılır. Buradan da vena kava inferiora açılır.
- Miks tip (%5) İki tip aynı anda görülebilir.



Resim 4. Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

Hemen hemen hepsinde atrial sağ-sol şant vardır. Vakaların yaklaşık 1/3'ünde PDA, ASD, VSD, aortik ark anomalileri bulunabilir.

Klinik Tablo: Klinik durum drene olan anormal venöz yapının obstrüksiyonlu olup olmamasına bağlıdır. Obstrüksiyon yoksa sağ atrial ve ventriküler hacim yüklenmesi ve interatrial sağ-sol şant olur. Klinik bulgular çok ağır olmayıp 5-6 aydan sonra ortaya çıkar. siyanoz, takipne, KKY ve PH bulguları vardır. Obstrüksiyonlu tiplerde ise (özellikle infrakardiyak tipte) ilk hafta içinde ağır solunum yetmezliği, hipoksemi, PH gelişir ve cerrahi tedavi uygulanmazsa hastalar ilk haftalarda kaybedilir.

Tanı: Non-obstruktif tipte sol sternal kenarda midsistolik üfürüm, sol alt sternal kenarda midsistolik rülman ve belirgin 3. ve 4. kalp sesleri duyulur. Akciğerlerde ral yaygındır. Obstruktif formda üfürümler duyulmaz.

EKG: Sağ aks deviasyonu, sağ atrial ve ventriküler hipertrofi bulguları görülür.

Göğüs radyografisi: Kalp silueti kardan adam veya “8” işaretini andırır.

EKO: Özellikle kardiyak tip TPVDA tanısında önemli rol oynamaktadır. Non-obstruktif TPVDA’da kalbin sağ tarafı genişlemiştir.

Kardiyak MRG: Kompleks anatomik yapının ve hemodinamik özelliklerinin değerlendirilmesine izin veren çok önemli bir tetkiktir. Özellikle Suprakardiyak, İnfrakardiyak ve Mikst Tip TPVDA tanısında kullanılmaktadır.

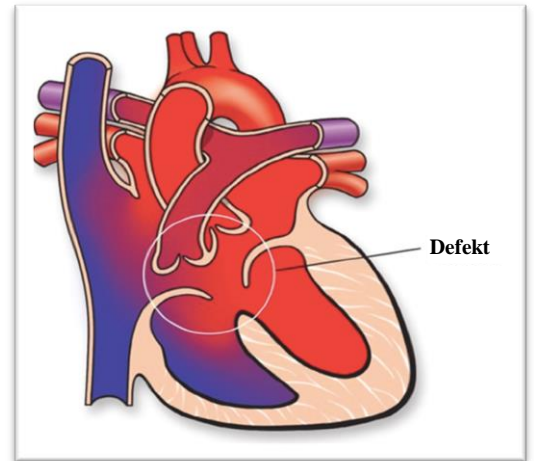
SaKK: Non-İnvaziv yöntemlerin gelişimi ile beraber tanısal amaçla kullanımı azalsa da EKO ve Kardiyak MRG’nin Pulmoner venöz bağlantıyı tasvirlemede yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir. Aynı zamanda Pulmoner hipertansiyon tanısının konulması ve PVD ölçümü yapılması için gereklidir.

Tedavi: Obstruktif TPVDA hastalarına, hayatın ilk haftalarında cerrahi müdahale yapılmazsa kaybedilirler. Non-obstruktif TPVDA olan hastalar ise geniş bir ASD eşlik etmesi halinde erişkin yaşlara ulaşabilirler. Bu hastalarda siyanoz hafiftir, efor intoleransı vardır. Tedavi edilmediği takdirde bu hastalarda da zamanla PVD artışı takiben kalıcı PH gelişir. PH gelişen hastalarda PAH özgül tedavi önerilmektedir (21).

1.1.4.5. Atriyoventriküler Septal Defektler

AVSD atriyoventriküler kapakları, ventriküler septumun inlet kısmını ve atriyal septumun primum kısmını tutan doğumsal kalp anomalisidir ve endokardiyal yastık defekti olarak da bilinir (23). Defektler komplet ve parsiyel olarak sınıflandırılır. Komplet AVSD primum ASD ve inlet VSD içerir ve AV kapak tek orifisli olur. AV kapak anormallikleri ile birlikte inlet ventriküler septum eksikliği sol ventrikülografide kaz boynu olarak gözlenen uzamış LVOT ile karakterizedir.

Parsiyel formda primum ASD’ye inlet VSD eşlik etmez ve AV kapak çift orifisli olur (21).



Resim 5. Atriyoventriküler septal düzelt

Klinik tablo: Parsiyel AVSD'li hastalar uzun yıllar asemptomatik kalabilirken, komplet AVSD'li hastalarda doğumu izleyen ilk birkaç ay içinde ağır kalp yetersizliği gelişebilir (23). Bu hastaların en az yarısı Down sendromludur. Komplet AVSD'li hastaların ameliyat olmadan erişkin yaşa ulaşmaları çok nadirdir. Çocuklukta onarılmayan AVSD'ler sıklıkla ciddi PH geliştirir ve şantın tersine dönüşü ile Eisenmenger sendromu gelişir (21).

Tanı: Parsiyel AVSD fizik muayene bulguları ASD ile komplet AVSD fizik muayene bulguları ise geniş VSD ile benzerdir.

EKG: Prekordiyal derivasyonlarda sağ dal bloğu ve superiyor aks görülür.

Göğüs radyografisi: Belirgin kardiyak genişleme ve pulmoner vasküler yapılar da ciddi artış izlenir.

EKO: İki boyutlu EKO ile septal defektler ayırt edilebilir, dopler ekokardiyografi ise atriyal ve ventriküler düzeyde sağ-sol şantların ve ilişkili AV kapak rejurjitasyonlarının tespitinde kullanılır. Transtorasik EKO'nun tanı için yetersiz olduğu durumlarda TÖE ile daha detaylı anatomik değerlendirime yapılabilir.

Kardiyak MRG: EKO ile tanısı netleştirilemeyen olgularda, daha kompleks anatomik yapının ve eşlik eden anomalilerin değerlendirilmesi için kullanılır.

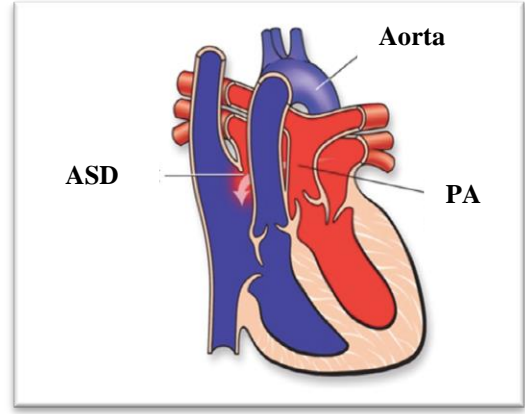
SaKK: Günümüzde tanısal amaçtan ziyade tedavi yöntemine karar vermede ön aşama olarak kullanılır. Kardiyak kateterizasyonla defektlerin boyutu, lokalizasyonu, şantın derecesi, PVD, oPAB vs. gibi hemodinamik göstericiler değerlendirilebilir.

Tedavi: Parsiyel AVSD'lerin hayatlarının ilk iki yılında, komplekt defektlerin ise ilk 6 ayda cerrahi yöntemle kapatılması önerilmektedir. Erken dönemde cerrahi tedavi uygulanmayan hastalarda kalıcı ciddi PH ve sonuç olarak da Eisenmenger sendromu gelişir. Bu hastalarda spesifik PAH tedavisinin olumlu etkileri gösterilmiştir (21).

1.1.4.6. Büyük Arterlerin Komplet Transpozisyonu

Büyük arterlerin komplet transpozisyonunun tanımlayıcı özelliği ventriküloarteryel diskordanstır. Büyük arterler bir birlerine paralel uzanır. Bu lezyon ayrıca D-BAT diye adlandırılır ki, 'D'nin anlamı bulboventriküler kavisin dekstrapoze yerleşmiş olmasıdır. Aorta sağ, PA ise SoV'den çıkar ve böylece iki paralel dolaşım oluşur. Deoksijenize kan SaA'dan SaV'ye, buradan da aorta aracılığı ile sistemik dolaşıma, oksijenize kan ise sol atriumdan SoV'ye oradan da PA'lere akar. VSD veya PDA olmadıkça bu hastalık hayatla bağdaşmaz.

Klinik tablo: Cerrahi olarak opere edilen D-TGA'lı hastaların klinik tabloları yapılan cerrahinin tipine göre değişir. *Atrial değişim* yapılan hastalarda sistemik SaV vardır ve zamanla sistemik SaV'de sistolik disfonksiyon gelişir. Bu hastalarda en sık ölüm nedeni konjestif kalp yetmezliğidir. *Arteriyel değişim* yapılan hastalar genelde asemptomatikdirler. Nadir olarak göğüs ağrısı ile gelebilirler ki bu durumda iskemi ekarte edilmelidir. *Rastelli ameliyatı* yapılan hastalar çarpıntı ve senkop şikayetleri ile gelirler, bu hastalarda atrial ve ventriküler aritmiler sık görülür. Opere edilmemiş ve geniş bir VSD veya PDA eşlik eden hastalar hayatta kaldıkları takdirde erken dönemde PH ve ES gelişir.



Resim 6. Büyük arter transpozisyonu

Tanı: Atrial değişim yapılan hastaların fizik muayenesinde atriyoventriküler regürjitasyona bağlı üfürüm duyulur. Aynı zamanda kalp yetmezliği bulguları görülür. Arteriyel değişim yapılan hastalarda SaV çıkış yolunda oluşan türbülansa bağlı trıl palpe edilir. Rastelli ameliyatı yapılan hastalarda kanal obstrüksiyonunu değerlendirmek için pulmoner ejeksiyon üfürümüne dikkat edilmelidir.

EKG: Atrial değişim yapılan hastalarda sinüs nod disfonksiyonuna bağlı atrial ve kavşak ritimleri izlenebilir. Sağ aks deviasyonu ve SaV hipertrofi bulguları görülür. Arteriyel değişim yapılanlarda SaV hipertrofisi görülmesi anormaldir ve genelde pulmoner çıkış yolu obstrüksiyonunun göstergesidir. Rastelli operasyonu yapılan hastalarda sağ dal bloğu ve tam kalp bloğu görülebilir.

Göğüs radyografisi: Büyük arterlerin paralel yerleşiminde bağlı küçük dar mediastinum izlenir.

EKO: Atrial değişim yapılmış hastalarda SaV fonksiyonunun ve trikuspid regurgitasyonunun derecesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Renkli Doppler, baffle kaçakları ve obstrüksiyonların tespitinde yardımcıdır. Arteriyel değişim yapılmış hastalarda ekokardiyografi; SoV fonksiyonunun, supralvuler ve PA stenozunun değerlendirilmesinde önemlidir. 2D Doppler Rastelli operasyonu yapılan hastalarda gelişebilecek kanal stenozunun varlığını araştırmak ve SaV sistolik basınçlarının hesaplanmasında kullanılır. Daha detaylı inceleme TÖE gerektirebilir.

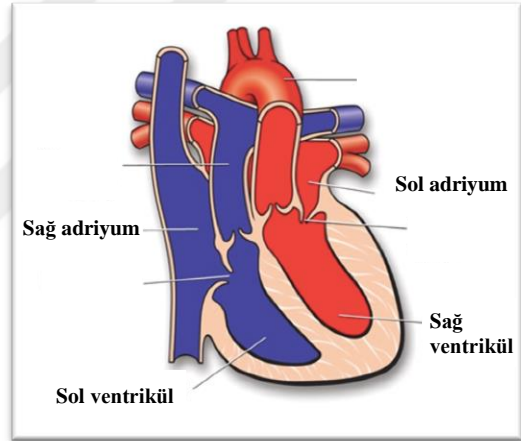
Kardiyak MRG: Operasyon yapılmış hastalarda morfolojinin ve hemodinamik verilerin değerlendirilmesinde çok önemli bir tetkiktir.

SaKK: Yetişkin hastaların rutin değerlendirilmesinde kullanılsa da PH, PA stenozu, kanal obstrüksiyonu, rezidüel VSD, Baffle obstrüksiyonu ve kaçaklarının değerlendirilmesinde kullanılır.

Tedavi: Yetişkin yaşlara ulaşmış hastaların çoğu çocuklukta cerrahi tedavi uygulanmış hastalar olsa da tam kür mümkün değildir. Bu hastalarda ACE inhibitörleri ardyükün azaltılması için, beta blokörler ise aritmilerin tedavisinde önerilir. PH gelişen hastalarda PAH özgül tedavisinin faydaları gösterilmiştir (18).

1.1.4.7. Konjenital Düzeltilmiş Büyük Arterlerin Transpozisyonu

Konjenital düzeltilmiş BAT'da ventriküler inversiyon vardır. Bu anomalinin tanımlayıcı özelliği atrioventriküler ve ventrikuloarteriyel diskordanstır. Kan SaA'dan ve mitral kapaktan geçerek PA ile ilişkili morfolojik SoV'e akar. Pulmoner venöz dönüş sol atriyum olur ve trikuspit kapaktan geçerek aorta ile ilişkili morfolojik SaV'e açılır. Büyük arterler birbirine paralel seyrederek AV kapaklar, koroner arterler ve iletim sistemi kendine ait ventrikülü takip eder. AV nodun anormal yerleşimi nedeniyle Konjenital Düzeltilmiş BAT (KD-BAT) olan hastalarda %30 kalp bloğu vardır.



Resim 7. Konjenital düzeltilmiş Büyük arter transpozisyonu

Klinik Tablo: Fizyolojik kan akımı korunduğu için hayatın ilk yıllarında hastalar asemptomatik seyreder. Ancak zamanla AV(trikuspit) kapak yetmezliği ve sistemik, morfolik SaV yetmezliği gelişir ve bu hastalarda KKY bulguları ortaya çıkar. Aynı zamanda hastalarda tam kalp bloğu ve başka iletim anormalliklerinden kaynaklanan senkop ve presenkop olabilir.

Tanı: Fizik muayenede aortanın anteriora ve sola yerleşimi nedeniyle A2 daha sesli duyulur. Sistemik ventriküler yetmezlik durumunda trikuspit yetmezliği üfürümü duyulabilir.

EKG: Sol aks görülür. Ters septal aktivasyondan dolayı prekordiyal derivasyonlarda olağan Q dalgalarının kaybı ve D2-AVF-de derin Q dalgaları görülür. Zamanla çeşitli AV nod iletim anormallikleri oluşur ve tam kalp bloğuna ilerler.

Göğüs radyografisi: Aortanın önde ve solda yerleşimi nedeniyle sol kalp sınırı düzdür. Hastaların %20’de dekstrokalardi görülür.

EKO: Çoğu vakada tanı için yeterlidir. Morfolojik SaV üçgen şekli, trabekulasyonların varlığı, AV kapağın aşağıda yerleşmesi ve AV kapağın interventriküler septuma (İVS) bağlantılarının yokluğuna dayanarak tanımlanır. Morfolojik SoV kurşun şeklindedir ve düzgün duvar yapısında sahiptir. AV kapak daha yukarıda yerleşir ve İVS’a bağlantıları vardır. Sol tarafta yerleşen AV kapak (trikuspid kapak) sağ taraftaki AV kapağın (mitral kapak) rölatif olarak aşağısında yerleşir ve Ebstein anomalisi özellikleri taşır. Suprasternal pencereden büyük damarların paralel yerleşimi değerlendirilebilir. TTE anatomik yapının değerlendirilmesinde yetersiz olduğunda TÖE yapılabilir.

Kardiyak MRG: EKO ile değerlendirilemeyen hastalarda kompleks morfolojinin tanımlanmasında önemli bir tetkiktir.

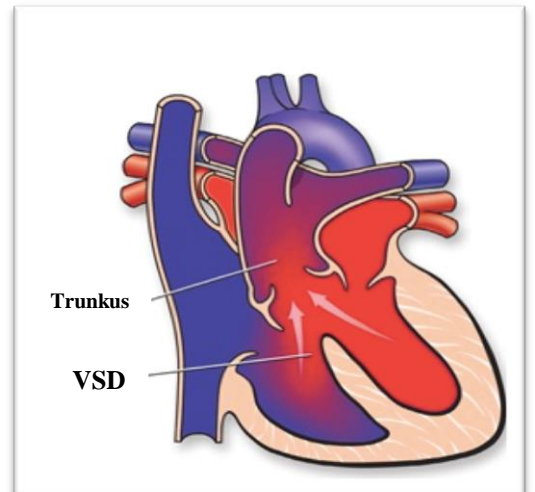
SaKK: KD-BAT tanısı için gereksiz olsa da ilişkili lezyonların hemodinamik önemi açısından preoperatif planlama için yararlı olabilir.

Tedavi: KKY gelişmesi durumunda diüretik ve ardyükü azaltıcı ilaçlar kullanılabilir. Hastalara periyodik Holter monitörizasyonu yapılması ve blok gelişen hastalara pacemaker implantasyonu önerilir (18).

1.1.4.8. Trunkus Arteriyozus

Kalpten geniş tek bir atar damar (trunkus) çıkar, PA’ler ise değişik örneklerle bu geniş damardan ayrılırlar. Trunkal kapak septumun üzerine ata biner tarzda oturmuştur ve her iki ventrikülle ilişkilidir. VSD subarteriyel olup, musküler veya perimembranöz olabilir.

Pulmoner arterlerin trunkustan ayrılma biçimine göre 4 tipi tanımlanmıştır.



Resim 8. Trunkus arteriyozus

- Tip I - kısa bir ana PA, trunkusun sol yanından çıkar ve sağ-sol PA'lara ayrılır.
- Tip II - her iki PA trunkusun arka duvarından ve birbirlerine yakın olarak çıkarlar.
- Tip III - sağ ve sol PA'lar trunkusun yanlarından ayrılır.
- Tip IV - intraperikardial boşlukta hiç PA yoktur ve aortopulmoner kollateral arterlerle pulmoner kanlanma sağlanır.

Klinik Tablo: Kalpten pompalanan kanın büyük bir kısmı basıncı daha düşük olan akciğerlere gider. KKY, çabuk yorulma, dispne, sık akciğer enfeksiyonu, büyüme gelişme geriliği ile birlikte hızla PH ve ES gelişir. Polisitemi ve çomak parmak eşlik eder (24).

Tanı: Fizik muayenede S2 sert ve tek, sistolik ejeksiyon üfürümü ve ejeksiyon kliği duyulur. Hastalarda belirli derecede siyanoz vardır. Zamanla KKY ve ES bulguları görülmeye başlar.

EKG: SaV hipertrofisi ya da kombine hipertrofi görülür.

Göğüs radyografisi: kardiyomegali, artmış pulmoner vaskülarizasyon, sağ arkus aorta görülür.

EKO: Trunkus arteriozus tanısında en önemli noninvazif tetkiktir. 2 boyutlu görüntüleme ile kalpten çıkan tek ve büyük trunkal damar ve varsa VSD görüntülenebilir.

Kardiyak MRG: EKO'nun yetersiz kaldığı durumlarda tanı amaçlı kullanılır. Aynı zamanda PA'leri detaylı değerlendirmeye izin verdiğinden Trunkus Arteriozus sınıflaması yapılabilir.

SaKK: İnvaziv olmayan yöntemlerin avantajlarından dolayı kateterizasyonun tanısal amaçlı kullanımı kısıtlıdır. Kardiyak kateterizasyon PVD'in belirlenmesinde noninvazif yöntemlere göre halen en güvenilir tetkiktir. Ayrıca koroner arter anomalilerini ve tanımlanması güç olan diğer ekstrakardiyak anomalileri belirlemede faydalıdır (25).

Tedavi: Trunkus arteriozusun cerrahi tedavisi doğumdan sonraki ilk aylarda yapılmalıdır. Cerrahi tedavide VSD kapatılır, SaV çıkış yolu açılır ve pulmoner sisteme ait damarlar aortadan ayrılarak SaV'ye bağlanır. Altıncı aydan sonra çoğu çocukta irreversibl PH gelişir. Günümüzde bu hastalara PAH özgül tedavisi önerilmektedir (26).

1.1.4.9. Tek Ventrikül Fizyolojisi

Tek ventrikül anomalisi terimi spesifik bir terim değildir. Birbirinden oldukça önemli farklılıklar gösteren fakat ortak olarak yalnızca bir ventrikülün yeterli fonksiyonel boyutta olduğu bir grup kalp hastalığını tanımlamak için kullanılır.

Tek ventrikül defektleri olarak tanımlanan bazı anomaliler şunlardır:

- Triküspit atrezisi
- Pulmoner atrezi
- Geniş inlet VSD
- Hipoplastik sol kalp sendromu
- Çift girişli (double inlet) SoV
- Çift çıkışlı (double outlet) SaV (26)

Bu olguların büyük çoğunluğunda morfolojik olarak ventriküller tek olmayıp biri rudimanter iki ayrı ventrikül mevcuttur ancak kalbin pompa fonksiyonu tek bir ventrikül tarafından üstlenilmiştir (27).

Klinik Tablo: Triküspit veya Pulmoner atrezi varlığında ve Çift Girişli SoV sendromunda SaV hipoplaziktir ve bu hastalarda belirgin semptom siyanozdur. Hipoplastik sol kalp sendromunda mitral kapak stenotik veya atretik olduğundan SoV ve aorta hipoplastiktir. Bu hastalarda SaV baskın ventriküldür ve prezentasyon genellikle kalp yetersizliği şeklindedir.

Tanı: Fizik muayene bulguları mevcut lezyonların kombinasyonuna bağlı olsa da sistolik ejeksiyon üfürümleri ve tek bir ikinci kalp sesi kısmen daha yaygındır.

EKG: Baskın olan ventrikülün hipertrofi bulguları görülebilir

Göğüs radyografisi: Hastaların büyük çoğunluğu bir dereceye kadar kardiyak büyümeye sahiptirler ancak pulmoner atrezi olan hastalarda normal kalp boyutları ve azalmış PA kan akımları mevcuttur.

EKO: İki boyutlu ve renkli Doppler görüntüleme bu malformasyonların morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini tanımlamada yardımcıdır.

Kardiyak MRG: Kompleks hastalarda veya farklı nedenlerden malformasyonun morfolojisi ve fonksiyonel özellikleri EKO ile belirlenemeyen hastalarda Kardiyak MRG çok önemli bir tetkiktir.

SaKK: Tanıda yeri kısmen azalsa da tedavi yöntemine karar verilmesinde ve hastaların preoperatif değerlendirilmesinde çok önemli bir tetkiktir (21).

Tedavi: Tek ventrikül fizyolojisi ile doğan çocuklara ilk dönemde eşlik eden defektlerin karakterine göre çeşitli palyatif işlemler yapılır. Örneğin Aorto-Pulmoner şant (Blalock – Taussig), Pulmoner banding, Kavopulmoner anastomoz (Glen şantı). Bu işlemlerin hepsi ileride Fontan operasyonu için ön hazırlık görevi de görür. Çünkü pulmoner kan akımı artışına veya pulmoner venöz hipertansiyona sekonder PVD yüksekliği ileride Fontan operasyonunu olanaksız kılar (27).

Tek ventrikül fizyolojisine sahip hastalar yetişkin yaşlara iki şekilde ulaşmaktadır. Herhangi bir girişim yapılmayan, ya da sadece palyatif işlemler uygulanan hastalar ve Fontan operasyonu uygulanan hastalar. Birinci grupta olan hastalar siyanotik olup genelde PH eşlik etmektedir. Bu hastalarda PAH özgül tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkisi kanıtlanmıştır. Fontan ameliyatı yapılan olgularda siyanoz olmaz ancak ritim düzensizliği ve kalp yetersizliği gibi geç komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Her iki gruptan olan hastaların tüm yaşamları boyunca DKH uzmanının gözetiminde olması gerekmektedir (21).

1.2. Pulmoner Hipertansiyon

1.2.1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH), progresif pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı ile giden, günlük hayatta kendisini nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı gibi belirtilerle ortaya çıkaran ve ileri safhalarda sağ kalp yetersizliğine ilerleyerek erken ölüme yol açan kompleks ve ilerleyici bir hastalık olup ilk kez 1891 yılında Dr. Ernst von Romberg tarafından tanımlanmıştır.

PH, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama PA basıncının (oPAB) dinlenme halinde 25 mmHg veya daha yüksek bulunması olarak tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur.

Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen PA basıncı (PAB), PA uç basıncı (PAUB), kalp debisi, diyastolik basınç farkı ve pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları yapılmıştır (Tablo 1) (28).

Tablo 1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanıları

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
İzole postkapiller PH	TBG < 7 mmHg ve/veya PVR ≤ 3 WU	
Kombine post ve prekapiller PH	TBG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR > 3 WU	

KD: Kalp debisi; DBG: Diyastolik basınç gradyanı (diyastolik PAB – ortalama PAUB); PABo: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVD: Pulmoner vasküler direnç; WU: Wood ünitesi.

2015 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1

1.2.2. Klinik Sınıflandırma

PH birçok hastalığın seyrinde gözlenmektedir. PH klinik sınıflandırmasının amacı, birden fazla klinik durumu, benzer klinik tablolarına, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre 5 grupta kategorize etmektir. Bu sınıflama PH'da hem etyolojik gruplamayı sağlarken hem de tedaviyi yönlendirme de hekimlere yol göstericidir (29) (Tablo 2).

1.2.3. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PH nedenleri olmaksızın, ≤ 15 mmHg PAUB ve > 3 wood ünitesi (WU) PVD ile tanımlanan prekapiller PH varlığı ile hemodinamik olarak ayırt edilen bir grup PH hastasını ifade etmektedir (30).

Epidemiyoloji: Çeşitli kayıt çalışmaları değerlendirildiğinde, erişkin nüfusta PAH ve İdiyopatik PAH (İPAH) prevalansı sırasıyla, her bir milyonluk nüfusta 15 ve 5.9 olgudur. Kayıtlarda PAH hastalarının yarısında idiyopatik, kalıtsal ya da ilaca bağlı PAH vardır. Diğer hastalıklarla ilişkili PAH (APAH) alt grubunda ise başlıca neden bağ doku hastalıkları (esas olarak sistemik skleroz) ve DKH'dir (31).

Patofizyoloji: Etiyolojisinden bağımsız olarak PAH, distal (< 500 μ m çapındaki) PA'lerde medial hipertrofi, intimada proliferatif ve fibrotik değişiklikler, perivasküler enflamatuvar infiltrasyon ve trombotik lezyonların oluşumu ile karakterize bir pulmoner vaskulopatidir (32).

PAH'da proliferatif süreci ve hasarı başlatan mekanizmalar henüz kesin olarak bilinmese de etyopatolojide birden fazla faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Vazokonstriktör ve mitojen özelliği olan Endotelin düzeyinin artması (34), vazodilatatör ve anti-proliferatif özelliği olan Nitrik oksid (NO) düzeyinin azalması (35), vazodilatatör, anti-proliferatif ve trombosit fonksiyon inhibe edici özelliği olan prostasiklin düzeyinin azalması (36) en çok kabul gören mekanizmalar arasındadır. Bu yollar hedef alınarak PAH spesifik tedavi geliştirilmiştir.

Genetik: Heterozigot BMPR2 mutasyonları, ailesel PAH'nin yaklaşık %75'nin ve sporadik olan PAH olgularının %25'e varan nedenidir. EIF2AK4 bi-alelik mutasyonların ise ailesel PVOH/PKH'nin hepsinde ve sporadik PVOH/PKH'nin %25'inde olduğu gösterilmiştir.



Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması

1	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)
	İdiyopatik PAH
	Kalıtsal PAH: <ul style="list-style-type: none">• BMPR 2 mutasyonu• Diğer mutasyonlar
	İlaçlara ve toksinlere bağlı PAH
	Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH): <ul style="list-style-type: none">• Bağ doku hastalıkları• HIV enfeksiyonu• Portal hipertansiyon• Doğumsal kalp hastalığı• Şistozomiyazis
	Kalsiyum kanal blokörlerine uzun süre yanıt veren PAH
	Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz
	Yenidoğanların persiste eden pulmoner hipertansiyonu (YPPH)
2	Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
	Sistolik işlev bozukluğu (Düşük SoV ejeksiyon fraksiyonu)
	Diastolik işlev bozukluğu (Korunmuş SoV ejeksiyon fraksiyonu)
	Valvüler kalp hastalığı
	Konjenital veya edinilmiş Sol kalp inflow ve outflow obstrüksiyonları, konjenital kardiyomiyopatiler
	Konjenital veya edinilmiş Pulmoner ven stenozu
3	Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
	Obstrüktif akciğer hastalıkları
	Restriktif akciğer hastalıkları
	Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
	Akciğer hastalığı olmadan hipoksi
	Gelişimsel anormallikler
4	Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH
	Kronik Tromboembolik PH
	Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları: <ul style="list-style-type: none">• Angiosarkom / Sarkom• Diğer intravasküler tümörler• Arteritler• Konjenital Pulmoner arter stenozu• Parazitler (Hidatidozis)
5	Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
	Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar
	Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, nörofibromatoz, lenfanjiyoleiomiyomatoz, vaskülit
	Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
	Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği
	Kompleks konjenital kalp hastalıkları

Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension G.Simonneau, D.Montani, D. S. Celermajer, C. P. Denton, M. A. Gatzoulis , M. Krowka , P.G. Williams and R. Souza

1.2.4. Doğumsal Kalp Hastalıkları İle İlişkili PAH

Çok heterojen bir hasta popülasyonunun temsil eden DKH ile ilişkili PAH, klinik PH sınıflamasında 1. grupta yer almaktadır (38). İntra ya da ekstrakardiyak şant varlığında herhangi bir DKH, PA'lerde basınç artışına, pulmoner dolaşımın aşırı yüklenmesine ve sonuç olarak da PAH gelişmesine yol açabilir. PAH, DKH'nın herhangi bir aşamasında gelişebilir ve gelişmesi kötü egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi ile beraber yüksek morbidite ve mortalite ile de karakterizedir. Histolojik açıdan benzerliklere rağmen, DKH ile ilişkili PAH (DKH-PAH) diğer PAH etiyojilerinden kardiyak anatomi, patofizyoloji ve klinik sonuç açısından farklı olup heterojen bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir (37).

1.2.4.1. Epidemiyoloji ve Genetik

Son yıllarda pediatrik KV cerrahide olan büyük gelişmeler, erişkin DKH-PAH hastalarında sağkalımı arttırmıştır. Özellikle Kompleks DKH olan hastaların sağkalımında artış olmuştur. DKH hastalarının ise yaklaşık olarak %5 ila %10'u PAH geliştirmektedir.

Morfogenetik protein reseptör tip 2 (BMP2) mutasyonu DKH-PAH hastalarında görülse de Hereditör veya İdiyopatik PAH hastalarına göre önemli ölçüde daha azdır (sırasıyla %6 ve %26 ve %26). Ancak DKH-PAH hastalığının doğal evrimi üzerindeki genetik etkiyi anlamak için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir (37).

1.2.4.2. DKH-PAH Sınıflaması

Erişkin hastalarda PAH-DKH'nin klinik prezentasyonu altta yatan kardiyak defekt, şantın derecesi ve yönü ile ilişkilidir. DKH ile ilişkili PAH bulunan her hastayı daha iyi karakterize etmek için Anatomik-Fizyopatolojik sınıflama (Tablo 3) ve Klinik sınıflama (Tablo 4) kullanılmaktadır. Anatomik – Fizyopatolojik sınıflamanın günümüzde kullanılan versiyonu 2008 yılında Van Albada ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (38).

PAH ile bağlantılı DKH'nın Klinik sınıflaması ise Simennau ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve 2013 yılında Fransanın Nice şehrinde yapılan 5. Dünya Sempozyumunda bildirilmiştir.

Sistemik – Pulmoner şantlarla bağlantılı PAH: Sistemik pulmoner şant lezyonları olan hastalarda yaşamın ilk yıllarından itibaren pulmoner yatakta kronik volüm yüklenmesi olur ki, bu zamanla pulmoner vasküler yapılar da geri dönüşümü olmayan değişikliklerin oluşmasına ve PAH gelişmesine neden olur. Eğer tamir edilmezse sistemik-pulmoner şant

olan hastalarda hastalığın herhangi bir döneminde PAH gelişmesi kaçınılmazdır. Bu hastalarda hafif veya orta şiddette PVD artışı vardır. Dispne, yorgunluk azalmış egzersiz intoleransı ve eforla oluşan siyanoz DKH hastalarında PAH geliştiğini gösteren bulgulardır (40).

Tablo 3. DKH-PAH anatomik-fizyolojik sınıflaması

1	TİP
	Basit Pre-Trikuspit şantlar <ul style="list-style-type: none"> • Atriyal septal defekt (ASD) • Tıkanıklık olmaksızın anormal total ya da parsiyal venöz dönü anomalisi
	Basit Post-Trikuspit şantlar <ul style="list-style-type: none"> • Ventriküler septal defekt (VSD) • Patent duktus arteriyozus (PDA)
	Kombine şantlar
	Kompleks Doğumsal Kalp hastalığı <ul style="list-style-type: none"> • Tam atriyoventriküler septal defekt • Trunkus arteriyozus • Pulmoner kan akışında tıkanıklık olmaksızın tekventrikül fiziyojisi • Büyük arterlerin transpozisyonu (BAT) ile birlikte VSD ve/veya PDA • Diğer
2	BOYUTLAR
	Hemodinamik boyut (Qp/Qs oranını belirtin) <ul style="list-style-type: none"> • Restriktif • Non-Retsriktif
	Anatomik boyut <ul style="list-style-type: none"> • Küçük ya da orta büyüklükte (ASD < 2cm , VSD < 1 cm) • Geniş (ASD > 2cm ,VSD>1cm)
	Şantın yönü <ul style="list-style-type: none"> • Ağırlıklı olarak sistemik-pulmoner • Ağırlıklı olarak pulmoner-sistemik • İki yönlü
	KALPLE İLİŞKİLİ OLAN YA DA OLMAYAN BAĞLANTILI DİĞER ANOMALİLER
	ONARIM DURUMU <ul style="list-style-type: none"> • Ameliyat edilmemiş • Palyatif onarım • Onarım

Eisenmenger sendromu: Eisenmenger sendromu (ES) PAH-DKH'nin son aşamasıdır. Başlangıçta olan sistemik-pulmoner şantın PVD artımı ile beraber tersine dönmesi veya 2 yönlü şant gelişimi sonucunda oluşur. ES bir multisistem bozukluğudur. Bu hastalarda çomak parmak ve dinlenme halinde bile siyanoz görülebilir. Kronik hipoksemi aynı zamanda eritrositoz ve hiperviskozite semptomlarına (baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, bulanık görme) neden olmaktadır. Aynı zamanda trombositopeni ve yetersiz pıhtılaşma faktörlerine bağlı anormal hemostaz gelişir ki, bu da hemoptiziye neden olur. Sağ-sol şantı olan hastalar paradoksik emboli riskine sahiptir ve bunun sonucu olarak hastalarda serebrovasküler olaylar, böbrek yetmezliği ve miyokard infarktüsü gelişebilir. Septik emboli ise enfektif endokardite ve serebral abselere yol açabilmektedir. Atriyal aritmiler ve KKY semptomları geç dönem belirtilerdir ve artmış ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir (41).

Tablo 4. DKH-PAH klinik sınıflaması

A. Eisenmenger sendromu
Eisenmenger sendromu şiddetli PVD artışına ve ter akımlı (pulmoner – sistemik) ya da iki yönlü şanta neden olan geniş defektlere bağlı bütün sistemik- pulmoner şantları kapsar. Tabloda siyanoz ,eritrositoz ve çoğul organ tutulumu vardır.
B. Sistemik – Pulmoner şantlarla bağlantılı PAH
Orta genişlikte ya da geniş defektlerin bulunduğu bu hastalarda hafif ya da orta şiddette PVD artışı vardır, sistemik – pulmoner şant büyük ölçüde varlığını korumaktadır ve dinlenme sırasında siyanoz yoktur.
C. Küçük defektlerle PAH
Küçük defektler bulunan olgularda (ekokardiyografik değerlendirmede ventriküler septal defektlerde <1cm , atiyal septal defektlerde <2cm) klinik tablo idiyopatik PAH'a çok benzer
D. Düzeltici kalp cerrahisinden sonra PAH
DKH onarılmıştır,ancak ameliyattan hemen sonra PAH varlığını korumakta ya da önemli boyutlarda postoperatif rezidüel doğumsal lezyon ya da önceki cerrahi girişimin sekeli olarak gelişen defekt olmaksızın ameliyattan birkaç ay yada yıl sonra yeniden PAH gelişmektedir.

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016

Küçük defektlerle ilişkili PAH: Ekokardiyografik incelemede 1cm'den küçük VSD'ler ve 2 cm'den küçük ASD'ler küçük defekt olarak kabul edilir. Bu grupta defekt çapı ve hemodinamik özellikleri artmış PVD ile uyumsuz olduğundan etyolojide başka faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Klinik tablo İPAH'a benzerdir.

Düzeltilici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH: Bazı olgularda DKH onarılmasına rağmen ameliyattan sonra PAH varlığını korumakta devam eder veya yıllar sonra tekrar gelişir. Yıllar sonra tekrar görülen, PAH birçok halde rezidüel lezyona bağlı olsa da postoperatif hemodinamik lezyonun olmamasına rağmen de gelişebilir (37).

1.2.4.3. Tanı

Klinik PH grubunun ve PAH grubu içinde özgül etiyojinin belirlenmesi için bir dizi inceleme yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda DKH ilişkili PAH anatomik yapısının ve hemodinamik özelliklerinin karmaşıklığı nedeniyle tanısı zor olan bir PAH altgrubudur. Diğer PAH gruplarında olduğu gibi DKH-PAH'da da semptomlar özgül değildir. Hastalarda genelde soluksuz kalma, halsizlik, bitkinlik, angina, senkop ve karında gerginlik ve daha az sıklıkla hemoptizi, kuru öksürük ve egzersize bağlı mide bulantısı görülebilir. Dinlenme halinde semptomlar yalnızca çok ileri olgularda bildirilmektedir. ES gelişen hastalarda ek olarak hiperviskozite semptomları görülebilir.

Bulgular arasında tüm PAH gruplarında olduğu gibi ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm ve SaV'ye ait üçüncü bir kalp sesi bulunur. Altta yatan DKH ile ilişkili üfürümler ve ek sesler duyulur. Akciğer sesleri genellikle normaldir. ES gelişen hastalarda siyanoz daha belirgindir ve çomak parmak vardır. Daha ileri evrelerde ise jüğüler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, assit ve soğuk ekstremiteler görülür.

Elektrokardiyogram: EKG'de SaA dilatasyonu, SaV hipertrofisi ve strain bulgusu gösterilmesi DKH-PAH'ı destekleyen kanıtlardır. Ancak EKG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. DKH-PAH hastalarında ventriküler aritmiler nadir olsa da supraventriküler aritmiler sık görülür. Atriyal flutter ve fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler klinik tablonun ağırlaşmasına yol açtığından hastalara sürekli EKG takibinin yapılması önerilmektedir.

Toraks grafisi: Santral PA'da dilatasyon, buna karşılık periferik kan damarlarında kayıplar (budanma) ve daha iler hastalarda SaA ve SaV'de genişleme gözlemlenir. Aynı zamanda altta yatan defekt için karakteristik olan bulgular görülebilir. Örneğin; BAT'da büyük arterler paralel yerleştiğinden küçük dar mediastinum izlenir, TPVDA'de kalp silueti 'kardan adam'ı hatırlatır.

Ekokardiyografi: TTE, PAB da dahil olmak üzere sağ kalp hemodinamisi ile ilişkili birçok değişkenin saptanmasına olanak verir ve PH'den kuşkulanan olgularda mutlaka yapılmalıdır (Tablo 5 ve 6). Aynı zamanda TTE, DKH'da altta yatan kalp defektinin

saptanmasında ilk aşama tanı testidir. 2B ve 3B’lu incelemede defektin yerleşim yeri, boyutu, diğer anatomik yapılarla ilişkisi değerlendirilebilir. Renkli Doppler inceleme ile şant varlığını, hatta şantın yönünü belirlemek, dalga Doppler ölçümleri ile akımlar oranını (Qp/Qs) hesaplamak mümkündür. TTE’nin yetersiz olduğu durumlarda TÖE ile daha detaylı anatomik ve hemodinamik değerlendirilme yapılabilir.

Tablo 5. Ekokardiyografi ile PH olasılığının değerlendirilmesi

Pik trikuspit rejurjitasyon velositesi (m/s)	Diğer indirekt PH bulguları	Pulmoner Hipertansiyonun Ekokardiyografik olasılığı
≤2.8 veya ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤2.8 veya ölçülemeyen	Var	Orta
2.9 – 3.4	Yok	
2.9 – 3.4	Yok	Yüksek
> 3.4	Gerekli değil	

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1

Tablo 6. PH olasılığının ekokardiyografik değerlendirilmesi parametreler (indirekt PAH bulguları)

Ventriküller	Pulmoner arter	İnferior vena cava ve sağ atrium
SaV/SoV bazal çap oranı > 1	SaV çıkım yolu akselerasyon zamanı <105 msn	VKI çapı > 2.1 (inspiryumda kollaps < % 50)
İVS düzleşmesi (SoV ekzentrisite indeksi >1.1)	Erken diyastolik pulmoner rejurjitasyon hızı >2.2 m/sn	SaA alanı (sistol sonu) > 18
	PA çapı > 25 mm	

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1

Kardiyak MRG: Kardiyak MRG, SaV boyutları, morfolojisi ve işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar ve atım hacmi, kalp debisi, PA distensibilitesi ve SaV kitlesi gibi özelliklerin invazif olmayan yoldan saptanmasına olanak verir. Altta yatan DKH’nın anatomik ve hemodinamik özelliklerinin belirlenmesinde çok önemli non-invazif test olup özellikle de kompleks ve kombine defektlerde Eko’ya göre daha detaylı bilgi vermektedir.

Kan testleri ve immünoloji: Tüm hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid işlev testleri, ayrıca bir dizi diğer önemli kan testi yapılmalıdır. Altta yatan BDH, HIV ve hepatit olup olmadığını belirlemede immünolojik ve serolojik testler önemlidir. Özellikle küçük defekt ilişkili PAH grubunun etyolojisinde başka faktörlerin de rol aldığı düşünüldüğünden bu testlerin yapılması mutlaklıdır.

Sağ Kalp Kateterizasyonu: DKH olan olgularda PAH tanısını doğrulamak ve hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek için SKK yapılması gerekir. Deneyimli merkezlerde yapılırsa, SKK morbidite (%1.1) ve mortalite (%0.055) riski düşük bir işlemdir. SKK sırasında PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyal basınç, PKUB ve SaV basıncı gibi değişkenler kaydedilmelidir. Kalp debisi 3 kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa ölçümlerde Fick yöntemi kullanılmalıdır. Superior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen saturasyonu da belirlenmelidir. PVD'nin hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. Aynı zamanda SKK pulmoner ve sistemik akımların ve şant yönünün belirlenmesinde altın standart tetkiktir. DKH ile bağlantılı PH hastalarında uzun süreli Kalsium kanal blokör (KKB) tedavisinin yararına ilişkin elde veri olmadığından bu hastalarda vazoreaktivite testi yapılması önerilmemektedir (28).

1.2.4.4. DHK-PAH'da Ağırlık Derecesinin Değerlendirilmesi

DKH ilişkili PAH'da ağırlık derecesinin değerlendirilmesi diğer PAH grupları ile benzerdir. Farklı kişiler tarafından yapılan ölçümler arasında büyük değişkenlik olmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfları (DSÖ-FS) (Tablo 7) sağkalım açısından güçlü bir tahmin göstergesi olmaya devam etmektedir.

6DYT teknik açıdan basit, ucuz, yinelenebilir ve standartlaştırılmış bir testtir. Yürünen mesafe yanında, efor dispnesi (Borg ölçeği) ve parmaktan ölçülen O₂ saturasyonu kaydedilmektedir.

Kardiyopulmoner egzersiz testinde her basamakta sürekli olarak gaz değişimi ve ventilasyon kaydedilmektedir. Doruk O₂ kullanımının azalması DKH-PAH hastalarında kötü prognoz göstergesidir.

Biyokimyasal göstergelerden BNP ve NT-ProBNP düzeyleri SaV işlev bozukluğunun ağırlık derecesini yansıtmaktadır. BNP > 300 , NT-ProBNP > 1400 olması kötü prognozla ilişkilidir. Serum ürik asit düzeyi de iskemik periferik dokularda oksidatif metabolizma bozukluğu göstergesidir. Yüksek ürik asit düzeylerinin olumsuz sağkalımla bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 7. DSÖ 1998 sınıflandırmasına göre New York Kalp Derneği işlevsel sınıflandırmasından sonra değiştirilmiş pulmoner hipertansiyon işlevsel sınıflandırması

SINIF 1	PH olan, ancak buna bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olmaz
SINIF 2	PH olan ve buna bağlı hafif fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenme sırasında rahatlar. Olağan fiziksel aktiviteler beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik, göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.
SINIF 3	PH olan ve buna bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenme sırasında rahattır. Olağan düzeyin altında fiziksel aktivite beklenenin üzerinde dispne ya da halsizlik göğüs ağrısı ya da bayılma hissine neden olur.
SINIF 4	PH olan ve semptomlar gelişmeden hiçbir fiziksel aktivitede bulunamayan hastalar. Bu hastalarda sağ kalp yetersizliği bulguları vardır. Dispne ve/veya halsizlik dinlenme sırasında bile gözlemlenebilir. Her türlü fiziksel aktivitede rahatsızlık artar .

Ekokardiyografik çok sayıda göstergeye ulaşılsa da çokdeğişkenli analizlerde prognostik değeri en yüksek olanlar perikardiyal effüzyon varlığının gösterilmesi ve Sağ atriyum (SaA) alanıdır. SaA alanının $>18\text{cm}^2$ olması orta riskle, $>26\text{cm}^2$ olması yüksek riskle ilişkilidir. SKK ile ölçülen SaA basıncı, kardiyak İndeks ve Miks venöz oksijen saturasyonu prognozu belirlemede önemli belirteçlerdir. Bu verileri kullanarak PAH'da risk değerlendirilmesi yapılabilir (Tablo 8) (28).

Tablo 8. PAH risk değerlendirilmesi

Prognoz değişkeni (1 yıllık beklenen mortalite)	Düşük risk <%5	Orta risk %5–10	Yüksek risk >%10
Sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomlarda kötüleşme	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Nadiren	İsrarcı
Dünya Sağlık Örgütü FS	I, II	III	IV
6DYT	>440 m	165–440 m	<165 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Tepe $\text{VO}_2 >15$ ml/dk/kg (beklenenin $>\%65$) VE/ VCO_2 eğim <36	Tepe VO_2 11–15 ml/dk/kg (beklenenin $\%35$ –65) VE/ VCO_2 eğim 36–44.9	Tepe $\text{VO}_2 <11$ ml/dk/kg (beklenenin $<\%35$) VE/ VCO_2 eğim ≥ 45
NT-proBNP plazma seviyeleri	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/ml
Görüntüleme (Eko, KMR)	SA alanı <18 cm^2 Perikart efüzyonu yok	SA alanı 18–26 cm^2 Perikart efüzyonu yok veya az	SA alanı >26 cm^2 Perikart efüzyonu var
Hemodinami	SAB <8 mmHg KI ≥ 2.5 l/dk/ m^2 SvO ₂ $>\%65$	SAB 8–14 mmHg KI 2.0–2.4 l/dk/ m^2 SvO ₂ $\%60$ –65	SAB >14 mmHg KI <2.0 l/dk/ m^2 SvO ₂ $<\%60$

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1

1.2.4.5. DKH-PAH'da Tedavi

DKH-PAH hastalarının tedavisi destek tedavisi ve özgül tedavi olarak 2 grupta incelenmelidir.

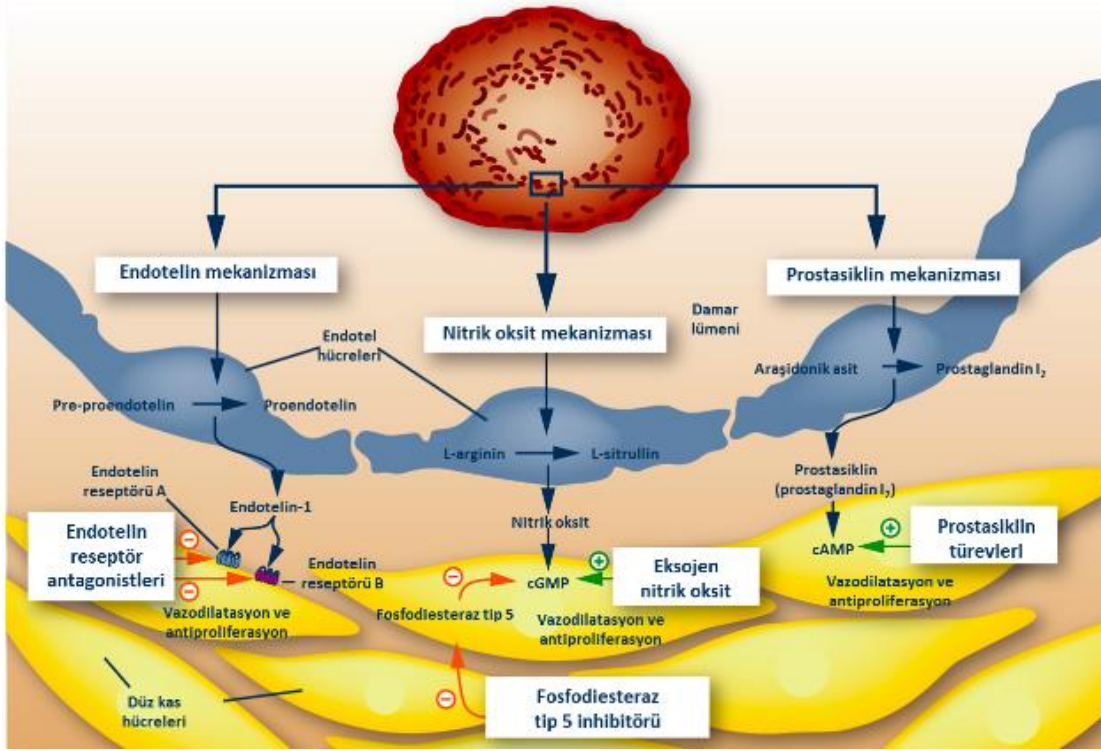
Destek tedavisi: Uluslararası PAH klavuzu PAH-DKH hastalarının periyodik olarak PAH ve DKH için özel merkezlerde değerlendirmeden geçmesini önermektedir.

Hamilelik, hem maternal hem de fetal mortalite açısından önemli bir risk ile ilişkili olduğundan DKH-PAH hastalarına önerilmemektedir. Kontraseptif kullanımı konusunda danışmanlık üreme çağındaki kadın hastaların yönetiminin bir parçası olmalıdır. Progesteron bazlı oral kontraseptif ilaçların endotelin-reseptör antagonistleri ile etkileşimi nedeniyle bu hastalara çift kontrasepsiyon önerilmektedir. Artan tromboz riski nedeniyle östrojen içeren bileşiklerden kaçınılmalıdır.

Demir eksikliği PAH-DKH hastaları arasında yaygındır ve demir replasman tedavisinin egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Tüm DKH-PAH hastaları demir eksikliği için taranmalı ve demir takviyeleri sağlanmalıdır.

Hiperviskozite eğilimi olan ES hastalarında dehidrasyonun önlenmesi gerekmektedir. Tamamlayıcı oksijen tedavisinin semptomları düzeltse de sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. ES hastalarında, anormal hemostaz (paradoksal olarak hem kanama için hem de tromboz için artmış risk) karmaşık bir sorunu temsil eder. Kılavuzlarda antikoagülan tedavinin rutin kullanımda değildir, majör kanaması olmayan AF ve PTE hastalarında kullanmasını önermektedir. Kalp-akciğer ya da akciğer nakli yetersiz prognozu olan ES için alternatif tedavi seçenekleridir (40).

Özgül tedavi: Bugüne kadar PAH'ın patofizyolojisinde üç ana yol tanımlanmış ve PAH özgül tedavisi için hedef olarak belirlenmiştir: (1) endotelin yolu, (2) nitrik-oksit yolu ve (3) prostasiklin yolu (Resim 9).



İptertensione polmonare nella BPCO,proporzionata e sproporzionata A.O.R Marche Nord

Resim 9. PAH tedavisinde hedeflenen yollar

Endotelin yolağı: Endotelin reseptör antagonistleri (ERA'lar) bosentan, macitentan (çift ERA'lar: endotelin A ve B reseptörlerine bağlanır) ve ambrisentan (seçici ERA; endotelin A reseptörüne bağlanır) moleküllerini içerir. DKH-PAH hatsalarında ERA'ların kullanımına dair en güçlü kanıt Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) çalışmasına gösterilmiştir (41, 42). Bu çalışmada 54 ES hastasında bosentan kullanımının oksijen saturasyonundan bağımsız olarak egzersiz kapasitesini, hemodinamik göstergileri ve fonksiyonel sınıfı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.

PAH-DKH'de ambrisentan kullanımını destekleyen kanıtlar bir kontrolsüz tek merkezli çalışma ile sınırlıdır. Bu çalışmada 17 ES hastasında ambrisentan kullanımının 6 ay sonra egzersiz kapasitesini artışa neden olduğu gösterilmiştir (43).

Macitentan 'Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome (SERAPHIN)' çalışması sonucunda onay almıştır (44). Bu çalışmada 62 defekt kapatıldıktan sonra gelişen PAH hastasında (genel çalışma popülasyonunun %8i) Macitentan tedavisi ile mortalite ve morbidite'nin azaldığı gösterilmiştir. Macitentan in Eisenmenger Syndrometo Restore Exercise Capacity (MAESTRO) çalışmasında ise 220 ES hastası Macitentan ve Placebo gruplarına randomize

edilmiş, Macitentanın egzersiz kapasitesi üzerinde etkileri değerlendirilmiştir. Macitentan alan grupta Nt Pro BNP düzeylerinde azalma görülse de egzersiz kapasitesinde iyileşme saptanmamıştır (45).

Şimdiye kadar, DKH-PAH hastalarında bir ERA'nın öteki üzerinde üstünlüğünü değerlendirmek için doğrudan karşılaştırma şeklinde bir çalışma yapılmamıştır.

Nitrit Oksid (NO) yolağı: Sildenafil, Tadalafil ve Riociguat moleküllerini içerir. Sildenafil ile bir küçük randomize çalışmada 10 ES hastasında fonksiyonel ve hemodinamik olumlu etkiler görülmüş ve benzer sonuçlar kontrolsüz serilerde de gözlenmiştir (46). Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension(SUPER-1) çalışmasında kapalı defktli 18 PAH-DKH hastasına 12 hafta boyunca Sildenafil tedavisi verilmiş, egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik göstericilerde iyileşme olduğu görülmüştür (47).

Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) çalışmasında Tadalafil ile de benzer sonuçların olduğu gösterilmiştir (48).

PATENT-1 çalışmasında 35 kapatılmış defekte sahip DKH-PAH hastasına 12 hafta süre ile Riociguat tedavisi verilmiştir. Çalışma sonucunda tedavi alan grupta egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel sınıfta, hemodinamik göstericilerde, NT PRO BNP değerlerinde ve klinik açıdan kötüleşme olduğu gösterilmiştir (49).

Birebir karşılaştırma çalışması yoktur ancak Sildenafil ve Tadalafil benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu düşünülürse Tadalafil günde tek doz kullanım avantajı ile öne çıkmaktadır.

Prostasiklin yolağı: İntravenöz prostasiklin analogları ilk pulmoner vazodilatatörlerdir. Birkaç küçük, açık uçlu çalışmada intravenöz epoprostenolün PAH-DKH hastalarında egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik göstericiler üzerinde olumlu etkilere yol açtığı belirtilmiştir (50-52). Ancak uzun süreli uygulama paradoksal emboli ve hat ilişkili sepsis ihtimalinde artış nedeniyle zordur. Bu nedenle, intravenöz prostasiklinler genellikle PAH-KHD'de birinci basamak tedavi değildir ve genelde fonksiyonel sınıfı kötü olan hastalarda tercih edilmektedir.

Subkutan treprostinil ile yapılan randomize bir çalışmada, 109 PAH-CHD hastasında (toplam çalışma popülasyonunun % 23'ü) Egzersiz kapasitesi üzerinde idiyopatik PAH hastalarında olduğu kadar yararlı etkiler kaydedildi (53). Bir prospektif çalışmada ise 13 ES hastasına inhale iloprost ile 24 haftalık tedavi sonucunda hemodinamik göstericilerde

değişiklik olmamasına rağmen egzersizde kapasite ve yaşam kalitesinde iyileşme görüldü (54). Son zamanlarda Prostacyclin Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension Study (GRIPHON) çalışmasından sonra ilk oral non selektif İP reseptör agonisti prostonoid olan Selexipag PAH tedavisinde onay aldı (55). GRIPHON çalışmasında 110 Kapalı defektli PAH hastası da dahil olmak üzere 1156 tedavi naif veya tedavi altında olan PAH-DKH hastası bireyselleştirilmiş dozlarda plasebo veya selexipag almak için randomize edilmiştir. Sonlanım noktaları: bütün nedenlere bağlı ölüm ve PAH ilişkili komplikasyonlar seleksipag ile anlamlı olarak daha düşüktü ve farklı başlangıç tedavi grupları ve değişken doz rejimleri arasında benzer etkinlik vardı. Selexipag daha önce yeterince kullanılmayan bir yolu hedefleyerek tedavi seçeneklerini genişletme sözü veriyor ancak, rezidüel defektli diğer PAH-DKH hastalarının kullanımı araştırılmaya devam etmektedir.

Kombinasyon Tedavileri: Son yıllarda, PAH hastalarında eşzamanlı iki veya daha fazla sınıftan ilacın kullanıldığı kombinasyon tedavileri deneyimi artmaktadır. Burada amaç farklı grupların birlikte sinerjik etkilerinden faydalanmaktır. PAH'daki genel yaklaşım, hastalar monoterapiyle kötüleşir veya suboptimal yanıt verirse kombinasyon tedavisine başlamak şeklindedir. 18 Randomize Kontrollü çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizde 4162 PAH hastası değerlendirilmiş ve kombinasyon tedavisinin monoterapiye kıyasla klinik kötüleşme riskini azalttığı ve daha iyi fonksiyonel durum, egzersiz toleransı ve hemodinami ile ilişkili olduğu görülmüştür (56). Kombinasyon tedavisi monoterapiden sonra ya da direkt olarak başlanabilir. DKH-PAH hastalarında sınırlı veri olmasına rağmen birçok randomize kontrollü çalışma, sıralı kombinasyon tedavisinin olumlu etkilerini kanıtlar.

D'alto ve arkadaşları bosentan monoterapisi altında klinik olarak kötüleşen 32 PAH-DKH hastasına ek olarak Sildenafil tedavisi başlandıktan sonra klinik durum, egzersiz kapasitesi ve hemodinaminin önemli ölçüde iyileştiğini gösterdiler (57).

Hastalara bir başka kombinasyon terapisi, yani iki veya daha fazla PAH-spesifik ilacın aynı anda başlatılması klinik pratikte giderek yaygınlaşmaktadır. 500 PAH hastası ile yapılan First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (AMBITION) çalışmasında birbaşa başlanan Ambrisentan ve Tadalafil kombinasyon tedavisinin bu ilaçların her biri ile yapılan monoterapiye kıyasla daha iyi sonuç verdiği gösterildi (58). The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (TRITON) çalışmasında macitentan, tadalafil ve selexipag ile üçlü ön kombinasyon tedavisinin güvenilirliği macitentan, tadalafil ve plasebo ile

karşılaştırılmaktadır. Bir başka kombinasyon tedavisinin sıralı kombinasyon tedavisine üstünlüğünün araştırılması için daha çok çalışma yapılmalı ve üstünlük varsa hangi moleküllerin tercih edilmesi araştırılmalıdır.

Girişimsel Yaklaşımlar: Cerrahi ve perkütan tekniklerdeki son gelişmeler, nerdeyse tüm kardiyak defektlerin kesin veya palyatif tedavisine olanak sağlamıştır. PAH gelişiminin önlenmesinde onarım zamanlaması çok önemlidir. Genel olarak, yaygın sistemik-pulmoner şant ve normal PVD olan hastalarda güvenli bir şekilde şant kapatılabilir. Pulmoner-sistemik şant varlığında ise şant SaV dekompresyonunu kolaylaştırdığından kapatılması kontraendikedir.

Borderline hemodinami hastalarına önce neo adjuvan pulmoner vazodilatör tedavi verilir ve PVD kabul edilebilir seviyelere düştüğünde şantın sekonder onarımı yapılabilir. Son zamanlarda septal defektlerin kısmi kapatılması (flep ya da fenestenmiş tıkaçıcı cihazın kullanılması ile) da gündemdedir. Ancak uygun fenestrasyon boyutu ile ilgili hiçbir kesin veri yoktur ve bu açıdan araştırmaların devam edilmesi gerekmektedir. Çocukluk çağında görünüşte başarılı bir şekilde defekt kapatılan DKH hastalarının önemli bir oranında PAH gelişebilir. Retrospektif bir analize göre $PVR \geq 5$ Wood ünite (WU), $PVR \text{ index} \geq 6$ $WU \cdot m^2$ ve $PVR/\text{sistemik vasküler resistans oranı} \geq 0.33$ olan hastalar postoperatif PAH gelişimi açısından yüksek risk altındadır.

PAH'ın geri dönüşümünü tahmin etmek güçtür ve reversibilite belirleyicileri hakkındaki veriler azdır. Dolaşımdaki endotel hücrelerinin sayısı bu konuda belirleyici olabilir. İrreversibl hastalarda reversibl olanlara kıyasla dolaşımda daha fazla endotel hücrelerinin olduğu görülmüştür (40).

1.3. Psiko-Sosyal Ölçekler

1.3.1. SF 36 – Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu

SF 36 bireylerin sağlık durumları ile yaşam kalitelerinin incelenmesinde kullanılan bir ölçek olup 1987 yılında Ware tarafından geliştirilmiştir. İki ana başlık (fiziksel ve mental boyut) ve sekiz kavramı (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı, enerji/canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması, mental sağlık ve genel sağlık algısı) değerlendirmeye yardımcı olan ölçek 36 soru içeren, çok başlıklı skala şeklindedir (59).

SF 36, hastalar tarafından 5 dk gibi kısa bir sürede doldurulabilen kendini değerlendirme ölçeği olup sağlık durumunun olumlu ve olumsuz yönlerini değerlendirmeye

izin verir. Yapılan çalışmalarda SF 36 ölçeğinin genel sağlık durumunun değerlendirilmesinde diğer ölçeklere göre daha duyarlı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda ölçeğin herhangi bir hastalık grubuna özgü olmaması nedeniyle tüm fiziksel hastalık gruplarında yaşam kalitesini belirlemek ve hastalığın psikosoyal yönünü değerlendirmek için kullanılması önerilmektedir. SF 36 ölçeğinde toplam puan hesaplaması yerine her alt ölçek için ayrı puan hesaplaması yapılır. Puanlar 0-100 puan arasında değişir ve 100 puan iyi sağlık durumunu gösterirken, 0 puan kötü sağlık durumunu göstermektedir (60).

SF-36'nın Türkçe'ye uyarlanması, güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1999 yılında H.Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada osteoartriti veya kronik bel ağrısı olan toplam 100 hasta değerlendirilmiş ve sonuç olarak SF 36 ölçeğinin kısa formu güvenilir ve geçerli bulunmuştur (59). 2006 yılında Y. Demiral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1279 insana SF-36 testi uygulanmış ve Türk toplumu için SF 36 ölçeğinin normatif değerleri belirlenmiştir (60) (Tablo 9).

Tablo 9. SF 36 altgruplarının Türkiye ortalaması

	Kadın (\pm Standart Sapma)	Erkek (\pm Standart Sapma)
Fiziksel Fonksiyon	80.6 \pm 21.7	87.2 \pm 17.1
Fiziksel Rol Güçlüğü	82.9 \pm 28.6	89.8 \pm 19.3
Ağrı	81.0 \pm 20.2	85.1 \pm 16.4
Genel Sağlık Algısı	69.1 \pm 16.9	73.6 \pm 14.9
Enerji / Canlılık / Vitalite	63.4 \pm 13.7	65.7 \pm 11.9
Sosyal İşlevsellik	90.1 \pm 12.9	91.7 \pm 12.8
Emosyonel Rol Güçlüğü	89.0 \pm 22.5	92.8 \pm 15.1
Ruhsal Sağlık	70.1 \pm 11.4	71.0 \pm 10.6

1.3.2. Hastane Anksiyete- Depresyon (HAD) Ölçeği

Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeği 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen kendini bildirim ölçeğidir. Ölçek Anksiyete ve Depresyon alt ölçeklerini içermektedir. Her alt ölçek 7 sorudan oluşmakta, yanıtlar ise dörtlü likertler şeklinde değerlendirilmektedir.

HAD ölçeğinin Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ö.Aydemir ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılmıştır. Çalışmaya bedensel hastalığı olan 136 hasta ve 213 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kesme puanı Anksiyete alt ölçeği için 10, Depresyon alt ölçeği içinse 7 olarak saptanmıştır. Depresyon alt ölçeğinin kesme puanında olan farklılık

kültürel faktörlerle açıklanmıştır. Sonuç olarak, HAD ölçeğinin Türkçe formunun geçerli ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. (61)

1.3.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Montreal Bilişsel değerlendirme ölçeği 1996 yılında Ziad Nasreddine ve arkadaşları tarafından hafif bilişsel bozukluk (HBB) değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. 24 dile çevirisi ve uyarlama çalışmaları yapılan Montreal Bilişsel değerlendirme ölçeği dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim gibi farklı bilişel boyutları değerlendirmektedir. Yaklaşık 10 dk'da yapılan ölçeğin sonuçları 0-30 puan arasında değişmektedir (62).

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin Türkiye için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2009 yılında K.Selekler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 20 Alzheimer hastası, 20 hafif bilişsel bozukluğu olan olgu ve 165 sağlıklı gönüllü alınmıştır. ROC analizi sonucunda kesme değeri 21 puan olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak MoCA ölçeğinin Alzheimer hastaları, HBB ve sağlıklı grupları birbirinden anlamlı olarak ayırt edebildiği gösterilmiştir. Bu da ölçeğin ülkemizde klinik uygulamalarda kullanılabilecek bir tarama testi olduğuna işaret etmektedir.

Testin orjinal versiyonunda kesme puanı 26'dır. Diğer Batı ülkelerinde ve Çin, Japonya gibi uzak doğu ülkelerinde de benzer kesme puanı kabul edilmiştir. Türkçe versiyonunda kesme puanının düşük olması kültürel ve eğitimsel faktörlere bağlı farklılıklarla açıklanabilir (63).

2. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Amaç

Bu çalışmanın ana amacı PAH merkezimizde tedavi ve takip altında olan 18 yaş üzeri DKH ile ilişkili PAH olgularının uzun dönem sonuçlarının değerlendirmesi, klinik gruplar arasında hayat kalitesi, sağkalım ve prognoz farkının değerlendirilmesi, gerçek yaşam verilerinin elde edilmesidir. Aynı zamanda hastaların genel sağlık durumlarının, bilişsel fonksiyonlarının, duyu-durum ve dürtü bozukluklarının araştırılması da amaçlanmıştır.

2.2. Ege Üniversitesi PAH Merkezi

EÜTF PAH merkezi 2008 yılında Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde kurulmuştur. Bu merkezde hastalar üç kardiyoloji, bir göğüs hastalıkları, bir kalp-damar cerrahı, bir romatoloji ve bir radyoloji uzmanından oluşan ekip tarafından izlenmektedir. Her hafta cuma günleri kliniğimizde PAH konseyi toplanmaktadır. Konseyin amacı ESC klavuzlarında da önerildiği üzere multidisipliner bir yaklaşımla hastalar için en uygun kararın alınmasını sağlamak, PH ön tanısıyla kliniğe yönlendirilen hastaların tanılarının aydınlatılması ve tedavilerine yönelik karar vermek ayrıca PH tanısı ile izlenmekte olan hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemektir.

2.3. Hasta Grubunun Özellikleri

Hasta seçimi, Ege üniversitesi PAH merkezinde izlem altında olan 18-80 yaş arası DKH ilişkili PAH hastaları arasından seçildi. Hastalarla 3-4 ayda bir rutin olarak başvurdukları poliklinik kontrolünde yüz-yüze görüşüldü ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi. Bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aynı zamanda PAH merkezinde en az 6 ay izlenmiş olup takip sürecinde ölen hastaların verilerine hastane dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden ulaşıldı ve kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri

1. DKH ilişkili PAH tanısı alıp en az 6 ay izlem altında olan insanlar
2. 18-80 yaş arası olan hastalar
3. Çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan hastalar.

Dışlama kriterleri

1. Başka etiyojolojiye sahip PAH hastaları
2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

Çalışmaya Ege Üniversitesi PAH merkezinde 2008'den beri izlenen veya izlenmiş işleme ve dışlama kriterlerini sağlayan tüm DKH ilişkili PAH hastaları alındı.

2.4. Yöntem

Çalışmaya 01.08.2018 tarihinde 18-6.1/17 nolu Ege üniversitesi etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Araştırma Tipi

Çalışma tek merkezli, analitik ve kesitsel nitelikte olup çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesini de içermektedir.

Çalışmanın Metodu

Çalışmaya PAH merkezinde en az 6 ay izlem altında olan 82 (51 kadın, 31 erkek) DKH ilişkili PAH hastası dahil edildi. Hayatta olan hastalara rutin poliklinik kontrolleri sırasında çalışma anlatılarak onamları alındı. Bu hastaların boy, kilo ve dermografik verileri sorgulanarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Ardından hastalıkları ile detaylı anamnez bilgileri toplandı. Hastaların tanı alma tarihleri, yapılmışsa girişimsel işlemler, varsa yandaş hastalıkları, aile öyküleri, mevcut şikayetleri ve fizik bulguları kaydedildi. Aynı zamanda DKH ilişkili PAH hastaları, 2015 ESC klavuzunda da önerildiği gibi anatomik ve klinik sınıflamalara göre sınıflandırıldı.

Hastane veri kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından hastaların ilk ve son başvuru ile yandaş advers olaylar sırasındaki laboratuvar tetkikleri, DSÖ-FS, 6 DYT sonuçları, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyon parametreleri elde edildi. İzlem süresi boyunca gelişen advers olaylar kaydedildi. Hastaların son 1 yılda yaptıkları acil servis başvuruları ve hastane yatışları sorgulandı. Aynı zamanda rutin poliklinik kontrolü sırasında hastalara Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS), Barrat dürtüsellik ölçeği ve Sağlık ölçeği (SF 36) anketleri uygulandı. Hayatta olmayan

hastalarla ilgili tüm veriler geriye-dönük olarak hastane veri kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından alındı.

Klinik ve Dermografik Veriler

Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanları olgu rapor formuna kaydedildi. Aynı zamanda hastaların eğitim ve çalışma durumları sorgulandı.

Kan basıncı, Nabız , Oksijen saturasyonu

Hastaların kliniğimize ilk başvuru anında ve son poliklinik kontrolü sırasında ölçülen sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu olgu rapor formlarına kaydedildi. Hayatta olmayan hastaların ölüm tarihinden önceki son kontrolleri sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızı ve oksijen saturasyonları hastane dosyalarından ve hastane veri kayıt sisteminden elde edilerek olgu rapor formuna eklendi.

DKH ilişkili PAH'ın Anatomik ve Klinik sınıflaması

Hastalarda PAH'a neden olan anatomik defekt ve DKH tanı tarihi olgu rapor formlarına kaydedildi. PAH kılavuzunda da önerildiği gibi defektler anatomik açıdan basit, kombine ve kompleks lezyonlar olarak sınıflandırıldı. Yapılmışsa cerrahi ve perkutan girişimler ve girişim tarihleri de olgu rapor formlarına kaydedildi. Aynı zamanda DKH olan hastaların PAH tanısı alma tarihleri ve klinik sınıfları (Eisenmenger sendromu, Sol-sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekte bağlı PAH ve Defekt kapatıldıktan sonra gelişen PAH) olgu rapor formuna kaydedildi. Ölmüş hastaların verileri de hastane kayıtlarından elde edildi.

Yandaş hastalıklar ve Komorbid durumlar

Çalışmaya dahil edilen olguların diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, hipotiroidi, akciğer hastalıkları, romatolojik hastalıkları, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi hastalıkları ve eskiden sigara kullanımı sorgulanarak olgu rapor formlarına eklendi. Hayatta olmayan hastaların verilerine hastane veri kayıt sisteminden ulaşıldı.

Şikayetler ve Fizik bulgular

Hastaların ilk başvuru ve son poliklinik kontrolü sırasında ifade ettikleri çarpıntı, nefes darlığı, efor dispnesi, ortopne, bayılma gibi şikayetleri ve pretibial ödem, asit, siyanoz,

çomak parmak gibi fizik bulguları sorgulanarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Hayatta olmayan hastaların ilk başvuru sırasında ve ölmeden önceki son poliklinik kontrolü sırasında olan şikayetleri ve fizik bulguları hastane dosyalarında ve hastane veri kayıt sisteminden alınarak olgu rapor formlarına yazıldı.

Kullanılan İlaçlar

Hastaların yandaş hastalıkları ve PAH nedeniyle kullandıkları tüm ilaçlar sorgulandı. Hastaların kliniğimize başvuru anında PAH tedavisi altında olup olmaması ve son kontroldeki tedavi şekli (monoterapi, kombinasyon tedavisi) sorgulanarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Hayatta olmayan hastaların bilgileri hasta dosyalarından ve hastane veri kayıt sisteminden elde edildi.

Advers Olaylar

İlaç değişimi gerektiren klinik kötüleşme, KKY nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı, ventriküler ve supraventriküler aritmileri, pulmoner arterin koroner arterlere basısı (özellikle sol ana koronere), sürekli IV tedavi alan hastalarda kateter enfeksiyonu, enfektif endokardit, pulmoner tromboemboli, serebrovasküler hastalık, kranial abse, hemoptizi ve ölüm gibi advers olaylar olgu rapor formlarına kaydedildi.

Aynı zamanda son 1 yılda acil servis başvuru sayısı, son 1 yılda sağ kalp yetersizliği bulguları ve senkop sıklığı sorgulanarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Hayatta olmayan hastaların verilerine hastane dosyalarından ve hastane veri kayıt sisteminden ulaşıldı.

Labaratuvar Gösterciler

Olguların tedavi başlamadan önceki ve son kontrol sırasındaki laboratuvar verileri olgu rapor formlarına kaydedildi. üre, kreatinin, ürik asit, elektrolitler, ALT, AST, bilirubinler, total protein, albumin, NT Pro-BNP, D-dimer, CRP, hemogram, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlendirilen parametreler arasında idi. Aynı zamanda hastaların tedavi öncesinde görülen tiroid fonksiyon testleri (TSH ve T4), immunolojik testler (ANA, ANCA, SCL 70, Anti Ro, Anti La) ve HIV testi olgu rapor formlarına kaydedildi.

Ekokardiyografi

Hastaların ilk başvuru anında ve son poliklinik kontrolü sırasında yapılan ekokardiyografik değerlendirilmelerine ait verileri hastane veri kayıt sisteminden elde edildi. Hastaların görüntü kalitesine ve anatomik yapısına göre ölçülebilen standart ekokardiyografik

ölçümler (aort kapak açıklığı, aort kök, SoV sistol sonu çap, SoV diyastol sonu çap, intraventriküler septum kalınlığı, SoV arka duvar kalınlığı, SaV diyastol sonu çap, SaV alanı, PA çapı, SaV duvar kalınlığı, SaV ve SoV ejeksiyon fraksiyonları, TAPSE, SağV SM, TRV, SPAB, DPAB, Qp/Qs, VKI çapı ve indeksi) olgu rapor formuna kaydedildi. Aynı zamanda ekokardiyografik olarak değerlendirilen kapak fonksiyonları, perikardiyal effüzyon varlığı ve indirekt PAH bulguları da olgu rapor formlarına kaydedildi.

Elektrokardiyografi

Hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyografi bulguları (ritm, kalp hızı, dal bloğu, P pulmonale varlığı, PR ve QT mesafeleri, sağ aks, SaV Hipertrofisi ve SaV strain kriterleri) belirlenerek olgu rapor formuna kaydedildi.

Solunum Fonksiyon testi

Hastaların tedavi öncesinde yapılan solunum fonksiyon testlerine hastane veri kayıt sisteminde ulaşıldı. FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO ve DLCO-VA gibi parametreler olgu rapor formuna kaydedildi.

6 Dakika Yürüme Testi

Hastaların tedavi öncesi ve son poliklinik kontrolünde yapılan 6 dakika yürüme mesafeleri, test süresinde oksijen saturasyonu değişimi ve Borg dispne indeksi değişimi olgu rapor formuna kaydedildi. Veriler hastane dosyalarından ve hastane veri kayıt isteminden elde edildi

DSÖ fonksiyonel sınıflaması

Hastaların tedavi başlamadan önce ve son başvuru anındaki DSÖ fonksiyonel sınıflamaları hastalar sorgulanarak öğrenilip olgu rapor formlarına kaydedildi. Hayatta olmayan hastaların bilgileri hastane dosyalarından elde edildi.

Sağ Kalp Kateterizasyonu

Hastalara PAH tanısı almadan önce rutin olarak yapılan sağ kalp kateterizasyonu bulguları olgu rapor formlarına kaydedildi. SaA, SaV, SoV, pulmoner arter ve aort basınçları, pulmoner kapiller saptama basıncı, transpulmoner ve diyastolik pulmoner gradyanı, Qp/Qs oranı, pulmonik ve sistemik rezistans, kardiyak debi ve kardiyak indeks değerlendirilen parametreler idi.

Ölçekler

Hayatta olan olgulara rutin poliklinik kontrolleri sırasında Montral bilişsel değerlendirme (MOCA), Hastane Anksiyete-Depresyon (HAD), Barrat dürtüsellik ve SF 36 ölçeklerinin soruları soruldu ve verilen yanıtlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Anket soruları, deneyimli bir hekim tarafından hastalara sorularak tek tek dolduruldu.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerdeki Sürekli değişkenler ortalama \pm SD, median (min – maks) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Verilerin dağılımına Test of normality- Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Verilerin non-parametrik dağılımı nedeniyle gruplar Kruskal Wallis testi ile kıyaslandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise *ki-kare testi* kullanıldı. Sağkalım süreleri Kaplan Meier analizi ile belirlendi. Subgruplar arasında sağkalım farkı Log-rank testi ile değerlendirildi. Mortalite göstericileri ve prognostik belirteçler tek-değişkenli ve çok-değişkenli COX analizi ile belirlendi. $P<0.05$ değeri tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 82 DKH-PAH hastası alındı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Tüm hastaların klinik özellikleri N=82

Yaş , ort ± SD(min–maks)	
İzlem süresi, gün , ort ± SD(min–maks)	1985±1288 (190-5832)
Vücut kitle indeksi , ort ± SD(min–maks)	(11.3-31.2)
Vücut yüzey alanı, ort ± SD(min–maks)	1.65±0.32 (0.89-2.4)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	51 (62.2)
Erkek	31 (37.8)
Eğitim durumu n(%)	
Okuryazar değil	6 (7.3)
İlkokul	54 (65.9)
Lise	10 (12.2)
Lisans	9 (11)
Yüksek lisans	3 (3.7)
Sigara, n (%)	3 (3.7)
Çalışan hasta sayısı, n(%)	10 (12.2)
Ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü, n(%)	6 (7.3)
İlave genetik sendrom, n(%)	
Down sendromu (1 hastada Down sendromu + Shone kompleksi)	5 (6.09)
Charge sendromu	1 (1.22)
Başvuru semptomları, n (%)	
Çarpıntı	34 (41.5)
Göğüs ağrısı	23 (28)
Nefes darlığı	81 (98.8)
Presenkop	4 (4.9)
Senkop	12 (14.6)
Öksürük	4 (4.9)
İlave klinik bulgular	
Sistolik kan basıncı, ort ± SD(min–maks)	108±17 (65-168)
Diastolik kan basıncı, ort ± SD(min–maks)	68±11 (40-110)
Nabız, ort ± SD(min–maks)	82±13 (52-120)
Siyanoz, n(%)	66 (80.5)
Çomak parmak, n(%)	33 (40.2)
Pretibiyal ödem, n(%)	8 (9.8)
Assit, n(%)	2 (2.4)
DSÖ-fonksiyonel sınıf, n (%) N= 78	
Sınıf 1	0
Sınıf 2	42 (53.8)
Sınıf 3	36 (46.1)
Sınıf 4	0
Risk sınıflaması, n (%) N=81	
Düşük risk	39 (47.6)
Orta risk	22 (26.8)
Yüksek risk	21 (25.6)

Hastaların büyük çoğunluğu kadındı (% 62.2). 5 hastada Down sendromu, 1 hastada Charge sendromu mevcuttu ve 6 hastanın aile fertlerinde de DKH olduğu görüldü. Hastaların başvuru semptomları sıklık sırası ile 81(%98.8) hastada nefes darlığı, 31(%41.5) hastada çarpıntı, 23 (%28) göğüs ağrısı, 12 (%14.6) senkop, 4 (%4.9) hastada öksürük ve 4 (%4.9) hastada öksürük şeklinde idi. Başvuru anında en sık görülen bulgu ise siyanoz idi. [66 (%80.5) hastada].

Tablo 11. Yandaş hastalıklar, n (%)

Hipertansiyon	9 (11)
Koroner Arter Hastalığı	3 (3.7)
Hiperlipidemi	1 (1.2)
Hipotiroidi	1 (1.2)
Akciğer hastalığı	10 (12.2)
Kronik Böbrek Yetmezliği	3 (3.7)
Karaciğer sirozu	2 (2.4)
Diyabet	2 (2.4)

Başvuru anında 42 (%53.8) hasta DSÖ-FS 2, 36 (%46.1) hasta ise DSÖ-FS 3 idi. Hastaların 39 (%47.6)'sı düşük risk grubunda, 22 (%26.8)'si orta risk grubunda, 21'i (%25.6) ise yüksek risk grubunda saptandı. En sık rastlanan yandaş hastalıklar akciğer hastalıkları [10 (%12.2) hastada] ve hipertansiyon [9 (%11) hastada] idi. (Tablo 11) Sık görülen advers olaylar sırasıyla 32 (%39) hastada ilaç değişimi gerektiren klinik kötüleşme, 17 (%20.7) hastada supraventriküler aritmi, 16 (%19.5) KKY nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı, 14 (%17.1) hastada hemoptizi şeklinde idi. Hastaların 38 (%46.3)'inde son 1 yılda hiç acil servis başvurusu yokken, 25(%30.5) hasta 3'den fazla acil servis başvuru yapmıştı (Tablo12).

Tablo 12. Advers olaylar, n (%)

İlaç değişimi gerektiren klinik kötüleşme	32 (39)
Kalp yetersizliği nedenle hospitalizasyon ihtiyacı	16 (19.5)
Ventriküler aritmi	2 (2.4)
Supraventriküler aritmi	17 (20.7)
Pulmoner arterlerin koroner arterlere basısı	2 (2.4)
Kateter enfeksiyonu	2 (2.4)
Efektif Endokardit	1 (1.2)
Pulmoner Tromboemboli	5 (6.1)
Serebrovaskuler hastalık	3 (3.7)
Kraniyal abse	3 (3.7)
Hemoptizi	14 (17.1)
Ölüm	23 (28.0)
Son 1 yılda acil servis başvurusu	
Yok	38 (46.3)
1 kez	10 (12.2)
1-3 kez	9 (11)
3 kezden fazla	25 (30.5)

Anatomik-fizyolojik sınıflamada hastaların büyük çoğunluğu [54 (%65.9) hasta] Basit şant grubunda idi. 11 (%13.4) hastada kombine, 17 (20.7) hastada ise kompleks lezyon vardı. Klinik sınıflamada ise 39 (48.8) hastada Eisenmenger sendromu, 19 (%23.2) hastada Sol-Sağ şanta bağlı PAH, 19 (%23.2) hastada Düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH, 4 (%4.9) hastada ise Küçük defekte bağlı gelişen PAH vardı. Hastaların Anatomik ve Klinik sınıfları Tablo 13’de özetlenmiştir.

İlk başvuruda hastaların büyük çoğunluğu [73 (%89) hasta] tedavi naifdi. Son kontrolde ise 49 (%59.8) hasta monoterapi, 27 (%32.9) hasta ikili kombinasyon, 6(%7.3) hasta ise üçlü kombinasyon tedavisi altında idi. 78 (%95.1) hastada ERA, 34 (%41.4) hastada PDE-5İ, 9 (%11.0) hastada prostosiklin analogu kullanımı mevcuttu. Hastaların tedavi özellikleri Tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 13. Anatomik ve Klinik sınıflama

<i>DKH ilişkili PAH Anatomik sınıflama, n(%)</i>	
Basit şant	55 (67.0)
• ASD	14 (17.1)
• VSD	24 (29.3)
• PDA ve Aortopulmoner pencere	16 (19.5)
Kombine lezyon	11 (13.4)
Kompleks lezyon	16 (19.5)
• AVSD	5 (6.1)
• Trunkus arteriozus	4 (4.9)
• BAT+VSD	2 (2.4)
• Tek ventrikül fizyolojisi	5 (6.1)
<i>DKH ilişkili PAH Klinik sınıflama, n (%)</i>	
Eisenmenger sendromu	39 (48.8)
Sol-sağ şanta bağlı PAH	19 (23.2)
Küçük defekte bağlı PAH	4 (4.9)
Düzeltilen kalp cerrahisinden sonra PAH	19 (23.2)
<i>ASD: Antriyal septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, PDA: Patent duktus arteriozus, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, BAT: Büyük arter transpozisyonu</i>	

Tablo 14. Tedavi

İlk başvuru anında tedavi, n (%)	
Tedavi naif	73 (89)
Monoterapi	3 (3.7)
İkili Kombinasyon tedavisi	5 (6.1)
Üçlü kombinasyon tedavisi	1 (1.2)
Son kontrolde tedavi, n (%)	
Monoterapi	49 (59.8)
İkili kombinasyon	27 (32.9)
Üçlü kombinasyon	6 (7.3)
PAH spesifik ilaç grupları, n (%)	
ERA	78 (95.1)
PDE-5İ	34 (41.4)
Prostanoidler	9 (11.0)
PAH spesifik ilaçlar, n (%)	
Sildenafil	12 (14.6)
Tadalafil	21 (25.6)
Riosigat	1 (1.2)
Bosentan	63 (76.8)
Ambrisentan	5 (6.1)
Masitentan	10 (12.2)
İlioprost	5 (6.1)
Treprostini	1 (1.2)
Epoprostenol	3 (3.7)
Yapılan perkütan veya cerrahi işlemler, n (%)	
Palyatif	4 (4.9)
Kesin tedavi	20 (24.4)
<i>ERA: Endotelin reseptör antagonisti, PDE-5İ: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü</i>	

Klinik sınıflar arasında yapılan grup analizlerinde Eisenmenger grubundaki hastalar daha genç ($p=0.022$), daha zayıf ($p=0.027$) ve oksijen saturasyonları daha düşük ($p=0.001$) saptandı. EKG parametreleri, solunum fonksiyon testi parametreleri, DSÖ-FS ve 6 DYM arasında ise anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 15)

Labaratuvar göstericilerden NT-Pro BNP Küçük defekte bağlı PAH grubunda daha yüksek saptandı ($p=0.006$), hemogram, hematokrit ve eritrosit değerleri ise Eisenmenger grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p<0.001$). Diğer laboratuvar göstericiler arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 16)

Tablo 15. Klinik sınıflar arasında farklar

Parametre	Eisenmenger S.		Sol-Sağ şanta bağlı PAH		Küçük defekte bağlı PAH		Düzeltilici kalp cerrahisi sonrası gelişen PAH		P değeri
	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	
Yaş	33.05±9.55	30.5(20-54)	41.05±15.47	36(25-77)	46±10.55	47.5 (33-56)	42.47±15.55	42(19-72)	0.022
Kilo (kg)	55.3±17.98	53(20-110)	61.16±21.58	57(38-135)	61.5±13.89	62(46-76)	67.95±13.08	72(50-100)	0.027
O2 Sat. (%)	86.3±6.64	87(73-99)	89.47±6.08	90(80-98)	89.5±3.87	90.5 (84-93)	94.16±4.86	97(81-99)	0.001
Kalp hızı	84.4±14.1	88(57-120)	75.9±10.7	74(58-93)	83.7±22.7	77.5(65-115)	84.3±15.9	81(59-113)	0.165
QRS süresi (msn)	108.6±16.4	103(74-143)	106.7±19	108.5(72-138)	107.5±17.5	106(88-130)	115.7±33.2	100(82-194)	0.993
PR mesafesi (msn)	179.6±38.4	173(110-282)	164.1±31.9	160(114-252)	170±8.71	174(160-176)	163.6±30.7	154(134-226)	0.304
QTc süresi (msn)	426.5±30.9	421(384-517)	407.4±65.5	421(159-464)	421.6±37.8	442(378-445)	429.4±62.7	424(330-546)	0.971
FVC (%)	70.7±24.2	75(20-116)	79.8±17.2	79.5(42-103)	86±15.7	91.5(63-98)	63.7±23	59.5(34-106)	0.122
FEV1 (%)	62.5±22.8	66(20-108)	72.6±20	71(33-115)	77±20.7	84(47-93)	59.1±25.2	60(27-119)	0.168
FEV1/FVC	76±12.1	77(41-108)	82.6±11.5	83(65-103)	79±14.2	78.5(63-96)	84.3±16	84(55-114)	0.166
DLCO (ml/mmHg/dk)	75.3±18.8	73(46-114)	85±21.9	78.5(61-136)	79.3±32.3	74(50-114)	64.6±17.7	62(39-93)	0.149
DLCO-VA (ml/mmHg/dk)	87.7±22	82(60-129)	74.9±13.8	70.5(60-107)	102.5±13.4	102.5(93-112)	87.5±22.3	83(53-129)	0.225
6 DYM (m)	337±118	359(35-525)	361.7±116.2	380(120-500)	385±51.9	380(330-450)	342.8±115.7	345(90-490)	0.811

O2 Sat: Oksijen saturasyonu, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV 1: Birinci saniyede zorlu vital kapasite, DLCO: Karbon monoksit diffüzyon ölçümü, DLCO/VA: Karbonmonoksit diffüz ölçümü/Alveolar volüm, 6 DYM: 6 Dakika yürüme mesafesi

Tablo 16. Klinik sınıflar arasında farklar – Laboratuvar gösterciler

	Eisenmenger sendromu		Sol-Sağ şanta bağı PAH		Küçük defekte bağı PAH		Düzeltilen kalp cerrahisi sonrasında gelişen PAH		P değeri
	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	
Kreatinin (mg/dL)	0.77±0.16	0.78(0.52-1.4)	0.82±0.17	0.81(0.50-1.05)	0.71±0.17	0.63(0.6-0.98)	0.83±0.23	0.79(0.4-1.24)	0.362
Üre (mg/dL)	30.7±11.3	29.5(16-86)	32.1±9.73	29(22-56)	39.5±5.8	39.5(34-45)	33.4±17.3	28(20-87)	0.162
Ürik asit (mg/dL)	6.69±2.09	6.35(3.2-11.4)	6.09±2.07	5.25(3.4-11.4)	7.4±2.04	7.4(5.4-9.4)	5.55±1.81	5.2(2.7-9.7)	0.135
Sodyum (mEq/L)	140.7±3.7	141(130-148)	141.2±2.84	141(137-149)	141.5±6.6	142(134-148)	138.9±2.86	140(131-143)	0.177
Potasyum (mEq/L)	4.52±0.5	4.5(3.6-5.9)	4.47±0.35	4.5(3.7-5)	4.65±0.46	4.55(4.2-5.3)	4.35±0.62	4.3(3.5-5.6)	0.736
Kalsiyum (mEq/L)	9.2±0.58	9.3(7.5-10.7)	9.58±0.57	9.5(8.5-10.7)	8.92±0.56	9(8.3-9.4)	9.21±0.49	9.1(8.1-10.1)	0.182
Magnezyum (mEq/L)	2.03±0.28	2(1.6-2.8)	2.17±0.26	2.19(1.7-2.7)	2.02±0.09	2.05(1.9-2.1)	2.03±0.32	2.05(1.4-2.6)	0.309
Klor (mEq/L)	104.1±4.03	105(93-112)	103.5±2.87	104(99-109)	103.2±4.71	101.5(100-110)	100.8±5.69	101.5(91-111)	0.141
ALT (U/L)	17.21±8.91	14(5-42)	18.53±10.9	17(8-56)	25.75±20.1	20(9-54)	14.59±5.4	15(8-30)	0.608
AST (U/L)	21.35±6.17	20(13-38)	19.95±5.2	20(7-29)	33±23.6	26(13-67)	19.88±6.4	19(4-35)	0.710
GGT (U/L)	34.23±28.7	22(7-120)	30.22±24.7	22(8-113)	42.75±21.7	49.5(13-59)	43.59±42.2	28(13-172)	0.571
ALP (U/L)	95.5±86.7	73(21-563)	84.2±23.9	76(54-133)	68.5±6.45	67(63-77)	85.53±51.78	71(18-214)	0.826
T.Bilirubin (mg/dL)	0.88±0.39	0.81(0.21-2.18)	0.82±0.69	0.61(0.3-3.3)	0.98±0.43	0.94(0.51-1.54)	1.23±0.79	1.01(0.31-2.8)	0.232
D.Bilirubin (mg/dL)	0.26±0.13	0.24(0.05-0.62)	0.25±0.19	0.2(0.06-0.89)	0.32±0.16	0.36(0.15-0.47)	0.53±0.45	0.42(0.05-1.43)	0.333
İD.Bilirubin (mg/dL)	0.63±0.31	0.57(0.12-1.65)	0.57±0.59	0.4(0.14-2.78)	0.63±0.38	0.46(0.36-1.07)	0.68±0.44	0.55(0.25-1.63)	0.248
Total Protein (g/dL)	7.46±0.71	7.4(4.9-8.9)	7.52±0.51	7.6(6.7-8.5)	7.8±1.85	7.15(6.4-10.5)	7.16±0.63	7.2(5.8-8)	0.413

Tablo 16. Klinik sınıflar arasında farklar – Laboratuvar göstergileri (devam)

	Eisenmenger sendromu		Sol-Sağ şanta bağı PAH		Küçük defekte bağı PAH		Düzeltilen kalp cerrahisi sonrasında gelişen PAH		P değeri
	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	
Albumin (g/dL)	4.41±0.54	4.5(2.9-5.5)	4.68±0.34	4.7(3.9-5.3)	4.17±0.62	3.95(3.7-5.1)	4.31±0.46	4.55(3.2-4.9)	0.088
NT Pro BNP (pg/dL)	409±446	236(24-1581)	622±1386	98(17.3-5433)	3064±3571	1543(506-7145)	1539±1549	1146(99-4863)	0.006
CRP (mg/dL)	0.47±0.44	0.34(0.03-1.94)	0.26±0.34	0.1(0.03-1.3)	0.21±0.12	0.21(0.1-0.39)	0.47±0.32	0.47(0.03-0.96)	0.072
Hemoglobin (g/dL)	17.1±3.29	16.6(10.6-25)	15.8±3.74	16.1(9.8-23.2)	16.37±3.36	16.8(12.4-19.5)	13.1±2.64	13(9-19.3)	0.002
Hemotokrit (%)	53.5±9.25	51.4(38.2-74)	48.28±10.3	47.9(31.2-69.9)	51.95±10	55.6(37.2-59.4)	41.2±7.9	40.2(28.5-61.6)	0.001
Eritrosit (10⁶/μL)	6.24±1.12	6.17(4.41-8.66)	5.78±1.04	5.8(4.16-8.25)	6.52±1.65	6.42(4.61-8.64)	4.83±0.92	4.84(3.43-7.61)	<0.001
Lökosit (10 ³ /μL)	7.56±1.72	7.2(4.59-11.03)	6.99±1.23	7.24(4.25-8.43)	5.25±1.05	5.22(4.18-6.37)	7.0±2.47	6.72(2.8-12.4)	0.080
Trombosit (10 ³ /μL)	181.3±71	168.5(47-329)	181.3±51	166(102-303)	164±100	148(60-300)	212.2±108.5	186(97-526)	0.820
Demir (μg/dL)	75±69.9	47(20-289)	61±33.3	53.5(28-136)	60±37.1	45.5(34-115)	59.6±32.7	62(16-125)	0.987
FeBK (μg/dL)	396±81.4	386(294-644)	352±57.4	359(240-440)	363±61.1	369(300-422)	395±64	392(311-529)	0.454
Ferritin (μg/dL)	49.7±72.6	17.8(2.26-265)	72±113.4	26(6.29-397)	31.5±33	31.5(8.1-54.9)	35.7±33.2	19(9.6-115)	0.780
TSH (mU/L)	4.5±2.8	4.05(0.93-13.7)	4.2±4.8	2.9(0.36-21.9)	2.61±0.71	2.34(2.07-3.7)	3.35±2.35	2.77(0.9-10)	0.221
T4 (ng/dL)	1.28±0.4	1.17(0.7-2.4)	1.45±0.64	1.28(0.88-3.86)	1.24±0.32	1.18(0.93-1.66)	1.36±0.24	1.27(0.95-1.82)	0.060

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, NT-Pro BNP: N terminal pro B-tipi natriuretik peptid, CRP: C reaktif protein, FeBK: Demir bağlama kapasitesi, TSH: Tiroid stimulan hormon, T4: Tiroksin

Tablo 17. Klinik sınıflar arasında farklar – Ekokardiyografik parametreler

	Eisenmenger Sendromu		Sol-Sağ şant - PAH		Küçük defekt - PAH		Düzeltilen kalp cerrahisi - PAH		P değeri
	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	
SVDSÇ (cm)	4.07±0.97	3.9(2.0-6.3)	4.16±0.73	4.3(3.1-5.4)	3.6±0.49	3.55(3.1-4.2)	4.21±0.87	4.4(1.9-5.4)	0.351
LVSSÇ (cm)	2.57±0.74	2.4(1.2-4.2)	2.88±0.57	2.95(1.8-3.7)	2.0±0.43	1.9(1.6-2.6)	2.72±0.66	2.7(0.9-3.7)	0.060
SaVDSÇ (cm)	2.9±0.5	2.85(2-4.2)	3.37±0.65	3.3(2.4-5)	3.32±0.23	3.4(3.0-3.5)	3.34±0.59	3.2(2.5-4.4)	0.027
SaV D1 (cm)	4.45±0.46	4.7(3.8-4.9)	4.3±0.69	4.2(3.6-5.2)	4.0±1.27	3.7(2.9-5.4)	4.9±0.93	5.05(3.7-6.6)	0.464
SaV D2 (cm)	3.8±0.65	3.6(3.1-4.8)	3.6±1.35	3.1(2.3-5.1)	4.8±1.18	4.2(4.1-6.2)	4.65±1.09	4.75(2.9-5.9)	0.214
SaV D3 (cm)	6.2±1.23	6.15(4.7-8.4)	7.1±0.43	7.2(6.6-7.5)	6.9±1.3	6.5(5.9-8.4)	7.3±0.89	7.1(6.1-8.8)	0.207
SaV DK (cm)	1.1±0.29	1.05(0.5-1.5)	1.0±0.12	1.0(0.8-1.1)	1.05±0.35	1.05(0.8-1.3)	0.85±0.49	0.85(0.5-1.2)	0.816
PA (cm)	3.09±0.8	3.15(1.0-5.1)	3.55±0.96	3.6(2-5.2)	3.63±1.25	3.6(2.4-4.9)	3.21±0.62	3.25(2.2-4.1)	0.494
TAPSE (mm)	18.7±3.55	19(11-26)	20.75±6.88	19.0(12.0-33.0)	15.75±2.5	15.5(13.0-19.0)	15.3±4.1	16.0(7.0-20.0)	0.064
SaV Sm (mm)	10.85±2.68	11.0(7.0-18.0)	12.26±4.09	11(7.7-20)	9.0±1.41	9.0(8.0-10.0)	10.25±2.41	10.5(6.0-14.0)	0.529
TRV (m/sn)	4.52±0.66	4.48(3.26-5.69)	4.55±0.49	4.65(3.5-5.14)	4.38±0.93	4.2(3.55-5.4)	4.19±0.71	4.05(3.48-5.8)	0.363
sPAB (mmHg)	97.4±28.5	93.5(55-160)	99.9±27.7	99(50-160)	85.0±25.7	81(58-120)	81.5±40.0	70(30-180)	0.139
Qp/Qs	1.61±0.48	1.5(1.18-2.4)	2.28±1.08	2.15(1.0-4.2)	3.05±2.05	3.05(1.6-4.5)	-	-	0.324

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, SaVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı, SaV D1: Sağ ventrikül çapı-1, SaV D2: Sağ ventrikül çapı-2, SaV D3: Sağ ventrikül çapı-3, PA: Pulmoner arter çapı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, SaV Sm: Sağ ventrikül sistolik hızı, TRV: Triküspit geriakış hızı, Qp/Qs: Pulmoner akım/sistemik akım

Tablo 18. Klinik sınıflar arasında farklar – Kardiyak kateterizasyon parametreleri

	Eisenmenger S.		Sol-Sağ şant - PAH		Küçük defekt - PAH		Düzeltilmiş kalp cerrahisi - PAH		P değeri
	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	Ortalama ± SD	Median (Min – Max)	
SaAB (mmHg)	7.76±2.81	7.25(3-15.5)	7.97±4.23	7.5(3-18)	8.5±1.41	8.5(7.5-9.5)	11.6±8.3	11(2.5-38)	0.224
SaVSB (mmHg)	116.7±20.2	120(60-172)	99.1±24.2	99(60-140)	84±41	84(55-113)	78.3±22.3	77(50-120)	<0.001
SaVDB (mmHg)	9.65±4.4	10(0-20)	10.25±4.56	10(1-20)	12.5±3.5	12.5(10-15)	12±7.1	10(5-30)	0.669
sPAB (mmHg)	120.1±19.3	120(91-163)	98.1±27.1	103(50-140)	84±41	84(55-113)	77.8±22.3	77(50-120)	<0.001
dPAB (mmHg)	58.9±12.4	56(33-86)	45.8±18.9	49(13-75)	28±2.8	28(26-30)	35.3±16.8	31(9-72)	<0.001
oPAB (mmHg)	78.9±17.2	80(14-113)	67.9±24.2	68(27-110)	44±11.3	44(36-52)	52.2±18.1	52(25-92)	<0.001
PKUB (mmHg)	11.7±6.2	10(4-28)	11.8±5.6	12(3-25)	9.2±3.8	9.2(6.5-12)	11.7±4.3	11.5(4.5-20)	0.873
TPG (mmHg)	65.5±13.3	73(36-80)	57.2±27.2	60(20-91)	-	-	42.4±20.8	38(15-82)	0.082
DPG (mmHg)	41.2±14.6	41(25-58)	22.5±19.3	16.5(4-52)	-	-	24±16.2	20(8-55)	0.308
Qp/Qs	1.17±0.77	0.94(0.25-3.6)	2.05±0.87	1.75(1.18-4.2)	0.95±0.07	0.95(0.9-1.0)	-	-	0.001
KD (L/dk)	5.81±2.69	5.55(2.2-11)	4.53±1.06	4.6(3.08-5.8)	3.4±1.97	3.4(2.0-4.8)	4.76±1.49	4.5(2.4-6.8)	0.423
Kİ (L/dk/m ²)	3.47±1.65	3.1(1.7-7.0)	2.84±0.63	2.85(2.07-3.6)	1.95±0.77	1.95(1.4-2.5)	2.65±0.8	2.6(1.4-4.3)	0.425
PVD (dyn/s/cm-5)	16.8±8.5	15.7(5.3-41.6)	12.7±6.4	11.8(4.1-23.9)	11.3±4.3	11.3(8.3-14.4)	9.1±4.3	7.8(2.7-17.8)	0.015
SVD (dyn/s/cm-5)	23.3±19.5	16.2(8.2-78.6)	25.7±20.5	22.4(11.5-84.5)	-	-	14.9±5	13.7(5.2-25)	0.159
PVD/SVRD	0.91±0.3	0.91(0.1-1.43)	0.61±0.3	0.67(0.2-1.0)	-	-	0.85±0.83	0.65(0.22-3.5)	0.021

SaAB: Sağ atrium basıncı, SaVSB: Sağ ventrikül sistolik basıncı, SaVDB: Sağ ventrikül diyastolik basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, TPG: Transpulmoner gradiyent, DPG: Diyastolik pulmoner gradiyent, Qp/Qs: Pulmoner akım/Sistemik akım, KD: Kardiyak debi, Kİ: Kardiyak indeks, PVD: Pulmoner vasküler direnç, SVD: Sistemik vasküler direnç

Tablo 19. Klinik sınıfların ortalama yaşam süreleri

Klinik Sınıflama	Ortalama yaşam süresi (yıl)			LOG-RANK
	Estimate(yıl)	St.Error	%95 Güven aralığı	p değeri
Eisenmenger sendromu	21.27	1.76	17.8-24.7	0.022
Sol-Sağ şanta bağlı PAH	17.79	3.5	10.9-24.6	
Küçük defekte bağlı PAH	3.76	1.04	1.71-5.81	
Düzeltilici kalp cerrahisi sonrası PAH	10.84	2.08	6.76-14.9	

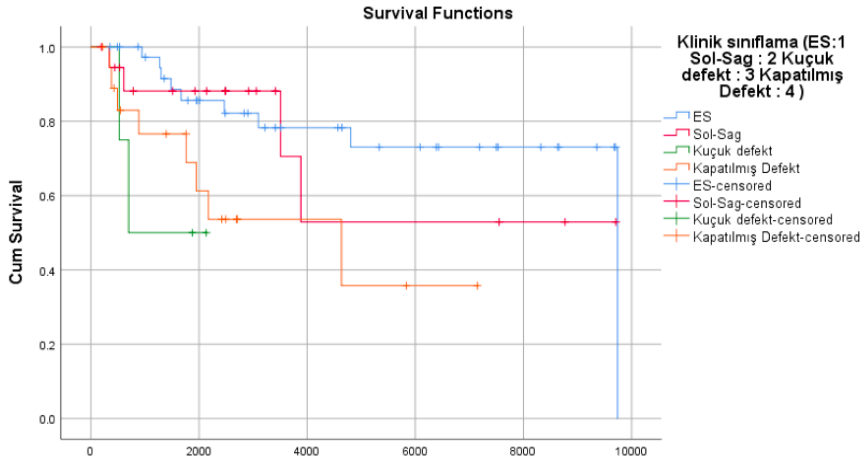
Eisenmenger grubunda ekokardiyografi ile ölçülen SaV çapı daha küçük bulundu. (Tablo 17) Sağ kalp kateterizasyonu verilerinden SaV Sistolik basıncı ($p<0.001$), sPAB ($p<0.001$), dPAB (<0.001), oPAB ($p<0.001$) Eisenmenger grubunda daha yüksek, Qp/Qs ise daha düşük ($p=0.001$) saptandı. PVR/SVR oranı Sağ-Sol şanta bağlı PAH grubunda daha düşük ($p=0.021$) idi. (Tablo 18)

Klinik sınıfların Log-Rank analizi ile kıyaslandığında ortalama yaşam süreleri Eisenmenger grubunda 21.27 yıl, Sol-Sağ şanta bağlı PAH grubunda 17.79 yıl, Düzeltilici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grubunda 10.84 yıl, Küçük defekt bağlı PAH grubunda ise 3.76 yıl saptandı. ($p=0.022$) (Tablo 19)

Kaplan-Meier analizlerine göre Eisenmenger, Sol-Sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekt bağlı PAH ve Düzeltilici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grupları için 5 yıllık sağkalım sırasıyla %85, %88, %50 ve %83 şeklinde idi. Eisenmenger, Sol-Sağ şanta bağlı PAH ve Düzeltilici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grupları için 10 yıllık sağkalım ise sırasıyla %78, %70 ve % 53 olarak saptandı. Küçük defekte bağlı PAH grubunda 10 yıllık veri olmadığından 10 yıllık sağkalım hesaplanamadı (Tablo 20) (Grafik 1).

Tablo 20. Klinik sınıfların 5 ve 10 yıllık sağkalımları

Klinik sınıf	5 yıllık Sağkalım		10 yıllık Sağkalım	
	Estimate	St.Error	Estimate	St.Error
Eisenmenger Sendromu	%85	0.06	%78	0.07
Sol-sağ şanta bağlı PAH	%88	0.079	%70	0.17
Küçük defekte bağlı PAH	%50	0.118	-	-
Düzeltilici kalp cerrahisi sonrasında PAH	%83	0.118	%53	0.171



Grafik 1. Klinik sınıfların sağkalım eğrileri

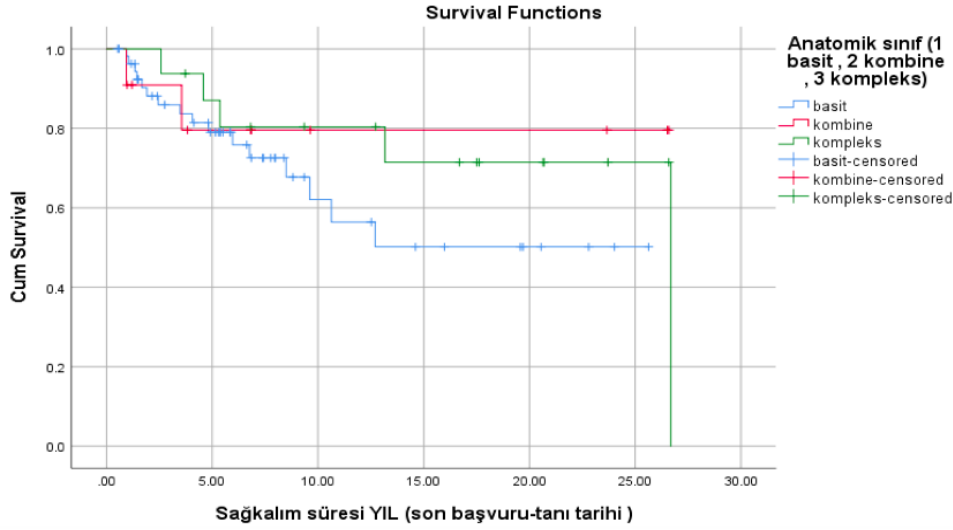
Anatomik sınıflar arasında ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.422$) (Tablo 21) Aynı zamanda Kaplan-Meier analizlerinde 5 yıllık sağkalımlar arasında da anlamlılık yoktu. (Basit, Kombine ve Kompleks lezyonlar için sırasıyla %79, %79 ve %87) (Tablo 22) (Grafik 2)

Tablo 21. Anatomik sınıfların ortalama yaşam süreleri

Anatomik Sınıflama	Ortalama yaşam süresi (yıl)			LOG-RANK p değeri
	Estimate	St.Error	%95 Güven aralığı	
Basit şant	16.12	1.87	12.4-19.7	0.422
Kombine lezyon	21.64	3.14	15.4-27.8	
Kompleks Lezyon	21.06	1.44	15.7-26.3	

Tablo 22. Anatomik sınıfların 5 yıllık sağkalımları

Anatomik sınıf	5 yıllık Sağkalım	
	Estimate	St.Error
Basit şant	%79	0.06
Kombine lezyon	%79	0.131
Kompleks lezyon	%87	0.08



Grafik 2. Anatomik sınıfların sağkalım eğrileri

DKH-PAH hastalarında mortalitenin prognostik faktörlerini değerlendirmek amacıyla hastalar ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. Yaş, kilo, oksijen saturasyonu, 6 DYM, EKG ve solunum fonksiyon testi parametreleri ile ölüm arasında doğrusal ilişki incelendiğinde 2 grup (ölüm gelişen ve gelişmeyen) arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 23)

Laboratuar parametrelerden Potasyum ($p=0.015$), Kalsiyum ($p=0.025$), Albumin ($p<0.001$), Hemoglobün ($p=0.039$), Hematokrit ($p=0.046$) ve Eritrosit ($p=0.033$) ölüm olan grupta daha düşük çıkarken, GGT ($p=0.017$), NT-Pro BNP ($p<0.001$) ve CRP ($p=0.034$) daha yüksek saptandı. Diğer laboratuar göstergiler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).

Ekokardiyografi verilerinden intraventriküler septum kalınlığı ($p=0.021$), SaV çapları (SaV D1, SaV D2 ve SaV D3 sırasıyla $p=0.030$, $p=0.012$, $p=0.033$) ve PA çapı ($p=0.012$) ölüm gerçekleşen grupta daha yüksek saptandı (Tablo 25).

Sağ kalp kateterizasyonu parametrelerinden ise SaA ve SaV diyastolik basıncı ölüm olan grupta yüksek saptanırken (sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.013$), transpulmoner gradient ve kardiyak debi düşük saptandı (sırasıyla $p=0.031$ ve $p=0.037$) (Tablo 26).

Tablo 23. Bazı parametreler ile ölüm arasında ilişki

	Ölüm olmayan n=59		Ölüm olan n=23		P değeri
	Ortalama±SD	Median (Min-Max)	Ortalama±SD	Median (Min-Max)	
Yaş	35.69±10.6	33(19-65)	42.9±17.7	42(20-77)	0.183
Kilo (kg)	60.5±19.3	58(20-135)	58.2±14.9	56(39-100)	0.570
O2 Sat. (%)	89±6.4	89(73-99)	89.9±7.1	92(73-98)	0.441
Kalp hızı	82.3±13.2	84(57-120)	82.1±17.6	76(58-115)	0.761
QRS süresi (msn)	107.6±22.2	102(72-194)	115.7±19.2	122(88-143)	0.103
PR mesafesi (msn)	168.5±33.8	160(110-282)	189.4±36	176(140-252)	0.058
QTc süresi (msn)	425.7±36.2	424(352-546)	409.6±79.5	429(159-517)	0.940
FVC (%)	73.8±21.8	79(20-116)	67.4±24.8	64(21-107)	0.319
FEV 1 (%)	66.8±22.5	67(21-119)	59.6±23.8	60(20-105)	0.240
FEV 1 /FVC (%)	80.4±13.3	81(41-114)	77.2±13.2	78(55-103)	0.386
DLCO (ml/mmHg/dk)	76.5±21	77(39-136)	70.7±21.6	68(42-106)	0.408
DLCO/VA (1/ml/mmHg/dk)	82.6±18	80.5(53-118)	90.3±25.9	84.5(64-129)	0.586
6 DYM (m)	357±105	380(35-525)	318	330(73-515)	0.320
<i>O2 Sat: Oksijen saturasyonu, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV 1: Birinci saniyede zorlu vital kapasite, DLCO: Karbon monoksit diffüzyon ölçümü, DLCO/VA: Karbonmonoksit diffüz ölçümü/Alveolar volüm, 6 DYM: 6 Dakika yürüme mesafesi</i>					

Tablo 24. Laboratuvar parametreler ile ölüm arasında ilişki

	Ölüm olmayan n=59		Ölüm olan n=23		P değeri
	Ortalama±SD	Median (Min-Max)	Ortalama±SD	Median (Min-Max)	
Kreatin (mg/dL)	0.8±0.17	0.79(0.5-1.4)	0.78±0.2	0.72(0.4-1.24)	0.530
Üre (mg/dL)	31.6±13.1	29.5(16-87)	33.3±10.1	31(20-59)	0.309
Ürik asit (mg/dL)	6.39±2.1	5.9(3.2-11.4)	6.1±1.7	6.2(2.7-9.7)	0.942
Sodyum (mEq/L)	141±2.9	140(135-149)	138.9±4.5	140(130-148)	0.102
Potasyum (mEq/L)	4.5±0.4	4.6(3.7-5.9)	4.2±0.5	4.3(3.5-5.4)	0.015
Kalsiyum (mEq/L)	9.4±0.5	9.4(7.5-10.7)	9.0±0.5	9.1(8.1-9.8)	0.025
Magnezyum (mEq/L)	2.0±0.29	2.0(1.6-2.8)	2.0±0.23	2.0(1.4-2.4)	0.993
Klor (mEq/L)	103.8±3.94	105(94-112)	101.2±4.93	102.5(91-106)	0.059
ALT (U/L)	17.9±9.8	16(5.0-56)	16.0±9.3	14(8.0-54)	0.476
AST (U/L)	20.7±6.1	20(7.0-38.0)	22.5±11.4	21.0(4-67)	0.564
GGT (U/L)	31.1±26.2	21(7-120)	49.4±39.7	40(12-172)	0.017
T. Bilirubin (mg/dL)	0.88±0.49	0.76(0.21-2.5)	1.1±0.75	0.81(0.46-3.33)	0.252
Total protein (g/dL)	7.44±0.68	7.5(4.9-8.9)	7.41±0.89	7.3(6.4-10.5)	0.071
Albumin (g/dL)	4.51±0.47	4.6(2.9-5.5)	4.29±0.54	4.5(2.9-5.3)	<0.001
Nt Pro BNP (pg/dL)	504±919	190(17.3-4863)	2278±2235	1516(357-7145)	<0.001
CRP (mg/dL)	0.3±0.03	0.29(0.03-1.94)	0.56±0.42	0.41(0.2-1.49)	0.034
Hemoglobin (g/dL)	16.49±3.6	16.2(9.2-25)	14.58±3.0	14.8(9-20.2)	0.039
Hematokrit (%)	50.9±10.2	49(28.5-78)	45.8±9.9	44.8(29.9-63.7)	0.046
Eritrosit (10⁶/μL)	6.01±1.2	5.75(3.89-8.66)	5.4±1.1	5.04(3.43-7.7)	0.033
Lökosit (10 ³ /μL)	7.39±1.8	7.44(2.8-12.4)	66.5±1.8	6.43(4.18-10.7)	0.070
Trombosit (10 ³ /μL)	191.36±84	180.5(47-526)	176.36±60	161(68-329)	0.567
Demir (μg/dL)	70.9±56.9	51(20-289)	54±34.8	49(16-125)	0.373
Ferritin (μg/dL)	42.9±57.5	22(2.26-265)	77.5±119.3	26.7(5.44-397)	0.644
TSH (mU/L)	3.78±2.7	3.1(0.36-13.7)	4.81±4.34	3.7(1.5-21.9)	0.240
T4 (ng/dL)	1.34±0.4	1.25(0.7-3.86)	1.34±0.3	1.2(0.8-2.4)	0.942

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil transferaz, ALP: Alkalin Fosfataz, NT-Pro BNP: N terminal pro B-tipi natriuretik peptid, CRP: C reaktif protein, FeBK: Demir bağlama kapasitesi, TSH: Tiroid stimulan hormon, T4: Tiroksin

Tablo 25. Ekokardiyografi parametreleri ile ölüm arasında ilişki

	Ölüm olmayan n=59		Ölüm olan n=23		P değeri
	Ortalama±S D	Median (Min- Max)	Ortalama±S D	Median(Min-Max)	
SVDSÇ (cm)	4.16±0.7	4.1(2.9-6.3)	3.93±1.1	4.05(1.9-6.2)	0.509
SVSSÇ (cm)	2.72±0.66	2.7(1.6-4.2)	2.48±0.75	2.45(0.9-3.6)	0.509
SaVDSÇ (cm)	3.06±0.55	3(2.2-5)	3.4±0.62	3.5(2-4.4)	0.406
İVS (cm)	1.04±0.29	1.0(0.6-2.2)	1.22±0.31	1.2(0.8-1.8)	0.021
SaV D1 (cm)	4.27±0.7	4.2(2.9-5.3)	5.1±0.79	5.0(4-6.6)	0.030
SaV D2 (cm)	3.81±0.97	3.5(2.3-5.9)	5.02±0.9	5.0(3.7-6.2)	0.012
SaV D3 (cm)	6.53±0.94	6.7(4.7-8.4)	7.64±0.97	8.0(6.1-8.8)	0.033
SaV DK (cm)	1.02±0.3	1.0(0.5-1.5)	1.15±0.05	1.15(1.1-1.2)	0.239
PA (cm)	3.0±0.8	2.95(1.0-5.1)	3.6±0.7	3.4(2.4-5.2)	0.012
TAPSE (mm)	18.6±4.7	18(9-33)	17.2±6	16(7-32)	0.368
SaV Sm (mm)	11±3.1	10.5(7-20)	10.9±3.2	10.5(6-17)	0.990
TRV (m/sn)	4.44±0.66	4.46(3.26-5.8)	4.46±0.62	4.4(3.48-5.69)	0.976
Qp/Qs	1.9±0.88	1.7(1.0-4.2)	3.45±1.48	3.45(2.4-4.5)	0.092

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, SaVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çap, SaV D1: Sağ ventrikül çapı-1, SaV D2: Sağ ventrikül çapı-2, SaV D3: Sağ ventrikül çapı-3, PA: Pulmoner arter çapı, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, SaV Sm: Sağ ventrikül sistolik velositesi, TRV: Triküspit gerikaçış hızı, Qp/Qs: Pulmoner akım/sistemik akım

Tablo 26. Sağ kalp kateterizasyonu parametreleri ile ölüm ilişkisi

	Ölüm olmayan n=59		Ölüm olan N=23		P değeri
	Ortalama±S D	Median (Min-Max)	Ortalama±S D	Median(Min- Max)	
SaAB (mmHg)	8.2±5.5	7.2(2.5-18)	10.3±3.9	10.2(2.5-18)	0.022
SaVSB (mmHg)	104.3±25.6	110(53-172)	89.75±25.6	110(53-172)	0.078
SaVDB (mmHg)	9.93±5.6	9(0-30)	12.33±3.7	12(7-20)	0.013
sPAB (mmHg)	106±26.8	110(50-163)	96.8±31.7	102(50-150)	0.283
dPAB (mmHg)	50.9±16.3	54(13-83)	44.4±22.3	50(9-86)	0.249
oPAB (mmHg)	70.3±20.7	73(14-113)	64.7±25.8	70(25-110)	0.470
PKUB (mmHg)	11±5.2	10(3-25)	13.25±5.73	12(4-28)	0.157
TPG (mmHg)	59.4±20.3	61.5(17-91)	37.7±23.9	27.5(15-82)	0.031
DPG (mmHg)	30.5±16.5	29.5(8-58)	20±18.5	15(4-55)	0.159
Qp/Qs	1.48±0.88	1.2(0.66-4.2)	1.5±1.01	1.0(0.25-3.2)	0.972
KD (L/dk)	5.33±2.01	5.1(2.2-11)	3.91±1.22	4.15(2-5.6)	0.037
Kİ (L/dk/m ²)	3.15±1.26	3.0(1.4-7)	2.39±0.62	2.4(1.4-3.5)	0.086
PVD (dyn/s/cm-5)	14.2±7.9	13.6(4-41)	10.8±5.7	12.4(2.7-21)	0.196
SVD (dyn/s/cm-5)	22.8±18.6	16.3(5.2-84.5)	18±9.3	13.4(11.5-41)	0.589
PVR/SVR	0.84±0.54	0.83(0.1-3.5)	0.7±0.31	0.82(0.22-1.06)	0.626

SaAB: Sağ atrium basıncı, SaVSB: Sağ ventrikü sistolik basıncı, SaVDB: Sağ ventrikül diyastolik basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, dPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, TPG: Transpulmoner gradiyent, DPG: Diyastolik pulmoner gradiyent, Qp/Qs: Pulmoner akım/Sistemik akım, KD: Kardiyak debi, Kİ: Kardiyak indeks, PVD: Pulmoner vasküler direnç, SVD: Sistemik vasküler direnç

Supraventriküler aritmi, KKY nedeniyle hospitalizasyon ve pulmoner tromboemboli gibi advers olayların ölüm olan hasta grubunda daha sık görüldüğü saptandı (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.01$ ve $p=0.02$). Aynı zamanda ölüm olan hasta grubunda DSÖ-FS 3 ve yüksek riskli hastaların daha fazla olduğu saptandı ancak p değeri verilemedi (Tablo 27).

Tablo 27. Bazı kategorik parametrelerin ölüm ile ilişkisi

	Ölüm olmayan n=59 n(%)	Ölüm olan n=23 n(%)	P değeri
Kadın cinsiyet	36(61)	15(65)	0.725
Supraventriküler Aritmi	8(13.6)	9(39.1)	0.012
KKY nedeniyle hospitalizasyon	7(11.9)	16(19.5)	0.05
PA'nın koroner arterlere basısı	1(1.7)	1(4.3)	0.485
PTE	1(1.7)	4(17.4)	0.020
SVO	2(3.4)	1(4.3)	1.000
Kranial abse	2(3.4)	1(4.3)	1.000
Hemoptizi	10(16.9)	4(17.4)	1.000
Sağ aks	37(64.9)	13(61.9)	0.806
P Pulmonale	28(51.9)	7(41.2)	0.443
RVH	44(77.2)	15(71.4)	0.599
D2-D3-AVF ve V1-V4 ST depresyonu	13(22.8)	12(57.1)	0.004
D2-D3-AVF ve V1-V4 T dalga inversiyonu	23(40.4)	16(76.2)	0.010
DSÖ-FS 1	0	0	
DSÖ-FS 2	34(61.8)	8(34.8)	
DSÖ-FS 3	21(38.2)	15(65.2)	
DSÖ-FS 4	0	0	
Düşük risk	19(32.2)	0	
Orta risk	21(38.2)	17(73.9)	
Yüksek risk	2(3.4)	6(26.1)	
<i>KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PA: Pulmoner arter, PTE: Pulmoner tromboemboli, SVO: Serebrovasküler olay, RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi, DSÖ-FS: Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıflaması</i>			

İki grup (ölüm olan ve olmayan) arasında anlamlı fark saptanan tüm parametrelerin tek-değişkenli COX regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucunda 17 parametre ile ölüm arasında ciddi ilişki bulundu (Tablo 28).

Tablo 28. Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Parametre	P değeri	%95 güven aralığı
Potasyum (mEq/L)	0.008	0.089 – 0.701
GGT (U/L)	0.011	1.004 – 1.029
Nt-Pro BNP (pg/mL)	< 0.001	1.000 – 1.001
CRP (mg/dL)	0.032	1.085 – 6.463
Hemaglobin (g/dL)	0.010	0.692 – 0.952
Hematokrit (%)	0.016	0.879 – 0.986
Eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)	0.011	0.314 – 0.858
SaVDSÇ (cm)	0.017	1.153 – 4.319
Pulmoner arter çapı (cm)	0.015	1.151 – 3.765
TPG (mmHg)	0.020	0.929 – 0.994
Kardiyak Debi (L/dk)	0.009	0.327 – 0.850
SaAB (mmHg)	0.013	1.033 – 1.320
SaVDB (mmHg)	0.018	1.023 – 1.276
KKY nedeniyle hospitalizasyon	< 0.001	2.374 – 13.293
Pulmoner emboli	0.021	1.214 – 10.901
D2-D3-AVF ve V1-V4 ST depresyonu	0.016	1.228 – 7.196
D2-D3-AVF ve V1-V4 T (-)	0.010	1.368 – 10.568

GGT: Gama Glutamil transferazi, NT-Pro BNP: N terminal pro b-tipi natriuretik peptid, CRP: C reaktif protein, SaVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çap, TPG: Transpulmoner gradient, SaAB: Sağ atriyum basıncı, SaVDB: Sağ ventrikül diyastolik basıncı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, D2-D3-AVF ve V1-V4 T(-): D2-D3-AVF ve V1-V4 T dalga inversiyonu

Tablo 29. Çok-değişkenli Cox regresyon analiz sonucu

Parametre	P değeri	%95 güven aralığı
Nt-Pro BNP (pg/mL)	0.009	1.000 – 1.001
Sağ Atriyum basıncı (mmhg)	0.022	1.045 – 1.754

Nt-Pro BNP: N terminal pro b-tipi natriuretik peptid

Bu 17 parametreden 6 farklı model yapılarak çok-değişkenli COX regresyon analizleri uygulandı. Çok-değişkenli analizlerin sonucunda Nt-Pro BNP ve SaA basıncı ölüm ile çok yüksek derecede ilişkili bulundu (sırasıyla p=0.009 ve 0.022) (Tablo 29).

Psikosoyal Ölçek Sonuçları

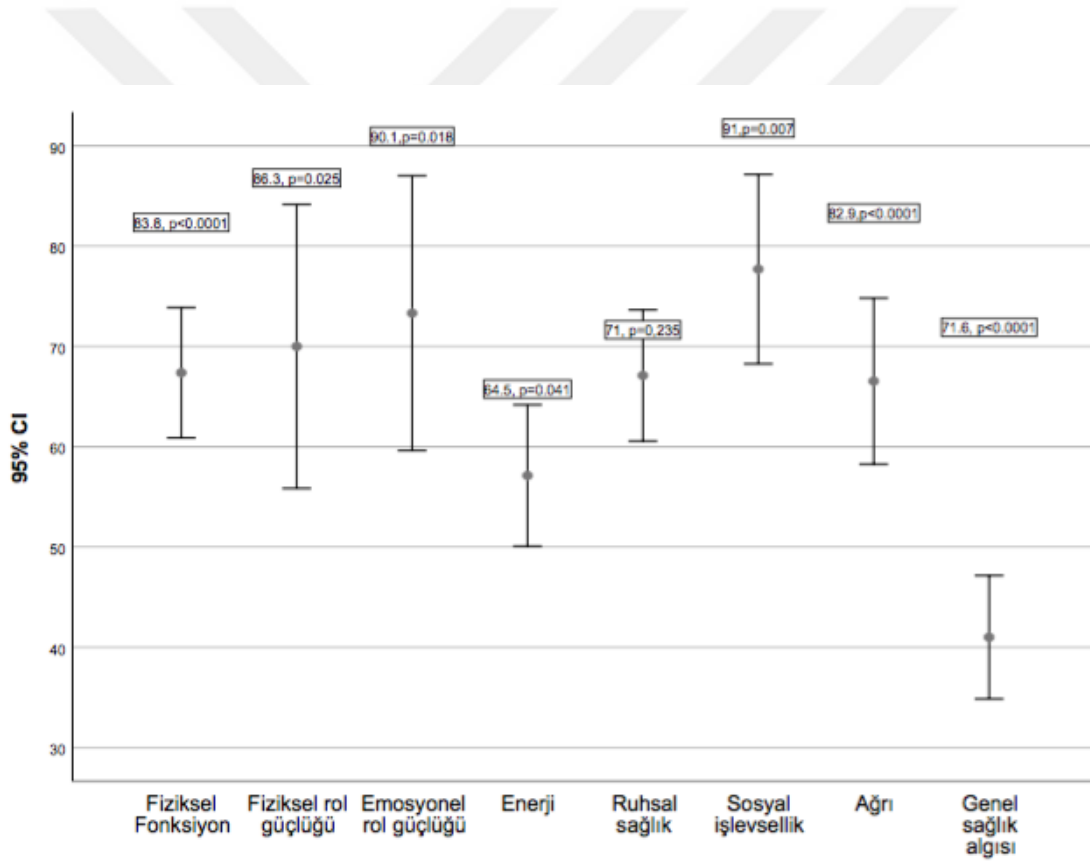
Tablo 30. Psikososyal ölçekler

	Min.-Maks.	Ortalama	SD	Medyan
Hayat kalitesi (SF-36) ölçeği				
Fiziksel Fonksiyon	10-95	67.38	20.31	70
Fiziksel rol güçlüğü	0-100	70	44.28	100
Emosyonel rol güçlüğü	0-100	73.31	42.85	100
Enerji, Vitalite	0-95	57.13	22.04	60
Ağrı	10-100	66.5	25.88	67.5
Sosyal işlevsellik	0-100	77.7	29.52	87
Ruhsal sağlık	12-100	67.1	20.44	70
Genel sağlık algısı	0-75	41	19.22	40
Hastane anksiyete-Depresyon ölçeği				
Anksiyete	1-16	6.1	3.45	6
Depresyon	0-16	5.28	4	5
Montreal Bilişsel değerlendirme ölçeği				
Bilişsel değerlendirme puanı	7-27	18.3	5	18

Kırk hastaya yaşam kalitesi ölçeği (SF 36), Hastane Anksiyete-Depresyon ölçeği ve Montreal Bilişsel değerlendirme ölçeği uygulandı. Ölçeklerden alınan sonuçlar Tablo 30'de özetlenmiştir. Hasta grubunun SF 36 ortalama değerleri Türkiye ortalamaları ile kıyaslandı. Ruhsal sağlık altgrubu dışında diğer tüm altgruplar Türkiye ortalamalarının altında saptandı (Tablo 31).

Tablo 31. SF 36 alt grup parametrelerinin Türkiye ortalamaları ile kıyaslaması

SF 36 altgrupları	DKH-PAH, (Ort±SD)	Türkiye ortalaması (Ort±SD)	P değeri
Fiziksel fonksiyon	67.3±20.3	83.8±20.0	p<0.001
Fiziksel rol güçlüğü	70.0±44.3	86.3±24.9	p=0.025
Emosyonel rol güçlüğü	73.3±42.8	90.1±12.9	p=0.018
Enerji, Vitalite	57.1±22.0	64.5±12.9	p=0.041
Ağrı	66.5±25.8	82.9±18.9	P<0.001
Sosyal işlevsellik	77.7±29.5	91.0±12.9	P=0.007
Ruhsal sağlık	67.1±20.4	71.0±11.0	p=0.235
Genel sağlık algısı	41.0±19.2	71.6±16.1	P<0.001



Grafik 3. SF 36 alt grup parametrelerinin Türkiye ortalamaları ile karşılaştırılması

Aynı zamanda yaşla Anksiyete ve Depresyon arasında hafif düzeyde pozitif (sırasıyla p=0.036, r=0.336 ve p=0.041, r=0.329), Nt-Pro BNP düzeyi ile Enerji ve Ağrı arasında hafif düzeyde negatif (sırasıyla p=0.040, r=-0.335 ve p=0.024, r=-0.365), Sodyum düzeyi ile Ağrı arasında orta düzeyde pozitif (p=0.001, r=0.518), Klor düzeyi ile sosyal işlevsellik arasında hafif düzeyde pozitif (p=0.043, r=0.322), Ürik asit düzeyi ile Fiziksel

fonksiyon arasında hafif düzeyde negatif ($p=0.027$, $r=-0.355$), Demir düzeyi ile Ruhsal sağlık arasında hafif düzeyde pozitif ($p=0.033$, $r=0.356$), CRP düzeyi ile Sosyal işlevsellik arasında orta düzeyde negatif ($p=0.004$, $r=-0.648$), SaA alanı ile Fiziksel rol güçlüğü arasında orta düzeyde pozitif ($p=0.042$, $r=0.549$), PKUB ile Fiziksel fonksiyon hafif düzeyde negatif ($p=0.003$, $r=-0.394$), Kardiyak debi ile Fiziksel fonksiyon ve Genel sağlık arasında orta düzeyde pozitif (sırasıyla $p=0.022$, $r=0.523$ ve $p=0.042$, $r=0.471$), 6 DYM ile Fiziksel fonksiyon arasında orta düzeyde ($p=0.003$, $r=0.475$), Genel sağlık algısıyla ise hafif düzeyde ($p=0.048$, $r=0.323$) pozitif, Fiziksel rol güçlüğü ile hafif düzeyde negatif ($p=0.022$, $r=-0.370$), DSÖ-FS ile Fiziksel fonksiyon arasında orta düzeyde ($p=0.006$, $r=0.433$), Fiziksel rol güçlüğü ile hafif düzeyde pozitif ($p=0.016$, $r=-0.382$) Enerji ile ise hafif düzeyde ($p=0.036$, $r=-0.336$) negatif ilişki saptandı (Tablo 32).

HAD ölçeği sonuçları incelendiğinde anksiyete skoru 6 ± 3.45 , depresyon skoru 5.28 ± 4 saptandı ve 10 (%25) hastanın depresyon açısından, 5 (%12.5) hastanın ise anksiyete bozukluğu açısından risk taşıdığı ortaya çıktı. Aynı zamanda HAD ölçeği ile SF 36 parametreleri arasında korelasyon saptandı (33). Montreal bilişsel değerlendirme ölçeğinin ortalama puanı 18.3 ± 5 saptandı ve ölçek uygulanan 40 hastadan 26 (%65)'de hafif bilişsel bozukluk olabileceği görüldü.

Tablo 32. SF 36 alt grup parametrelerinin diğ er parametrelerle korolasyonu

	FF	FR	ER	EV	VA	Sİ	RS	GS	HAD-A	HAD-D
Yaş	p=0.321 r=-0.163	p=0.110 r=-0.260	p=0.513 r=-0.108	p=0.405 r=-0.137	p=0.746 r=0.54	p=0.485 r=-0.115	p=0.618 r=-0.082	p=0.399 r=-0.139	p=0.036 r=0.336	p=0.041 r=0.329
NT Pro BNP	p=0.138 r=-0.245	p=0.058 r=-0.310	p=0.126 r=-0.253	p=0.040 r=-0.335	p=0.024 r=-0.365	p=0.781 r=-0.047	p=0.913 r=-0.018	p=0.047 r=-0.324	p=0.204 r=0.211	p=0.104 r=0.268
Sodyum	p=0.277 r=0.176	p=0.014 r=0.385	p=0.102 r=0.262	p=0.449 r=0.123	p=0.001 r=0.518	p=0.109 r=0.257	p=0.100 r=0.264	p=0.080 r=0.280	p=0.143 r=-0.236	p=0.183 r=-0.215
Klor	p=0.214 r=0.201	p=0.005 r=0.433	p=0.071 r=0.665	p=0.115 r=0.253	p=0.269 r=0.179	p=0.043 r=0.322	p=0.879 r=0.025	p=0.085 r=0.139	p=0.758 r=0.050	p=0.827 r=-0.036
Ürik asid	p=0.027 r=-0.355	p=0.091 r=-0.274	p=0.761 r=0.050	p=0.225 r=-0.199	p=0.581 r=-0.091	p=0.726 r=0.058	p=0.367 r=0.149	p=0.375 r=-0.146	p=0.491 r=-0.113	p=0.484 r=0.115
Demir	p=0.947 r=-0.011	p=0.939 r=-0.013	p=0.669 r=0.074	p=0.271 r=0.189	p=0.258 r=0.193	p=0.329 r=0.167	p=0.033 r=0.356	p=0.116 r=-0.501	p=0.497 r=-0.117	p=0.186 r=-0.226
CRP	p=0.726 r=0.089	p=0.277 r=-0.271	p=0.214 r=-0.308	p=0.115 r=-0.385	p=0.624 r=-0.124	p=0.004 r=-0.648	p=0.305 r=-0.255	p=0.116 r=-0.384	p=0.158 r=0.348	p=0.055 r=0.459
SaA alanı	p=0.343 r=-0.274	p=0.042 r=-0.549	p=0.253 r=-0.328	p=0.456 r=-0.217	p=0.428 r=0.230	p=0.779 r=0.083	p=0.661 r=-0.129	p=0.693 r=-0.116	p=0.727 r=-0.103	p=0.261 r=0.323
PKUB	p=0.047 r=-0.394	p=0.617 r=-0.103	p=0.369 r=-0.184	p=0.517 r=0.133	p=0.191 r=-0.265	p=0.644 r=-0.095	p=0.497 r=0.139	p=0.160 r=-0.284	p=0.718 r=0.074	p=0.281 r=0.220
KD	p=0.022 r=0.523	p=0.472 r=0.176	p=0.614 r=0.124	p=0.490 r=0.169	p=0.824 r=0.055	p=0.411 r=0.200	p=0.239 r=0.284	p=0.042 r=0.471	p=0.191 r=-0.314	p=0.072 r=-0.423
6 DYM	p=0.003 r=0.475	p=0.022 r=-0.370	p=0.605 r=0.087	p=0.053 r=0.316	p=0.382 r=0.146	p=0.661 r=0.073	p=0.639 r=0.079	p=0.048 r=0.323	p=0.115 r=-0.260	p=0.307 r=-0.170
DSÖ-FS	p=0.006 r=-0.433	p=0.016 r=0.382	p=0.337 r=0.158	p=0.036 r=-0.336	p=0.186 r=-0.217	p=0.809 r=-0.040	p=0.926 r=-0.016	p=0.131 r=-0.246	p=0.061 r=0.303	p=0.090 r=0.275

Nt-Pro BNP: N terminal Pro b tipi natriüretik peptid. CRP: C reaktif protein, SaA alanı: Sağ atriyum alanı, PKUB: Pılmoner kapiller uç basıncı, KD: Kardiyak debi, 6 DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, DSÖ-FS: Dünya Sağlık örgütü – fonksiyonel sınıf, FF: Fiziksel fonksiyon, FR: Fiziksel rol güçlüğü, ER: Emosyonel rol güçlüğü, EV: Enerji-vitalite, VA: Vücut ağrısı, Sİ: Sosyal işlevsellik, RS: Ruhsal sağlık, GS: Genel sağlık algısı, HAD-A: Hastane Anksiyete-Depresyon – Anksiyete, HAD-D: Hastane Anksiyete-Depresyon – depresyon,

Tablo 33. SF 36 alt grup parametrelerinin HAD ölçeği ile korelasyonu

	FF	FR	ER	EV	VA	Sİ	RS	GS
HADS-D	p=0.005 r=-0.432	p=0.217 r=-0.200	p<0.001 r=-0.611	p<0.001 r=-0.661	p=0.016 r=0.380	p=0.001 r=-0.492	p=0.001 r=-0.525	p<0.001 r=-0.580
HADS-A	p=0.210 r=-0.202	p=0.092 r=0.572	p=0.005 r=-0.436	p=0.003 r=-0.462	p=0.02 r=-0.365	p=0.158 r=-0.227	p=0.003 r=-0.460	p=0.155 r=-0.229

Nt-Pro BNP: N terminal Pro b tipi natriüretik peptid. CRP: C reaktif protein, SaA alanı: Sağ atriyum alanı, PKUB: Pılmoner kapiller uç basıncı, KD: Kardiyak debi, 6 DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, DSÖ-FS: Dünya Sağlık örgütü – fonksiyonel sınıf, FF: Fiziksel fonksiyon, FR: Fiziksel rol güçlüğü, ER: Emosyonel rol güçlüğü, EV: Enerji-vitalite, VA: Vücut ağrısı, Sİ: Sosyal işlevsellik, RS: Ruhsal sağlık, GS: Genel sağlık algısı, HAD-A: Hastane Anksiyete-Depresyon – Anksiyete, HAD-D: Hastane Anksiyete-Depresyon – depresyon,

4. TARTIŞMA

Son zamanlarda, kalp cerrahisi ve perioperatif bakımın büyük başarıları sonucunda yetişkin doğumsal kalp hastalarının, özellikle de kompleks DKH olan hastaların sağkalımında belirgin artış olmuştur. İntra- ya da ekstrakardiyak şant varlığında herhangi bir DKH pulmoner arterlerde basınç artışına, pulmoner dolaşımın aşırı yüklenmesine ve sonuç olarak da PAH gelişmesine yol açabilir. DKH hastalarının %5 ila %10'da PAH geliştiği düşünülüyor ki PAH, DKH'nın herhangi bir aşamasında gelişebilir ve gelişmesi kötü egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi ile beraber yüksek morbidite ve mortalite ile de karakterizedir.

DKH-PAH, hem çok heterojen bir hasta popülasyonunu temsil etmesi, hem de yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle tanısı, tedavisi ve takibi zor bir hastalık grubudur. Bu nedenle DKH-PAH hastalarını daha iyi tanımlamak için çeşitli sınıflamalar önerilmiştir. Ancak bu sınıflamalardan ikisi (Anatomik-Fizyolojik sınıflama ve Klinik sınıflama) güncel klavuzlarda daha ön plana çekilmiştir. Yıllardır kullanılan Anatomik-Fizyolojik sınıflamanın günümüzdeki versiyonu DKH'nın tipi (Basit, Kombine, Kompleks), lezyonun boyutu (küçük, büyük), hemodinamik özelliği (restriktif, non-restriktif) ve şantın yönü (sol-sağ,sağ-sol, 2 yönlü) ile ilgili fikir vermektedir. Son yıllarda kullanılmaya başlanılan klinik sınıflama ise hem daha basit olması, hem de DKH-PAH'ı klinik açıdan daha iyi özetlemesi ile ön plana geçmeye başlamıştır.

Literatürde DKH-PAH popülasyonunun epidemiyolojisi, sağkalımı ve prognostik göstergileri ile ilgili çok fazla makale bulunmamaktadır. Özellikle DKH-PAH hastalarının klinik subgruplarının uzun dönemde prognoz ve sağkalım açısından farkı şimdiye kadar sadece 4 makede karşılaştırılmıştır (tablo 34). İlk makale **N.Manes ve arkadaşları** tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Çalışma tek-merkezli ve retrospektif olup 192 DKH-PAH hastası dahil edilmiştir. Çalışmada Klinik subgruplar karşılaştırılmış, aynı zamanda hastaların 5, 10 ve 20 yıllık sağkalımları değerlendirilmiştir (64). 2015 yılında **R.A Gonzales ve arkadaşları** tarafından yayınlanan retrospektif ve çok-merkezli çalışmada ise 240 DKH-PAH hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışma aslında REHAB kayıt çalışmasının subgrup analizi idi ve hastalar ES, Küçük defekte bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH olmakla 3 grupta değerlendirilmiş, sol-sağ şanta bağlı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. (65) 2016 yılında **Sh.Ramjug ve arkadaşları** tarafından 240 hasta ile yapılan bir retrospektif, tek-merkezli çalışmada ise hastalar hem Anatomik-Fizyolojik sınıflama ile hem de Klinik sınıflama ile subgruplara ayrılmış ve subgrupların sağkalımları karşılaştırılmıştır (66). Bu konuda en geniş çaplı çalışma 2018 yılında **C.Vijarnson ve arkadaşları** tarafından

yapılmıştır. Tek-merkezli retrospektif çalışmaya 174'ü 18 yaşın altında olmakla 366 DKH-PAH hastası dahil edilmiştir. Hastalar hem Anatomik-Fizyolojik, hem de Klinik sınıflama gereğince subgruplara ayrılmış, subgruplar arasında sağkalım farkı ve DKH-PAH hastalarında mortalitenin prognostik göstericileri değerlendirilmiştir (67).

Tablo 34. DKH-PAH hastalarının klinik subgruplarının uzun dönemde prognoz ve sağkalım açısından karşılaştıran çalışmalar

Çalışma	Yıl	Ülke	Metod	Hasta sayısı
N.Manes ve ark.	2014	İtalya	Tekmerkez, Retrospektif	192
R.A.Gonzales ve ark. (REHAB)	2015	İspanya	Çokmerkez, Retrospektif	240
S.Ramjug ve ark.	2016	İngiltere	Tekmerkez, Retrospektif	240
S.Vijarnson ve ark	2018	Tayland	Tekmerkez, Retrospektif	366 (çocuk+yetişkin)

Bu çalışmaların ışığında biz de yaptığımız çalışmada kliniğimizde en az 6 ay izlenmiş olan 82 DKH-PAH hastasını geriye dönük olarak inceledik. Hastaları Anatomik-Klinik sınıflamaya göre 3 gruba (Basit, Kombine , Kompleks) ve Klinik sınıflamaya göre 4 gruba (ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekte bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisi sonrasında gelişen PAH) ayırdık. Gruplar arasında sağkalım karşılaştırılması yapıldığında Klinik sınıflamada ES sınıfının ortalama yaşam süresinin daha uzun [21.27 ± 1.76 (yıl)], Küçük defekte bağlı PAH sınıfının ise daha kısa [3.76 ± 1.04 (yıl)] olduğu saptandı ($p=0.022$). Beş yıllık sağkalım ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekt bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grupları için sırasıyla %85, %88, %50 ve %83 şeklinde idi. ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grupları için 10 yıllık sağkalım ise sırasıyla %78, %70 ve % 53 olarak saptandı. Küçük defekte bağlı PAH grubu için 10 yıllık veri yoktu.

Literatürde klinik sınıfların sağkalımını karşılaştıran diğer çalışmalarını değerlendirdiğimizde **S.Ramjug ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada klinik sınıflarının sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.85$). **R.A.Gonzales ve arkadaşlarının REHAP** kayıt çalışmasında ise düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grubunun sağkalımı ES grubuna göre daha kötü saptanmış ($p=0.04$), küçük defekte bağlı PAH grubunun sağkalımı ise ES grubundan daha iyi olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır. **N.Manes ve arkadaşlarının** çalışmasında ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekte bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisi sonrasında gelişen PAH sınıflarının 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %93, %93, %88 ve %83, 10 yıllık sağkalımları ise %89, %93, %88 ve %65 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak sol-sağ şanta bağlı PAH grubunun sağkalımı daha iyi idi, ama çalışmamızdan farklı olarak en kötü sağkalım küçük defekte bağlı PAH grubunda değil, düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grubunda idi. **C.Vijarnson ve arkadaşlarının** çalışmasında bizim çalışmamızla benzer olarak ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekte bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisi sonrasında gelişen PAH sınıflarının 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %95.9, %95.8, %85.7 ve %90.9, 10 yıllık sağkalımları ise %82.5, %92.6, %64.3 ve % 79.5 şeklinde bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm gruplarda sağkalımın diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında kısmen daha düşük olması ülkemizde hastaların sosyokültürel ve eğitim düzeyleri ile, aynı zamanda hastaneye geç başvurmaları ve geç tanı almaları ile ilişkili olabilir.

Küçük defekte bağlı PAH grubunun sağkalımı bizim çalışmamızda ve **Vijarnson ve arkadaşlarının** çalışmasında en kötü sağkalıma sahip grup olsa da, **N.Manes ve arkadaşlarının** çalışmasında Düzeltici kalp cerrahisi sonrasında gelişen PAH grubundan daha iyi, hatta **R.A.Gonzales ve arkadaşlarının REHAP** kayıt çalışmasında ES grubundan bile daha iyi saptanmıştır. Küçük defekte bağlı PAH grubunda sağkalımın çeşitli çalışmalarda değişiklik göstermesi bu grupta olan hasta sayının diğer gruplara kıyasla çok daha az olması (Çalışmamızda 4, N.Manes ve arkadaşlarının çalışmasında 10, C.Vijarnson ve arkadaşlarının çalışmasında 11, R.A.Gonzales ve arkadaşlarının çalışmasında ise 20 hasta) ile ve fizyopatolojisinin net bilinmemesi ile açıklanabilir. Olasılıkla bu grup hastalar idiopatik PAH ile karışabilmektedir.

Çalışmamızda on yıllık izlemde ES sağkalımı Sol-sağ şanta bağlı PAH grubundan daha iyi saptanması uzun süreli izlemde sağkalımın sadece fenotipe bağlı olmayıp multifaktoriyel etkenlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada klinik sınıflar karşılaştırılarak, tüm parametrelerin sınıflar arasında dağılımı incelendi. Sonuç olarak ES hastalarının daha genç ($p=0.022$), daha zayıf ($p=0.027$) ve oksijen düzeylerinin daha düşük olduğu ($p=0.001$) saptandı. Benzer şekilde **N.Manes ve arkadaşlarının** çalışmasında da ES grubu hastaları daha genç ($p=0.0002$) idi.

Çalışmamızda **N.Manes ve arkadaşlarının** çalışmasında da olduğu gibi 6 DYM ve DSÖ-FS gruplar arasında farklılık göstermiyordu. **C.Vijarnson ve arkadaşlarının**

çalışmasında ise ES hastalarının daha çoğu tanı anında DSÖ-FS 3-4 olarak saptanmıştır (p<0.001).

Laboratuvar göstericilerden hemoglobin, hematokrit ve eritrosit ES grubunda daha yüksek (sırasıyla p=0.002, p=0.001 ve p<0.001) saptanırken, Nt-Pro BNP düzeyi küçük defekte bağlı PAH grubunda daha yüksek (p=0.006) idi. **C.Vijarnson ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada da ES grubunda hematokrit düzeyleri daha yüksek idi. Diğer çalışmalarda sınıflar arasında Nt-Pro BNP farkına ise bakılmamıştır.

Yaptığımız çalışmada SaKK parametrelerinden SaV-DB, sPAB, dPAB, oPAB, PVD ve PVD/SVD oranının ES grubunda daha yüksek (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.015 ve p=0.021), Qp/Qs oranının ise sol-sağ şanta bağlı PAH grubunda daha yüksek (p=0.001) olduğu görülmüştür. **N.Manes ve arkadaşlarının** çalışmasında çalışmamızla benzer olarak oPAB ve PVD ES grubunda daha yüksek saptanmıştır (her ikisi için p<0.0001) ve ek olarak ortalama SaAB küçük defekte bağlı PAH grubunda daha yüksek saptanmıştır (p<0.001). **C.Vijarnson ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak oPAB ve PVD ES grubunda (her ikisi için p<0.001), Qp/Qs oranı ise sol-sağ şanta bağlı PAH grubunda (p<0.001) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak ise SaV-DB ES grubunda değil de, küçük defekte bağlı PAH grubunda daha yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Çalışmamızda hastalar Anatomik-Fizyolojik sınıflamaya göre 3 gruba (basit, kombine ve kompleks şant) ayrılarak ortalama yaşam süreleri ve 5 yıllık sağkalımları karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.422). Benzer şekilde **C.Vijarnson ve arkadaşlarının** çalışmasında da Anatomik-Fizyolojik sınıflar (basit pre-trikuspit, basit post-trikuspiti kombine ve kompleks şant) arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0.1) **S.Ramjug ve arkadaşlarının** çalışmasında ise hastalar pre-trikuspit, post-trikuspit ve kompleks şant olarak 3 grubu ayrılmış, ve sonuç olarak pre-trikuspit şant grubunda sağkalım daha yüksek saptanmıştır (p=0.04).

Özetlemek gerekirse, yaptığımız çalışmada allta yatan defektin anatomik tipinden bağımsız olarak klinik fenotiplerin sağkalım ve prognozla ilgili daha iyi fikir verdiği saptandı. Özellikle klinik fenotiplerden Sol-sağ şanta bağlı PAH ve ES'de diğer sınıflara kıyasla daha iyi sağkalım görüldü. Küçük defekte bağlı PAH grubu çalışmamızda en kötü sağkalıma sahip grup olsa da 10 yıllık izlemde Düzeltici kalp cerrahisi sonrası gelişen PAH grubunun da sağkalımında belirgin azalma izlendi.

Çalışmamızda aynı zamanda hastalar ölüm gerçekleşen ve ölüm gerçekleşmeyen olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı ve tüm parametrelerin ölüm ile doğrusal ilişkisi değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklı olan parametrelere tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulanarak ölümün prediktif faktörleri saptandı. Literatürde DKH-PAH hastalarında mortalitenin prediktif faktörlerini araştıran birkaç çalışma vardır ama bu çalışmaların çoğu sadece ES popülasyonu üzerinde yapılmıştır. Tüm DKH-PAH gruplarını içeren ise sadece 5 çalışma bulunmaktadır (tablo 35). Bunlardan **M.Drakopoulou ve arkadaşlarının** çalışmasında sadece 1 parametre - aritmi değerlendirilmiş ve hem tek-değişkenli, hem de çok-değişkenli analizlerde mortalite açısından öngördürücü bulunmuştur ($p<0.001$) (68). Birden fazla parametrenin değerlendirildiği 4 çalışmadan birincisi **M.J. Schuurin ve arkadaşlarının** 2015 yılında yaptığı 91 hastanın dahil edildiği çok merkezli ve prospektif çalışmadır (69). Diğerleri ise **M.T.U Schuijt ve arkadaşlarının** 92 hasta ile yaptığı çok merkezli, prospektif çalışma (70), **D.Ntiloidi ve arkadaşlarının** 65 hasta ile yaptığı çok merkezli, prospektif çalışma (71) ve **C.Vijarnson ve arkadaşları** 366 hasta (174 hasta <18 yaş) yaptığı tekmerkezli retrospektif çalışmadır (67). Tüm bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamız tek-merkezli olmasına rağmen 82 hasta sayısına ulaşan ve birçok parametrenin değerlendirilerek ölüm ile ilişkisinin ortaya koyulduğu önemli bir çalışmadır ve Türkiye’den bu konudaki tek veriyi oluşturmaktadır.

Tablo 35. DKH-PAH hastalarında mortalite öngördürücüleri bakılan çalışmalar

Çalışma	Yıl	Ülke	Tip	Populasyon
Mark J. Schuurin ve ark	2015	Hollanda	Çok merkez, Prospektif	91 DKH-PAH
M.T.U Schuijt ve ark.	2017	Hollanda	Çok merkez, Prospektif	92 DKH-PAH
D.Ntiloidi ve ark.	2018	Yunanistan	Çok merkez, Prospektif	65 DKH-PAH
C.Vijarnson ve ark.	2018	Tayland	Tek merkez, Retrospektif	366 DKH-PAH
M.Drakopoulou	2018	İngiltere	Tek merkez, Retrospektif	310 DKH-PAH
G-P.Diller ve ark.	2006	BK	Çok merkez, Retrospektif	171 ES
A. Kempny ve ark.	2017	BK	Çok merkez, Retrospektif	1098 ES
C.Arnot ve ark.	2017	Australya	Tek merkez, Retrospektif	55 ES
Hyo Soon Ann ve ark.	2018	Kore	Tek merkez, Retrospektif	67 ES

Çalışmamızda izlem süresince 82 hastada 23(%28)'de ölüm gelişmiştir. Ölen hasta oranı **M.T.U Schuijt ve arkadaşlarının** çalışmasında %38, **M.J.Schuuring ve arkadaşlarının** çalışmasında %23.6, **D.Ntiloidi ve arkadaşlarının** çalışmasında ise %18.5 idi.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde 17 parametrenin mortalite açısından yüksek prediktif öneme sahip olduğu saptanmıştır. Bu parametreler düşük potasyum düzeyi (p=0.008), yüksek GGT düzeyi (p=0.011), yüksek Nt-Pro BNP düzeyi (p<0.001), yüksek CRP düzeyi (p=0.032), yüksek hemoglobin düzeyi (p=0.010), yüksek hematokrit düzeyi (p=0.016), yüksek eritrosit düzeyi (p=0.011), büyük SaV-DC (p=0.017), büyük PA çapı (p=0.015), yüksek TPG (p=0.02), yüksek KD (p=0.009), yüksek ortalama SaAB (p=0.013), yüksek SaV-DB (p=0.018), KKY nedeniyle hospitalizasyon öyküsü (p<0.001), PTE öyküsü (p=0.021), EKG'de D2-D3-AVF ve sağ prekordiyal derivasyonlarda ST depresyonunun olması (p=0.016) ve T dalga inversiyonunun olması (p=0.01) idi. Benzer bir şekilde **M.J.Schuuring ve arkadaşlarının** çalışmasında tek-değişkenli analizler sonucunda yaşın >50 olması (p=0.04), TAPSE<15 mm olması (p=0.008), Nt-Pro BNP düzeyinin >500 ng/L olması (p=0.005), **D.Ntiloidi ve arkadaşlarının** çalışmasında ise DSÖ-FS 3-4 (p=0.029), büyük yaş (p=0.03) ve KKY nedeniyle hospitalizasyon (p<0.001) ölüm ile ilişkili bulunmuştur. Daha kapsamlı olan ve pediatrik yaş grubunu da kapsayan **C.Vijarnson ve arkadaşlarının** çalışmasında ise tek-değişkenli analizlerde tanı anında yaşın <10 olması (p=0.003), tanı anında KKY bulgularının olması (p=0.008), tanı anında DSÖ-FS 3-4 olması (p<0.001), trisomy-21 varlığı (p=0.04), küçük defekte bağlı PAH varlığı (p=0.03), ortalama SaAB >15 mmHg olması (p=0.007), bazal PVDi değerinin >8 WU·m² olması (p=0.02), vazareaktivite testi sonrası PVDi değerinin >8 WU·m² olması (p=0.001) mortalite açısından önemli öngörücü faktörler olarak saptanmıştır. **M.T.U Schuijt ve arkadaşları** yaptıkları çalışmada birçok parametrenin bazal değerlerini değil de delta değerlerini kullanmış ve sonuç olarak tek-değişkenli analizlerde Nt-Pro BNP düzeyinin 1000 ng/L artması (p<0.001), TAPSE'nin 0.5 cm azalması (p=0.014), 6 DYM'nin 50 m azalması (p=0.003), maksimum egzersiz anında ölçülen oksijen düzeyinin %5 azalması (p=0.003) ve bazal DSÖ-FS 4 olması (p<0.001) ölüm ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda ise çok değişkenli Cox regresyon analizleri PAH-DKH hastalarında mortalitenin 2 prediktif faktörünü gösterdi. Bu faktörler yüksek Nt-Pro BNP düzeyi ve yüksek ortalama SaAB idi. **M.J.Schuuring ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada çokdeğişkenli analizler sonucunda bizim çalışmamızla benzer bir şekilde Nt-Pro BNP >500 ng/L olması ve

ek olarak TAPSE<15 mm olması ölüm ile ilişkili bulunmuştur. **C.Vijarnson ve arkadaşlarının** çalışmasında tanı anında yaşın <10 olması (p<0.001), tanı anında DSÖ-FS 3-4 olması (p=0.03), küçük defekte bağlı PAH varlığı (p=0.02), ortalama SaAB >15 mmHg olması (p=0.007), bazal PVDi değerinin >8 WU•m² olması (p=0.03) çokdeğişkenli analizler sonucunda saptanan mortalite öngörücü faktörleri idi. **M.T.U Schuijt ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada ise çokdeğişkenli analizlerde Nt-Pro BNP düzeyinin 1000 ng/L artması (p<0.001), TAPSE'nin 0.5 cm azalması (p=0.038) ve maksimum egzersiz anında ölçülen oksijen düzeyinin %5 azalması (p=0.01) ölüm ile ilişkili bulunmuştur. **D. Ntiloidi ve arkadaşlarının** çalışmasında çok değişkenli analiz yapılmamıştır.

Yaptığımız çalışmada hayatta olan 60 hastanın 40 (%67.79)'na SF-36, HAD ve Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği uyguladık. SF 36-sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği olup nonspesifik olması nedeniyle çeşitli hasta gruplarının hayat kalitesini değerlendirmeye izin veren bir testtir. Ancak bugüne kadar DKH-PAH hasta popülasyonuna SF-36 ölçeğinin uygulandığı sadece 2 çalışma yapılmıştır. Bunlardan birincisi **T.Becker-Grünig ve arkadaşlarının** 2013 yılında 20 DKH-PAH hastası ile yaptığı tek merkezli, prospektif çalışmadır (72). Çalışmada hastalara 15 haftalık egzersiz programının öncesinde ve sonrasında SF-36 anketi uygulanmış ve sonuçlar Almanya ortalamaları ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak egzersiz programından sonra SF 36 alt grup parametrelerinde iyileşme olduğu görülse de Almanya ortalamasına kıyasla daha düşük saptanmıştır (p=0.05). İkinci çalışma ise **P.Amedro ve arkadaşlarının** yaptığı çok merkezli prospektif çalışma olan ACHILLE çalışmasıdır (73). Bu çalışmada 208 DKH-PAH hastasına SF-36 ve HAD ölçeği uygulanmış ve tüm alt gruplar ABD ortalaması ile karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır.(ağrı için p=0.005, diğer parametreler için p<0.0001) Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun SF-36 verileri Türkiye ortalaması ile karşılaştırıldığında Ruhsal sağlık altgrubu dışında diğer tüm altgruplar Türkiye ortalamalarının altında saptandı.(p=0.235) Diğer 2 çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da DKH-PAH hastalarında sağlıkla ilişkili hayat kalitesini negatif yönde etkilendiği görülmektedir. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda ruhsal sağlık altgrubunda DKH-PAH hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç Türkiye'nin sosyo-kültürel yapısı ve son yıllarda ekonomik kriz vb nedenlerin toplum üzerindeki etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda DKH-PAH hastalarında sağlıkla ilgili hayat kalitesinde kötüleşme olduğu görülse de klinik fenotiplerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini karşılaştırdığımızda sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde **P.Amedro ve**

arkadaşlarının çalışmasında da klinik sınıfların SF 36 sonuçlarında anlamlı fark saptanmamıştır ki bu da bazı alt gruplardaki hastaların az sayıda olması nedeniyle olabilir. Aynı zamanda çalışma sonucunda bazı parametrelerle SF-36 altgrupları arasında koroleasyon olduğu görüldü. Örneğin DSÖ-FS ile Fiziksel fonksiyon ve Enerji-vitalite arasında ters ilişki (sırasıyla $p=0.006$, $r=-0.433$ ve $p=0.036$, $r=-0.336$) fiziksel rol kısıtlılığı ile ise doğrusal ilişki ($p=0.016$, $r=0.382$) saptandı. Yine benzer bir şekilde 6 DYM ile Fiziksel fonksiyon ve Genel sağlık algısı arasında doğrusal ilişki (sırasıyla $p=0.003$, $r=0.475$ ve $p=0.048$, $r=0.323$), Fiziksel rol kısıtlılığı ile ters ilişki ($p=0.022$, $r=-0.382$) saptandı. Tüm bunlar SF-36 testinin öznel kendini değerlendirme testi olmasına rağmen hastaların genel sağlık durumları, özellikle de sağlığın fiziksel boyutu ile ilgili güvenilir bilgi sunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HAD ölçeği anksiyete skoru 6 ± 3.45 , depresyon skoru 5.28 ± 4 saptandı ve klinik fenotipler arasında anksiyete – depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Test uygulanan 5 (%12.5) hastanın anksiyete bozukluğu açısından, 10 (%25) hastanın ise depresyon açısından risk teşkil ettiği ortaya çıktı. **P. Amedro ve arkadaşlarının** çalışmasında ise anksiyete skoru 7.2 ± 3.9 , depresyon skoru 4 ± 3.7 saptanmış ve çalışmamızdan farklı olarak anksiyete bozukluğu riski [60 (%31.5) hasta] depresyon riskinden [19 (%9.2) hasta] daha yüksek bulunmuştur. Bu durum da doğal olarak toplulukların sosyo-kültürel karakteristiklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda SF-36 altgrupları ile HAD ölçeği altgrupları arasında korelasyon olduğu görüldü ki bu da duygu-durum bozukluklarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkilediğini ve bu hastaların yönetiminde duygu-durum bozukluklarının da göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

MoCA ölçeği ilk olarak Alzheimer hastalarında hafif bilişsel bozukluk değerlendirilmesi için geliştirilse de, zamanla Alzheimer dışında bir çok hastalıkta duyarlı olabilceği gösterilmiştir (72). Literatürde KKY ve DKH hastaları ile yapılan çalışmalar olsa da yaptığımız çalışma DKH-PAH hastalarına MoCA ölçeği uygulanan ilk çalışmadır. Çalışmamızda da MoCA puanı 18 ± 5 olarak saptandı ve ölçek uygulanan 40 hastadan 26 (%65)'de hafif bilişsel bozukluk şeklinde yorumlanabilecek sonuçlar alındı. Daha önce **N.A.Pike ve arkadaşları** (74) yaptıkları çalışmada da DKH hastalarında hafif bilişsel bozukluk oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [55 (%69) DKH 10 (%13) kontrol].

MoCA testinin DKH-PAH hastalarında henüz validasyonu yapılmamıştır. Ancak daha kullanışlı olması, ve hastaların bilişsel fonksiyonları ile ilgili kabaca fikir verebilmesi için bu testi kullanmayı tercih ettik. Çalışmada amaç bilişsel fonksiyon bozukluğu tanısı koymaktan ziyade bilişsel fonksiyonlarında hastalık nedeniyle etkilenme olabilecek hastaların saptanması ve ileri düzey testlerin yapılması için ilgili birimlere yönlendirilebilmesi idi. Sonuç olarak hastaların büyük çoğunluğunun bilişsel fonksiyonlarında kısıtlılık olduğu saptandı ki, bu da DKH ile beraber doğuştan itibaren var olan, takipte PAH gelişimi ile daha da derinleşen hipoksi ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda kardiyak cerrahi sırasında hipoperfüzyon, çok çeşitli genetik faktörler, doğum öncesi faktörler ve eğitim düzeyinin daha düşük olması bilişsel fonksiyonların kötü yönde etkilenmesine neden olabilir. Hem DKH-PAH hastalarında bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için, hem de bu değerlendirmede MoCA testinin yerinin belirlenmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

5. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı sağkalım ve mortalite prognostik faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Yapılan retrospektif değerlendirmede veriler hastane veri kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Toplanan verilerin standartize olmaması nedeniyle bazı parametreler istatistiksel analizlerde kullanılamamıştır. Aynı zamanda 3 hastanın tedavi öncesi EKG kaydına, 6 hastanın tedavi öncesi Ekokardiyografi ,10 hastanın ise SaKK, 12 hastanın ise tedavi öncesinde 6 DYT ve SFT sonuçlarına ulaşamamıştır. Ancak, bir üniversite hastanesi PAH merkezine ait olması nedeniyle de hastane kayıtlarının daha iy ve standart olması beklenmektedir.

Hasta sayının az olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Ancak, PAH nadir bir hastalık grubudur ve DKH-PAH ise tüm PAH'ların yaklaşık ¼'den bile azını oluşturmaktadır. Bu da aslında tek bir merkezde 82 DKH-PAH hastası takibinin hiç de az olmadığını göstermektedir. Ancak yapılan grup analizlerinde bazı gruplarda çok az hasta olması (örneğin küçük defekte bağlı PAH grubunda 4 hasta) istatistiksel analizlerde zorluk oluşturmuştur.

Çalışmamızda mortalitenin öngördürücü faktörleri tek-değişkenli ve çok-değişkenli COX regresyon analizleri sonucunda saptanmıştır ancak ROC analizi yapılmadığından prognostik faktörlerin prediktif sınır değerleri belirlenememiştir.

Çalışmada sadece 40 hastaya SF-36, MoCA ve HAD ölçeği uygulanmıştır ki, bu da kısmen düşük bir sayıdır. Ancak bu hasta grubunda bu ölçekler yok denecek kadar az çalışılmıştır.

SF-36 ölçeğinin sonuçları Türkiye ortalaması ile kıyaslanmıştır, ancak kontrol grubunun olmaması nedeniyle MoCA ve HAD ölçeği karşılaştırılamamıştır ki, bu da çalışmanın başka bir kısıtlılığıdır.

Ayrıca MoCA testinin DKH-PAH hastalarında güvenilirlik ve geçerlilik çalışması henüz yapılmadığından bu hasta grubunun bilişsel fonksiyon değerlendirilmesinin yapılmasında MoCA testinin yeri ve sınır değeri net bilinmemektedir.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışma, retrospektif de olsa Türkiye'den bu hasta grubunda 10 yıllık mortalite verisi sunan tek çalışmadır. Aynı zamanda psikosoyal ölçeklerin değerlendirildiği kesitsel kol da yine ülkemizden bu alanda yapılmış tek çalışmadır.

6. SONUÇ

Bir üniversite hastanesi PAH merkezinde DKH ile ilişkili PAH tanısı ile izlenen olguların uzun dönem izleminin değerlendirildiği bu çalışmada DKH-PAH klinik fenotiplerinden en iyi 5 yıllık sağ-kalım sol-sağ şanta bağlı PAH sınıfında, en kötü sağkalım ise Küçük defekte bağlı PAH sınıfında saptanmıştır. ES sağkalımının 5 yıllık sağkalımının Sol-sağ şanta bağlı PAH'dan daha kötü olduğu görülse de, 10 yıllık sağkalımı daha iyi bulunmuştur. Bu da uzun dönemde sağkalımın multifaktöriyel nedenlerden etkilendiğini düşündürmektedir.

Yaşayan ve ölen hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi sonucunda tekdeğişkenli analizlerde yüksek GGT düzeyi, yüksek Nt-Pro BNP düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek hemoglobin düzeyi, geniş SaV-DC, genişlemiş PA çapı, yüksek TPG, yüksek KD, yüksek ortalama SaAB, yüksek SaV-DB, KKY nedeniyle hospitalizasyon öyküsü, PTE öyküsü, EKG-de D2-D3-AVF ve V1-V4 derivasyonlarda ST depresyonu ve T dalga inversiyonu olması mortalite açısından öngördürücü bulunmuştur. Çok değişkenli analizler sonucunda ise yüksek Nt-Pro BNP düzeyi ve yüksek SaAB mortalitenin prediktörfaktörleri olarak saptanmıştır.

SF-36 testi yapılan hastalarda Ruhsal sağlık dışında tüm SF 36 altgruplarının Türkiye ortamasına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır ki, bu da DKH-PAH'ın hastalarda yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ancak klinik sınıflar arasında yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

SF-36 alt gruplarından Fiziksel fonksiyon ve Fiziksel rol güçlüğü ile 6 DYM ve DSÖ-FS arasında korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç SF-36 testinin öznel kendini değerlendirme testi olmasına rağmen hastaların genel sağlık durumları, özellikle de sağlığın fiziksel boyutu ile ilgili bu hasta grubunda güvenilir bilgi sunduğunu göstermiştir.

SF-36 alt grupları ile HAD ölçeği altgrupları arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanması ise duygu-durum bozukluklarının da sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkilediğini ve hastaların tedavisinde duygu-durum bozukluklarının göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermiştir.

MoCA testi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda hafif bilişsel bozukluk şeklinde yorumlanabilecek sonuçlar alınmıştır. Bu da hipoksi başta olmakla bir çok etkenin DKH-PAH hastalarında bilişsel fonksiyonları kötü yönde etkilediğini ve bu hastaların bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için daha detaylı testler yapılması gerektiğini göstermiştir.

7. ÖZET

Giriş: DKH-PAH, şant varlığında DKH'nın herhangi bir döneminde gelişebilen, yüksek morbidite ve mortalite oranı ile karakterize heterojen hasta popülasyonunu içeren bir hastalıktır. Bu hastaları tanımlamak için Anatomik-Fizyolojik ve Klinik sınıflamalar kullanılmaktadır. Literatürde anatomik ve klinik sınıfların sağkalımını değerlendiren birkaç çalışma olsa da sınıflar arasında sağkalım farkı henüz tam belirlenememiştir. Ayrıca DKH-PAH hastalarında mortaliteni öngördürücü parametreleri de henüz kesinleşmemiştir.

Amaç: Çalışmamızda DKH-PAH'ın hem anatomik, hem de klinik sınıflarının 5 ve 10 yıllık sağkalımını ve mortalitenin prognostik faktörlerini saptamaya çalıştık. Aynı zamanda DKH-PAH hastalarının hastalıkla ilgili hayat kalitesini, duyu-durum bozukluklarını ve bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmamızın retrospektif ve kesitsel olmak üzere 2 komponenti vardır. Kliniğimizde izlenmiş olan 82 DKH-PAH hastası geriye-dönük olarak değerlendirilerek sağkalım analizleri yapıldı ve prognostik faktörler belirlendi. Hayatta olan 40 DKH-PAH hastasına ise kesitsel olarak SF-36, MoCA ve HAD ölçekleri uygulandı.

Bulgular: Toplamda 82 hasta (%62.2'si kadın, yaş: 39±15 yıl) çalışmaya dahil edildi. ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH, Küçük defekt bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grupları için 5 yıllık sağkalım sırasıyla %85, %88, %50 ve %83 olarak saptandı. ES, Sol-Sağ şanta bağlı PAH ve Düzeltici kalp cerrahisinden sonra gelişen PAH grupları için 10 yıllık sağkalım ise sırasıyla %78, %70 ve % 53 şeklinde idi (p=0.022). Anatomik sınıfların 5 yıllık sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.422). Çok-değişkenli analizlerde yüksek Nt-Pro BNP ve yüksek SaAB mortalite açısından öngördürücü bulundu. (p=0.009 ve p=0.022). Hasta grubunun SF-36 parametreleri Türkiye ortalaması ile karşılaştırıldığında Ruhsal sağlık dışında tüm parametrelerin daha düşük olduğu ve hastaların hayat kalitesinde ciddi bozulma olduğu saptandı. 5 (%12.5) hastanın anksiyete, 10 (%25) hastanın depresyon açısından risk taşıdığı, 26 (%69) hastada ise hafif bilişsel bozukluk olabileceği saptandı.

Sonuç: En iyi 5 yıllık sağkalım Sol-sağ şanta PAH sınıfında, en kötü sağkalım ise Küçük defekte bağlı PAH sınıfında saptandı. ES grubunun 10 yıllık sağkalımı ise Sol-sağ şanta bağlı PAH grubundan daha iyi idi. Tek-değişkenli analizlerde 17 parametre ölüm açısından prognostik öneme sahip bulunsa da, çokdeğişkenli analizlerde sadece 2 parametre (yüksek Nt-Pro BNP ve SaAB) ölüm ile ilişkili bulundu. DKH-PAH hastalarının hayat

kalitesinde belirgin kötüleşme olduğu, duygu-durum bozukluğunun da hayat kalitesini etkilediği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Doğumsal kalp hastalıkları; pulmoner arteriyel hipertansiyon; gerçek yaşam verileri; psikososyal ölçekler.



8. ABSTRACT

Introduction: CHD-PAH is a disease that may develop at any period of CHD in the presence of shunt and includes a heterogeneous patient population characterized by a high morbidity and mortality rate. Anatomic-Physiological and Clinical classifications are used to describe these patients. Although there are several studies evaluating the survival of the anatomical and clinical classes, the survival difference between the classes has not been determined yet. In addition, the predictive parameters for mortality in patients with CHD-PAH have not yet been established.

Objective: In our study, we aimed to determine the 5-year and 10-year survival and the prognostic factors of mortality in both the anatomic and clinical classes of CHD-PAH. At the same time, we aimed to evaluate the quality of life, mood-state disorders and cognitive functions of patients with CHD-PAH.

Methods: Our study has 2 components: retrospective and cross-sectional. Survival analysis and determination of predictor factors of mortality were performed by retrospectively evaluating 82 patients with CHD-PAH who were followed in our clinic and. In the 40 patients with CHD-PAH, SF-36, MoCA and HAD scales were applied cross-sectionally.

Results: A total of 82 patients (62.2% female, age: 39 ± 15 years) were included in the study. The 5-year survival rates for ES, Left-right shunt-induced PAH, Small defect-induced PAH and PAH after corrective cardiac surgery were 85%, 88%, 50% and 83%, respectively. The 10-year survival rate for ES, Left-right shunt induced PAH and PAH after corrective cardiac surgery was 78%, 70%, and 53%, respectively ($p=0.022$). There was no statistically significant difference between the 5-year survival of the anatomical classes ($p = 0.422$). In multivariate analyzes, high Nt-Pro BNP and high right atrial pressure were predictive of mortality. ($p = 0.009$ and $p = 0.022$). When compared SF-36 parameters of the CHD-PAH patients with the Turkey average all parameters except mental health were lower and there were a serious deterioration in the quality of life patients with CHD-PAH. It was determined that 5 (12.5%) patients had anxiety and 10 (25%) patients had a risk of depression and mild cognitive impairment was present in 26 (69%) patients.

Conclusion: The best 5-year survival was found in the Left-right shunt induced PAH class, and the worst survival was in the PAH class with the small defect. The 10-year survival of the ES group was better than the Left-right shunt-induced PAH group. In the univariate analysis, 17 parameters were prognostic for mortality, but only 2 parameters (high Nt-Pro

BNP and SaAB) were found to be related to death in multivariate analyzes. There was a significant deterioration in the quality of life of patients with CHD-PAH, and mood-state disorders were also found to affect quality of life.

Keywords: Congenital heart diseases; pulmonary arterial hypertension; real life data; psychosocial scales.



9. KAYNAKLAR

1. Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery BG, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 1999; 577–596.
2. John K. Triedman, MD; Jane W. Newburger, MD, MPH Trends in Congenital Heart Disease The Next Decade *Circulation*. 2016;133:2716-2733. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023544
3. Gary Webb, MD (Barbara J Mulder, MD, Jamil Aboulhosn, Curt J Daniels, Maria Amalia Elizari, Gu Hong, Eric Horlick, Michael J Landzberg, Ariane J Marelli, Clare P O'Donnell, Erwin N Oechslin, Dorothy D Pearson, Els PG Pieper, MD, Anita Saxena, Markus Schwerzmann, Karen K Stout, Carole A Warnes, Paul Khairy The Care of Adults with Congenital Heart Disease Across the Globe: Current Assessment and Future Perspective
4. Judith A.A.E. Cuypers, Elisabeth M.W.J. Utens, Jolien W. Roos-Hesselink . Health in adults with congenital heart disease. *Maturitas* 91 (2016) 69–73
5. Despoina Ntiloudi, George Giannakoulas, Despoina Parcharidou, Theofilos Panagiotidis, Michael Gatzoulis, Haralambos Karvounis Adult congenital heart disease: A paradigm of epidemiological change *International Journal of Cardiology* (2016), doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.046
6. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; 1: 5-13
7. Balci M M, Akdemir R. NKX2.5 mutations and congenital heart disease: Is it a marker of cardiac anomalies? *Int J Cardiol* 2011;17;147(3):e44-5.
8. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. United States of America: Saunders; 2004: 400.
9. Kılıç S Ş, Aydoğdu H. Di George Sendromu, *Güncel Pediatri Dergisi* 2004; 2: 98-100.

10. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, Bondy CA. Aortic valve disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (19): 1904-9
11. Luther K. Marfan Syndrome In Kliegman RM, Nelson Textbook Pediatrics 19th eds. Philadelphia: Elsevier 2011:2890
12. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultis J, et al. Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997; 15(1): 30-5.
13. Bruce R Korf, Human Genetics In Kliegman RM, Nelson Textbook Pediatrics 19th eds. Philadelphia: Elsevier 2011:513-514
14. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78 (2):151
15. DeSantis M, Carducci B, Cavaliere AF, DeSantis L, Straface G, Caruso A. Drug-induced congenital defects. Strategies to reduce the incidence. *Drug Saf* 2001;24:889–901.
16. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of Environmental Exposures on the Cardiovascular System: Prenatal Period Through Adolescence. *Pediatrics* 2004;4:1058.
17. Way RC. Cardiovascular defects and rubella syndrome. *Can Med Assoc J* 1967;97(22): 1329.
18. K. K. Stout, C. J. Daniels, J. A. Aboulhosn, B.Bozkurt, C. S. Broberg, J. M. Colman, J. A. Dearani, S. R. Crumb, S. Fuller, M.Gurvitz, P. Khairy, M. J. Landzberg, A. Saidi, A. M. Valente 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease
19. Brian p. Griffin Samir R.Kapadia Curtis M.Rimmerman Cleveland Klinik Board Sınavı Gözden Geçirme (2. Baskı) : Bölüm 24
20. McDaniel LN, Gutgesell HP. Ventricular septal defects. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult* (Ed. Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ) 6. baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 636-650.

21. V.Fuster, R.A.Walsh, R.A. Harrington, S.A.Hunt, S.B.King III, İ.S.Nash, E.N. Prystowsky, R.Roberts, E.Rose Hurst's The Heart (13. Baskı) Cilt 2 – Bölüm 83 -84
22. Brian P.Griffin , Thomas D.Callahan , Venu Menon , Willis M. , Clay A.Cauthen , Justin M.Dunn : Kardiyovaskuler hastalıklar el kitabı , 4. Baskı , Bölüm 29 -31
23. Evaluation of surgical approaches and early and midterm results of treatment for atrioventricular septal defect. Dr. Ersin Erek, Dr. Yusuf Kenan Yalçınbaş, Dr. Yasemin Türkekul, Dr. Ece Salihoğlu, Dr. Banu Soykan, Dr. Arda Saygılı, Dr. Ayşe Sarıoğlu, Dr. Tayyar Sarıoğlu
24. Şevket Baran Uğurlu, Birol Kabakçı, Osman Nejat Sarıosmanoğlu, Öztekin Oto, Eyüp Hazan, Şebnem Paytoncu, Gül Sağın Saylam, Nurettin Ünal The Results of Surgical Treatment in Children With Truncus Arteriosus Type I-II: Evaluation of Seven Patients İSSN : 1301-5680
25. M.Sivri ,D.Cimen ,A.Nayman , H.Erdoğan , M.Koplay. Trunkus Arteriyozus : Tanı ve görüntüleme yöntemleri . 2014;2(2):233-238
26. Louise Coats Sally O'Connor,Christopher Wren, John O'Sullivan . Heart 2014;100: 1348–1353. The single-ventricle patient population: a current and future concern a population-based study in the North of England .
27. Functional Single Ventiricle: Management an Therapeutic Options Turkish journal og Thoracic and Cardiovascular Surgery.İSSN : 1301-5680
28. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67–119
29. Mehmet Serdar Küçüköğlü, Ümit Yaşar Sinan. 2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nda yeni anlayışlar. Turk Kardiyol Dern Ars 2016;44(1):4-8 doi: 10.5543/tkda.2015.57422

30. G.Simonneau, D.Montani, D. S. Celermajer, C. P. Denton , M. A. Gatzoulis , M. Krowka , P.G. Williams and R. Souza. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension
31. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):8-18.
32. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):25S - 32S.
33. D. Heath, J. E. Edwards. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18(4 Part 1):533-547.
34. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1732-1739
35. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995;333(4):214-221.
36. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):70-75
37. Alexandra C. van Dissel , Barbara J. M. Mulder 'Berto J. Bouma The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease *J. Clin. Med.* 2017, 6, 4.
38. Mirjam J.van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease – the need for refinement of the Evian– Venice classification. *Cardiol Young* 2008; 18: 10–17.
39. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I. Updated clinical classification of pulmonary hyperten- sion. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34–4.
40. Van Disel AC, Mulder BJ, Bouma BJ. The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease. *J Clin Med.* 2017 Mar 30;6(4). pii: E40. doi: 10.3390/jcm6040040.

41. Galie, N.; Beghetti, M.; Gatzoulis, M.A.; Granton, J.; Berger, R.M.; Lauer, A.; Chiossi, E.; Landzberg, M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006, *114*, 48–54.
42. Gatzoulis, M.A.; Beghetti, M.; Galie, N.; Granton, J.; Berger, R.M.; Lauer, A.; Chiossi, E.; Landzberg, M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int. J. Cardiol.* **2008**, *127*, 27–32.
43. Zuckerman, W.A.; Leaderer, D.; Rowan, C.A.; Mituniewicz, J.D.; Rosenzweig, E.B. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* **2011**, *107*, 1381–1385.
44. Pulido, T.; Adzerikho, I.; Channick, R.N.; Delcroix, M.; Galie, N.; Ghofrani, H.A.; Jansa, P.; Jing, Z.C.; Le Brun, F.O.; Mehta, S.; et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 809–818.
45. Gatzoulis MA¹, Landzberg M¹, Beghetti M², Berger RM³, Efficace M⁴, Gesang S⁵, He J⁶, Papadakis K⁷, Pulido T⁸, Galiè N⁹; MAESTRO Study Investigators. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019 Jan 2;139(1):51-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575.
46. Singh, T.P.; Rohit, M.; Grover, A.; Malhotra, S.; Vijayvergiya, R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am. Heart J.* **2006**, *151*, 851.e1–851.e5.
47. Galie, N.; Ghofrani, H.A.; Torbicki, A.; Barst, R.J.; Rubin, L.J.; Badesch, D.; Fleming, T.; Parpia, T.; Burgess, G.; Branzi, A.; et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2148–2157.
48. Galie, N.; Brundage, B.H.; Ghofrani, H.A.; Oudiz, R.J.; Simonneau, G.; Safdar, Z.; Shapiro, S.; White, R.J.; Chan, M.; Beardsworth, A.; et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **2009**, *119*, 2894–2903.
49. Ghofrani, H.A.; Galie, N.; Grimminger, F.; Grunig, E.; Humbert, M.; Jing, Z.C.; Keogh, A.M.; Langleben, D.; Kilama, M.O.; Fritsch, A.; et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 330–340.

50. Fernandes, S.M.; Newburger, J.W.; Lang, P.; Pearson, D.D.; Feinstein, J.A.; Gauvreau, K.; Landzberg, M.J. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am. J. Cardiol.* **2003**, *91*, 632–635.
51. Rosenzweig, E.B.; Kerstein, D.; Barst, R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* **1999**, *99*, 1858–1865.
52. Thomas, I.C.; Glassner-Kolmin, C.; Gomberg-Maitland, M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *168*, 4117–4121.
53. Simonneau, G.; Barst, R.J.; Galie, N.; Naeije, R.; Rich, S.; Bourge, R.C.; Keogh, A.; Oudiz, R.; Frost, A.; Blackburn, S.D.; et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *165*, 800–804.
54. Cha, K.S.; Cho, K.I.; Seo, J.S.; Choi, J.H.; Park, Y.H.; Yang, D.H.; Hong, G.R.; Kim, D.S. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am. J. Cardiol.* **2013**, *112*, 1834–1839.
55. Sitbon, O.; Channick, R.; Chin, K.M.; Frey, A.; Gaine, S.; Galie, N.; Ghofrani, H.A.; Hoeper, M.M.; Lang, I.M.; Preiss, R.; et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 2522–2533
56. Fox, B.D.; Shtraichman, O.; Langleben, D.; Shimony, A.; Kramer, M.R. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* **2016**, *32*, 1520–1530.
57. D'Alto, M.; Romeo, E.; Argiento, P.; Sarubbi, B.; Santoro, G.; Grimaldi, N.; Correr, A.; Scognamiglio, G.; Russo, M.G.; Calabro, R. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int. J. Cardiol.* **2012**, *155*, 378–382.

58. Galiè, N.; Barberà, J.A.; Frost, A.E.; Ghofrani, H.A.; Hoeper, M.M.; McLaughlin, V.V.; Peacock, A.J.; Simonneau, G.; Vachiery, J.-L.; Grünig, E.; et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 834–844.
59. Yucel Demiral, Gul Ergor1, Belgin Unal, Semih Semin, Yildiz Akvardar, Berna Kivircik and Köksal Alptekin. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006, *6*:247 doi:10.1186/1471-2458-6-247
60. H.Koçyiğit , Ö.Aydemir , G.Fişek , N. Ölmez ,A.Memiş . Kısa Form-36 (KF-36) ‘nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliği . Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. İlaç ve Tedavi dergisi , Cilt 12 , Sayı 2, 1999.
61. Ö.Aydemir , T. Güvenir ,L.Küey , S.Kültür Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiatri dergisi* 1997;*8*(4):280-287
62. Betül Ozdilek, Gulay Kenangil . Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in Patients With Parkinson’s Disease .*The Clinical Neuropsychologist*, 2014 Vol. 28, No. 2, 333–343
63. K. Selekler , B. Cangöz ,S.Uluç . Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği’nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi . *Turkish Journal of Geriatrics* 2010; *13* (3) 166-171
64. A. Manes, M. Palazzini, E. Leci, Maria L. B. Reggiani, A. Branzi, and N. Galie` Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups *European Heart Journal* (2014) *35*, 716–724
65. R.A-Gonzalez, C. Jiménez Lopez-Guarch ,Maria Teresa Subirana-Domenech, J.M.O Ruiz, I.O. González, J.S. Cubero, Maria Jesus del Cerro, Maria Lázaro Salvador Laura Dos Subira, P.Gallego, P.Escribano-Subias , on behalf of REHAP investigators Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry *International Journal of Cardiology* 184 (2015) 717–723

66. S. Ramjug, N. Hussain, J. Hurdman, C. Billings, A. Charalampopou, C. A. Elliot, I. Sabroe, D. G. Kiely, R. Condliffe. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: Comparison of Clinical and Anatomical-Pathophysiological Classification *J Heart Lung Transplant* doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.016
67. Chodchanok Vijarnsorn , Kritvikrom Durongpisitkul, Paweena Chungsomprasong, Densiri Bositthipichet , Salisa Ketsara, Yuttapon Titaram , Prakul Chanthong , Supaluck Kanjanauthai, Jarupim Soongswang. Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts . *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195092> April 17, 2018
68. M. Drakopoulou, H. Nashat, A. Kempny, R. Alonso-gonzalez, L. Swan, Stephen J Wort, L. Price, C. McCabe, T. Wong, M. Gatzoulis, S. Ernst, K. Dimopoulos Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension *Heart* 2018;**0**:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312881
69. Mark J. Schuurin, Annelieke C.M.J. van Riel, Jeroen C. Vis, Marielle G. Duffels , Arie P.J. van Dijk, Rianne H.A.C.M. de Bruin-Bon, Aeilko H. Zwinderman, Barbara J.M. Mulder, Berto J. Bouma New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: Midterm outcome of a prospective study. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.222
70. M.T.U. Schuijt, I.M. Blok, A.H. Zwinderman, A.C.M.J. van Riel, M.J. Schuurin, R.J. de Winter, A.L. Duijnhouwer, A.P.J. van Dijk, B.J.M. Mulder, B.J. Bouma Mortality in pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: Serial changes improve prognostication. doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.101
71. D.Ntiloudi, S. Apostolopoulou, K. Vasiliadis, A. Frogoudaki, A. Tzifa, C. Ntellos, S. Brili, A. Manginas, A. Pitsis, M. Kolios, H. Karvounis, C. Tsioufis, J. Goudevenos, S. Rammos, G. Giannakoulas, on behalf of the challenge investigators. Hospitalisations for heart failure predict mortality in pulmonary hypertension related to congenital heart disease Ntiloudi D, *et al. Heart* 2018;**0**:1–5. doi:10.1136/heartjnl-2018-313613

72. T. Becker-Grünig, H. Klose, N. Ehlken, M. Lichtblau, C. Nagel, C. Fischer, M. Gorenflo, H. Tiede, D. Schranz, A. Hager, H. Kaemmerer, O. Miera, S. Ulrich, R. Speich, S. Uiker, E. Grünig. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.036
73. P. Amedro, A. Basquin, V. Gressin, P. Clerson, X. Jais, J. Thambo, P. Guerin, S. Cohen, D. Bonnet. Health-related quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension associated with CHD: the multicentre cross-sectional ACHILLE study *Cardiology in the Young* (2016), 26, 1250–1259 doi:10.1017/S1047951116000056
74. Nancy A. Pike, Marie K. Poulsen, Mary A. Woo, PhD, RN, FAAN Validity of the Montreal Cognitive Assessment Screener in Adolescents and Young Adults with and without Congenital Heart Disease *Nurs Res.* 2017 ; 66(3): 222–230. doi:10.1097/NNR.000000000000192.