

# Çocuklarda pulmoner arter hipertansiyonu

Bülent Oran

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) yüksek pulmoner damar direncine bağlı gelişen sağ ventrikül yüklenmesi ve bunun sonucunda sağ ventrikül yetersizliği ile erken ölüme yol açan, kötü prognozlu ve ilerleyici bir sendromdur. Eğer erken çocukluk döneminde teşhis edilip tedaviye başlanmazsa kötü gidiş kaçınılmazdır. Çocukluk yaş dönemlerinde PAH oluşmasında, akciğerlerdeki kan dolaşımının fetal dönemden yenidoğan dönemine geçişte, pulmoner damar direncinin düşmesiyle ilgili sürecin çok önemli ve kilit bir rol oynadığı bilinmektedir<sup>1</sup>. Günümüzde histopatolojik incelemeler ve ekokardiyografi gibi tanı yöntemleri yaygınlaştıkça, hastalığın patogenezini ve patolojik seyri daha iyi anlaşılmıştır. Hastaların yaşam kalitesini iyileştiren ve sağ kalım sürelerini arttıran destek tedavilerinde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Bu yazı, çocuklarda pulmoner hipertansiyon konusundaki yayınların gözden geçirilmesi ve dünyada yeni önerilmekte olan tedavi seçeneklerinin sonuçlarının araştırılması amacıyla hazırlanmıştır.

## Giriş

PAH, kalple ilgili olan veya olmayan birçok organ ve sistemde, mortalite ve morbidite sebebi olabilir ve doğuştan kalp hastalığı olan birçok hastada önemli, ölümcül bir komplikasyondur<sup>2</sup>. PAH başlıca “İdiyopatik Pulmoner arter hipertansiyonu” (iPAH) ve eğer başka hastalıklarla birlikteyse “aynı anda eşlik eden (associated) pulmoner arter hipertansiyonu” (aPAH) olmak üzere başlıca iki alt başlık altında incelenebilir<sup>2</sup>. Ancak, Venedik’te 2003 yılında yapılan 3. Dünya pulmoner hipertansiyon toplantısında kabul edilen sınıflamaya göre, pulmoner hipertansiyon; pulmoner arter hipertansiyonu (grup I), sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (grup II), solunum sistemi hastalıkları ve/veya hipoksemi (kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil) ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (grup III), kronik trombotik ve/veya embolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon (grup IV) ve diğerleri

(grup V) olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Pulmoner arter hipertansiyonu, pulmoner venöz hipertansiyon ve solunum sisteminden kaynaklanan nedenlere bağlı pulmoner hipertansiyon olarak da ayrılmasını önerenler olmuştur<sup>3,4</sup>. Klinik açıdan çocuklarda ayrı sınıflandırmalar da önerilmiştir 5 (Tablo 1). Hemodinamik açıdan değerlendirildiğinde ise pre-kapiller (pulmoner wedge basınç  $\leq 15$  mmHg, post-kapiller (pulmoner wedge basınç  $\geq 15$  mmHg) olarak tanımlanabilir 5. Post-kapiller tip daha çok sol kalbi ilgilendiren hastalıklarda görüldüğü için burada pre-kapiller tip üzerinde durulacaktır.

## Pulmoner Hipertansiyonun Çocuklardaki Tanımı

Akciğerde normalde pulmoner arter basıncı, dinlenme sırasında 25 mmHg ve efor sırasında 30 mmHg kadar olduğu kabul edilir ve bu değer üzerinde ölçülen pulmoner arter basıncı, “PAH” olarak kabul edilir, bu sınır değeri çocukluk yaş dönemlerinde de geçerlidir<sup>1</sup>. Ancak günlük rutin ekokardiyografik incelemelerde sınır pratik olarak, “sistemik basıncın yarısı” olarak da kabul edilebilir. Bu değerler çocukların vücut ağırlıkları ile değişmektedir<sup>1,2</sup>.

Bilindiği gibi fetusta pulmoner damar direnci akciğerleri henüz faaliyet yapmadığı için yüksektir, doğuma kadar böyle gider ve doğumla birlikte bebek nefes aldıktan hemen sonra düşme süreci başlar. Pulmoner arterle aorta arasındaki duktus açıklığı sebebiyle, pulmoner arter basıncı doğuma kadar yüksektir, daha doğrusu pulmoner ve sistemik basınçlar doğum öncesinde eşittir. Doğumdan hemen sonra bebeğin nefes almaya başlamasıyla birlikte, pulmoner kan akımı artar, pulmoner damar direnci düşer, foramen ovale ve duktus arteriyozus kapanır, buna bağlı olarak doğumdan sonraki ilk 8-12 hafta içinde pulmoner arter basıncı normal değerlere kadar düşer. Çocuklarda iPAH erişkinlere göre oldukça nadir olması sebebiyle, çocukluk yaş dönemlerinde PAH denildiğinde, öncelikle doğuştan kalp

**Tablo 1.** PAH ile birlikte olan doğuştan sistemik-pulmoner şantı olan çocuklarda klinik sınıflama<sup>10</sup>.**A. Eisenmenger sendromu**

Eisenmenger sendromu, geniş sistemik-pulmoner şantlı bütün doğuştan kalp hastalıklarında ortaya çıkabilir. pulmoner damar direnci ileri derecede yüksektir, şant iki yönlü olur, hatta tersine döner. Siyanoz, polisitemi ve çoklu organ yetmezliği vardır.

**B. Geniş sistemik-pulmoner şantla birlikte PAH**

Bu hasta grubunda orta - geniş arası değişen çaplarda defektler vardır, pulmoner damar direnci orta derecede artmıştır, sistemik-pulmoner şant olmakla birlikte istirahat halinde siyanoz yoktur.

**C. Küçük defektlerle birlikte PAH**

Hastaların çoğunda küçük defektler vardır (ekokardiyografik değerlendirmelerde 10 mm kadar ventriküler septal defekt, 20 mm kadar atriyal septal defekt gibi). Bu hastalar klinik olarak idiyopatik PAH' na benzerler.

**D. Düzeltici kalp cerrahisi sonrası gelişen PAH**

Bu hastalarda doğuştan kalp hastalığı cerrahi olarak düzeltilmiştir ama geride kalan sekellere bağlı olarak, hemen cerrahi sonrası veya aylar hatta yıllar sonra PAH hala vardır.

**Tablo 2.** Çocuklarda pulmoner arter hipertansiyonu sebepleri<sup>4</sup>.

Yenidoğan döneminde ortaya çıkanlar	Persistan pulmoner hipertansiyon (idiyopatik)
	Bronkopulmoner displazi
	Enfeksiyon (Streptococcus gibi)
	Yapısal hastalıklar (doğuştan diyafragmatik herni gibi)
Kalple ilgili olanlar	Sol-sağ şant (VSD, AVSD, PDA, aorto-pulmoner pencere gibi)
	Büyük arterlerin transpozisyonu (VSD olmaksızın)
	Tıkaçıcı lezyonlar (TAPVC, MD, HLHS, KMP gibi)
Sonradan kazanılmış olanlar	Kronik hipoksi, kistik fibrozis, yüksek rakımda yaşama
	Sklerozis
	Üst hava yolu darlığı, tonsiller hipertrofi, trakeal darlık/trakeomalazi
	Vaskülitler, Bağ dokusu hastalıkları, orak hücreli anemi.
İdiyopatik olanlar	Sporadik 20% genetik kökenli
	Familyal 60% genetik kökenli

VSD: ventriküler septal defekt, AVSD: atriyoventriküler septal defekt, PDA: patent duktus arteriyozus, TAPVC: total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, MD: mitral darlık, HLHS: hipoplastik sol kalp sendromu, KMP: kardiyomyopati.

hastalığı (DKH), özellikle de geniş sol-sağ şantı ile birlikte olan çocuklar akla gelir<sup>1,2</sup>.

**Doğuştan Kalp Hastalığı Olan Çocuklar**

Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklar eğer tedavi edilmezlerse, büyük bir bölümünde sol-sağ şanta bağlı PAH gelişecektir. Artan pulmoner kan akımına bağlı olarak, pulmoner damar direncinde artış ortaya çıkar, pulmoner arter basıncı yükselir, bu durum zamanla pulmoner arteriyollerde "obstrüktif arteriyopati"ye yol açar. Eğer pulmoner damar direnci, sistemik direncin de üzerine çıkarsa, sol-sağ şant tersine döner ve Eisenmenger sendromu gelişir. Eisenmenger

sendromu DKH ile birlikte görülen PAH'nun en ileri formudur. Merkezi siyanoz ortaya çıkar, zaman içinde pulmoner damarlardaki endotelial disfonksiyon gibi histopatolojik değişiklikler de ortaya çıkar. Damar yapılarındaki bu değişiklikler, iPAH veya diğer aPAH türlerinde görülen değişikliklere benzer özellik gösterir. Anlaşılmayı kolaylaştırmak için, PAH'a yol açan şantın tiplerine, çaplarına, şantın yönüne, kalp dışı ek anomalilerin olup olmasına ve şantların onarım durumu gibi özelliklerine göre değişik patolojik veya patofizyolojik sınıflandırmalar yapılmıştır. Ayrıca klinik sınıflandırmalar da ileri sürülmüştür<sup>1,4</sup>.

**Tablo 3.** Çocuklarda pulmoner arter hipertansiyonu değerlendirmesi için önerilen başlıca tanı yöntemleri <sup>4</sup>.

Tanı yöntemleri	Yorumları
Akciğer grafisi	Kalp boşluklarında veya pulmoner arter segmentinde artış, kardiyomegali, akciğerde hipoperfüzyon alanları, budanmış ağaç dalı bulgusu ve akciğer parankim hastalığı görülebilir.
EKG	Sağ ventrikül hipertrofisi bulguları olabilir.
Ekokardiyografik inceleme	Pulmoner arter hipertansiyonu için tarama aracı olarak kullanılabilir. Kalp defektlerinin belirlenmesi (doğuştan, myokardiyal, valvüler, kalp boşluklarında yer kaplayan oluşumlar veya tümör, perikard sıvısı). Şantların belirlenebilmesi için kontrast eko kullanımı.
Kalp kateterizasyonu	Pulmoner arter basıncı için altın standarttır, aynı zamanda pulmoner vasküler direnç, kalp debisi ve oksijen saturasyonu hesaplanabilir. Akut pulmoner vazo-reaktivite çalışması yapılabilir.
6 dakika yürüme testi	Egzersiz kapasitesi ve faaliyet kısıtlama derecesi hakkında fonksiyonel bir değerlendirme sağlar.
Arter kan gazları, akciğer fonksiyon testleri	Faydalı olabilir, ancak iPAH'lı hastalarda akciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Tipik olarak PaO <sub>2</sub> de düşüş görülür.
Diğer kan testleri	Bağ dokusu hastalıkları veya sistemik hastalıklara bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonun ayırıcı tanısı için: rutin biyokimya ve hematoloji, tiroid fonksiyonları, otoimmün tarama.
BT pulmoner anjiyografi	Pulmoner arterlerdeki genişlemeleri, arterlerdeki dolma defektlerini ve patolojileri (webs) belirlemek için.
Ventilasyon perfüzyon taraması	Kronik pulmoner tromboembolizm için, BT pulmoner anjiyografiden daha hassastır, ancak altta yatan akciğer parankim hastalığı varsa pek faydası olmaz.
Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi	Akciğer parankim hastalığını gösterebilir, mozaik perfüzyon (bu bir pulmoner vasküler embolizm veya trombozis bulgusudur fakat başka nedenleri de vardır) ve pulmoner venöz hipertansiyon için yararlıdır.
Kalp MR görüntüleme	Sağ ventrikülün görüntülenmesinde iyi bir yöntemdir. Doğuştan kalp defektlerinin ortaya konmasında yardımcı olur ve anjiyografi ile pulmoner dolaşımı araştırmada yararlıdır.
Karın ultrasonu	Dalakla ilgili hastalıkları ve şüpheli portal hipertansiyonu araştırmak için kullanılabilir.

### Hastalığın Etiopatogenezi

Pulmoner arter hipertansiyonunun ortaya çıkması, sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açan pulmoner vasküler hastalıkla yakından ilişkilidir. Belki öncelikle PAH ve pulmoner vasküler hastalık arkasındaki temel fizyolojik ilişkinin açıklanması ile işe başlamak gerekir. Pulmoner arter hipertansiyonunda görülen temel histopatolojik değişiklikler “vasküler remodeling” olup, bu biraz hastalığın etyolojisine göre değişen bir süreçtir. Genellikle pulmoner arteriyollerde, düz kas hücrelerinin çoğalması sonucu “medial hipertrofi” şeklinde tanımlanabilir, zamanla “dilatasyon kompleksleri”, “pleksojenik lezyonlar” ve “fibrinoid nekroz” alanları gelişir. Bu durum

damar lümenlerinde daralmalara yol açar ve genelde kabul edilen şudur; bu patolojik bulguya kadar olan süreç erken evredir ve geri dönüşümün olabileceği evredir (reversibl), bundan sonraki evrede artık geri dönüş olmaz 1,2,4 (tablo 2). Endotel hücre disfonksiyonu tromboksan A2 ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin aşırı üretimi ve nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin üretiminde azalma ile sonuçlanır 4.

### Çocuklarda Geniş Sol-Sağ Şanta Bağlı PAH'da Klinik

Çocukluk yaş grubunda görülen PAH vakalarının büyük bir kısmı, sol-sağ şanlı hastalar olduğu ve doğumdan sonra hemen

hayatın ilk birkaç gününde belirti verdikleri bilinmelidir. Ancak, ortaya çıkan bulguların çoğu nonspesifiktir ve hastalık ilerlemiş olsa bile bazen klinik bulgular son derece hafif olabilir<sup>6</sup>. Doğumda, çoğu zaman hepatomegali ile birlikte merkezi syanoz vardır, sağ ventrikül palpasyonla aktiftir ve dinlemekle pulmoner odakta ikinci kalp sesi serttir. Yenidoğan dönemindeki persistan pulmoner hipertansiyonun tedavisi zor olabilir, fakat yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde buna tanı koymak oldukça kolaydır. PAH gelişen bebeklerde, görülen en sık bulgular nefes darlığı, inlemeli solunum, iştahsızlık, gelişme geriliği, letarji, takipne, taşikardi ve iritabilitedir<sup>6,7</sup>.

Hayatın ilk 4 ayında bebeklerde pulmoner hipertansiyon beklenmez. Sonraki aylarda ekokardiyografik incelemelerle yakın klinik takipleri gerekir. Özellikle Down sendromlu bebeklerde Eisenmenger sendromu daha erken gelişebileceği bilinmelidir. Klinik olarak, daha büyük çocukta çoklu organ tutulumu kaçınılmazdır ve zaman içinde tüm organların işlevlerinde ilerleyici bozulmalar ortaya çıkar. Hastalığın ileri aşamalarındaki belirtiler yine sianoz, dispne, takipne, halsizlik, hemoptizi, büyüme geriliği, sık tekrarlayan solunum yolu hastalıkları, daha büyük çocuklarda senkop ve sağ kalp yetmezliğidir<sup>6</sup>.

### Prognoz

Hastalığın prognozu bulguların ağırlığı ile yakından ilişkili olup erken tanı ve tedavi son derece önemlidir<sup>8</sup>. Doğuştan kalp hastalığı ve sol-sağ şanti olan çocuklarda ek kalp anomalilerinin neler olduğuna bağlı olarak, klinik gidiş tamamen farklı bir seyir izlenebilir. Birlikte pulmoner darlık olması durumunda PAH bulguları daha geç ortaya çıkabilir, hatta orta derecede veya ciddi pulmoner darlık durumunda akciğerler PAH açısından koruma altındadır. Buna karşılık özellikle Down sendromlu çocuklarda var olan üst hava yolu darlığına bağlı olarak gelişen alveoler hipoksi sonucu pulmoner hipertansiyon daha erken ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler. Birlikte olan pulmoner atrezi ve aorto-pulmoner kollateral arterlerlerin varlığı durumunda, ventriküler septal defekt olup olmamasına göre klinik seyir değişkendir. Bu sebeple, pulmoner hipertansiyonlu hastaların belirlenmesi için tüm ek anomalilerin ortaya konması gerekir. Klinik olarak pulmoner hipertansiyonlu hastaların ciddiyetini ifade etmek için modifiye edilmiş New York Kalp Derneği'nin (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıflaması kullanılmaktadır<sup>9</sup>.

### Hastalığın Tanısı

Tanı amaçlı laboratuvar incelemeleri tablo 3 de özetlenmiştir. Akciğer filminde periferik pulmoner arter dallarında budanmış ağaç dalı bulgusu görülebilir. EKG de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları ve arter kan gazı ölçümünde düşük parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) beklenir. Ekokardiyografik incelemede atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt veya kardiyomyopati gibi PAH'nun muhtemel ikincil sebepleri son derece hassas bir şekilde ortaya konabilir. Ayrıca pulmoner atrezi ile birlikte sistemik-pulmoner geniş kollateralilerin varlığı gibi ağır anomaliler de ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. Triküspid yetmezliği üzerinden yapılan Doppler ölçümleri yardımıyla sağ ventrikül sistolik kan basıncı ölçülebilir, ayrıca sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında önemli bilgiler elde edilir. Altı dakika yürüme testi küçük çocuklarda çok güvenilir olmasa da daha büyük çocuklardaki yararı erişkinlerden farksızdır<sup>4</sup>.

Son zamanlarda, kalp kateterizasyonuna ek olarak, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur. Non-invaziv olması, kalple ilgili ayrıntılı anatomik bilgiler vermesi, pulmoner kan akımının hesaplanabilmesi ve ayrıntılı bir şekilde pulmoner damar yapılarını ortaya koyabilmesi sebebiyle, artık dünyada birçok merkezde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>4</sup>.

### Pulmoner Damar Direncinin Hesaplanması ve Yorumlanması

Kalp kateterizasyonu PAH tanısı koymada altın standard olarak kabul edilir. Yeni tanı alan bir hastada bu nedenle, sağ kalp kateterizasyonu yapılması gereklidir ve bu inceleme bir kuraldır. Böylece pulmoner arter basıncı doğru olarak ölçülebileceği gibi, pulmoner kan akımı ile birlikte, pulmoner damar direncinin (PDD) de doğru olarak hesaplanması mümkündür. Kateter laboratuvarında ve oda havasında yapılan ölçümlerde, kalp boşluklarından ve büyük damarlardan alınan kan örneklerinde oksijen saturasyonu (%) ve basınç (mmHg) ölçümleri yapılır. Bu verilerden pulmoner kan akımı ve PDD hesaplanır. Bundan sonra pulmoner vasküler yatağın vazodilatör ilaçlara vereceği cevabı ortaya çıkarmak üzere, burundan 10 dakika %100 oksijen inhalasyonundan sonra ölçümler tekrarlanır. Bu amaçla bazı merkezler nitrik oksit veya prostasiklin gibi vazodilatör ilaçları da kullanmaktadır. Yapılan bu vazodilatör testler, yüksek olan pulmoner arter basıncının test sonrası ne ölçüde düşeceğini göstermesi

açısından önemlidir, bir başka ifade ile ne derece geriye dönebilir (reversibl) olduğu hakkında hekime fikir vermektedir. Hesaplanan pulmoner damar direnci eğer 12 ünite ve bunun üzerinde ise ve yapılan vazodilatör testlere beklenen cevap alınmazsa, PAH geri dönüşü olmayan bir aşamada (irreversibl) olduğuna karar verilir. Eğer pulmoner damar direnci 12 ünite veya bunun üzerinde hesaplandığı halde, yapılan vazodilatör testler sonrası 12 ünitenin altına düşüyorsa, pulmoner vasküler yatak vazodilatör ilaçlara cevap verdiği şeklinde yorumlanır<sup>10</sup>. Bu hastaların yüksek mortalite rizki dikkate alınarak ameliyat edilmeleri gerekir.

### Çocuklarda PAH'nun Önlenmesi

Günümüzde yeni ve daha etkili tedavi seçenekleri ortaya çıkmasına rağmen, çocuklarda pulmoner hipertansiyonun önlenmesi yine de bir öncelik olmaya devam etmektedir. Sol-sağ şanlı lezyonlarla birlikte doğuştan kalp defektlerine sahip çocuklar için, pulmoner damar direnci henüz fazla yükselmeden erken cerrahi düzeltme kararı verilmelidir. Bu durum özellikle sık karşılaşılan geniş atriyoventriküler septal defekt veya ventriküler septal defekt için olduğu gibi diğer tüm sol-sağ şanlı kalp lezyonları için de çok önemlidir<sup>5</sup>. Bu çocukların cerrahi girişimleri yüksek rizikli olduğu gibi, postoperatif bakımları ve takipleri de çok önemlidir. Postoperatif dönemde pulmoner arter basıncı yakından izlenmeli, yeterli ventilasyon sağlanmalı, toraks fizyoterapisi yaptırılmalı ve gerekiyorsa antibiyotik verilmelidir. Ayrıca, pulmoner arter basıncını mümkün olduğu kadar azaltmak için, oksijenizasyonu iyi sağlamak, CO<sub>2</sub> düzeylerini nispeten düşük değerlerde tutmak ve pH değerlerini mümkün olduğu kadar normalin üst sınırında tutmak son derece önemlidir. Sonuç olarak yapılacak bu işlemler, pulmoner arteriyollerdeki vazodilatasyonu en üst düzeyde tutacaktır. Pulmoner hipertansif krizlere karşı, fentanil ve klonidin ile yapılacak sedasyon da gerekirse profilaksi amaçlı olarak kullanılabilir<sup>11</sup>.

### Çocuklarda Tahmini Sağ Kalım Süreleri

Eisenmenger sendromlu çocukların hayatta kalış süreleri, sağlıklı kişilerle kıyaslanırsa belirgin olarak daha azdır. Tanı konduktan sonra, tahmini sağ kalım süresi erişkinlerle (2,8 yıl) karşılaştırıldığında, çocuklarda bir yıl daha azdır. PAH için intravenöz epoprostenol, bosentan veya sildenafil tek veya kombine tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle birlikte, hem yetişkin ve hem de çocuk hastalarda prognoz biraz daha iyileşmiştir.

Yetişkinlerde 1996 yılında intravenöz epoprostenolün tedaviye girmesi ile kalsiyum kanal antagonistleri bu alandaki tek ilaç olmaktan çıkmıştı. Bundan üç yıl sonra, iPAH'lı çocuklarda da epoprostenolün yararlı etkileri gösterilmişti<sup>8</sup>. Ayrıca ek olarak antikoagülan tedavi de iPAH'lı yetişkinlere ve çocuklara yardımcı bir tedavi idi. Çift etkili endotelin reseptör antagonisti olan oral bosentan'ın, 2002 yılında yetişkinlerde ve daha sonra da çocuklarda etkili olduğunu gösterdi<sup>12,13</sup>. Fosfodiesteraz V (PDE-5) inhibitörü sildenafil'in iPAH'lı yetişkin hastalarda 12 haftalık bir tedavi süresinde etkili olduğu gösterildi<sup>14</sup>. Ayrıca çocukluk yaş grubu için de bununla ilgili ayrı bir çalışma devam etmektedir. İdiyopatik PAH olan çocuklardaki akut ilaç cevabı yetişkinlerden daha belirgindir<sup>1</sup>. Fakat, prognoz göreceli olarak daha kötüdür. Beş yıllık yaşam süresinde % 80 iyileşme olmuştur<sup>1</sup>.

### Tedavide Genel Önlemler

Doğuştan sistemik-pulmoner şant ile ilişkili olan PAH'lı hastalarda tedavi stratejileri çoğunlukla klinik deneyimlere dayanır. Temel hedef, Eisenmenger sendromu gelişmeden doğru zamanda şantın kapatılmasıdır<sup>9</sup>.

Genel önlemler arasında, viral veya bakteriyel enfeksiyonlardan uzak tutma, hava yolculuğunda ve yüksek rakımlarda dikkatli olma, psikolojik yardım, sağlanacak düzenli fiziksel aktivite, gebelik için öneriler, hiperviskozitenin önlenmesi gibi konular yer almaktadır. Hastalarda hiperviskozite bulguları ortaya çıktığında flebotomi önemlidir. Hematokrit genellikle %65 ve onun üzerindedir, tromboembolik olaylara yol açmamak için, bu çocuklarda kesinlikle dehidratasyon gelişmesine izin verilmemelidir<sup>1,2</sup>.

Ek oksijen tedavisinin kullanımı tartışmalıdır ve sadece arteriyel oksijen saturasyonu belirgin düşük olan hastalarda uygulanmalıdır. Warfarin ile oral antikoagülan tedavi, pulmoner arter trombozu olan ancak hemoptizisi olmayan veya çok az olan hastalara başlanabilir.

PAH tedavisi için günümüzde, dünyada endotelial disfonksiyon anormalliklerini düzeltme amacına yönelik aşağıdaki 3 sınıf ilaç onaylanmıştır, bunlar sırasıyla; (i) prostanoidler, (ii) endotelin reseptör antagonistleri ve (iii) fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. PAH olan değişik hasta gruplarında yapılan birçok çalışmayla bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği doğrulanmıştır<sup>4</sup>. Doğuştan sol-sağ şanlı lezyonu olan hastaların yanı sıra, Eisenmenger sendromlu hastalarla ilgili de birçok rapor bildirilmiştir. Çocukların çoğunun kombine tedavileri iyi tolere ettikleri bildirilmektedir<sup>14,15</sup>. Çocuklarda inhale iloprost verilecek akut pulmoner vazodilatör cevap

inhaled nitrik oksite verilene eşittir ve akut iloprost inhalasyonu bronkokonstriksiyonu azalttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda inhaled iloprost intravenöz prostanoid tedavisinin etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir. Uzun süreli inhale iloprost tedavisi alan hastalarda klinik kötüye gidiş ortaya çıkarsa intravenöz prostanoidler tedaviye eklenebilir<sup>16</sup>. Etkileri ve güvenilirlikleri sınırlı olmakla birlikte, sildenafil kullanımı gitgide yaygınlaşmaktadır, özellikle kalp cerrahisi sonrası inhale nitrik oksitin etkinliğini arttırdığı için tercih edilmektedir<sup>17</sup>. Oral bosentan tedavisi orta derecede semptomatik hastalarda iyi tolere edilebilmekle birlikte, tedavi ile ilişkili teratojenite ve hepatotoksisite açısından, karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir<sup>18-19</sup>.

Son yayınlarda, intravenöz epoprostenol tedavisinin ya oral bosentan veya sildenafil ile veya her ikisiyle birlikte kombinasyonu ile daha iyi sonuçlar alınmaya başlandığı rapor edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi çalışma grubu bu konuda 2009 da bir klinik uygulama klavuzu yayınlamıştır. Burada birlikte doğuştan sol-sağ şanlı lezyonu ile birlikte Eisenmenger sendromu olan hastalarının tedavilerinde kullanılabilecek algoritmalar önerilmiştir. Bu algoritmaların çocukluk yaş grubu için de geçerli olduğu vurgulanmaktadır<sup>5</sup>.

PAH olan hastalarda, özellikle vazodilatör tedaviye dirençli olan hasta grubunda “balon atriyal septostomi” de palyatif bir tedavi şeklidir<sup>20</sup>. Ancak çocukluk yaş grubu için bu konuda sınırlı veri vardır. Bunun dışında Eisenmenger sendromlu hastalar için, kötü prognozlu olmakla birlikte, akciğer kalp transplantasyonu veya akciğer transplantasyonu ile birlikte kalp defektinin cerrahi onarımı gibi seçenekler de vardır ancak henüz yaygın değildir.

## Kaynaklar

1. Saji T, Nakayama T, Matsuura H. Pulmonary arterial hypertension in pediatric age. *Nippon Rinsho*. 2008; 66(11): 2193-9.
2. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2008 Oct 24.
3. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 16;43(12 Suppl S):5-12.
4. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 509-524.
5. The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009 30, 2493-537.
6. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24):2243-78.
7. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86 Suppl 1:11-13.
8. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92(7):969-72.
9. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002 17;106(12):1477-82.
10. Lock JE. Cardiac catheterization. (eds) Keane JF, Lock JE, Fyler DC. *Nadas' Pediatric Cardiology*, Philadelphia, second edition, Saunders Company, 2006, pp 213-47.
11. Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(15):1089-115.
12. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, et al. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92(5):664-70.
13. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005 16;46(4):697-704.
14. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 17;353(20):2148-57.
15. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr*. 2009 May;168(5):515-22. Epub 2009 Jan 16.
16. Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):325-31. Epub 2009 Apr 8.
17. Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, Ebenroth ES. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients.

- 
- Pediatr Cardiol. 2009 Oct;30(7):871-82. Epub 2009 Aug 25.
18. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009 Apr;7(2):225-33.
19. Dhillon S, Keating GM. Bosentan: a review of its use in the management of mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(5):331-50.
20. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007; 153(5): 779-84.
-