

Pediatric pulmoner hipertansiyon ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon

Pediatric pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart diseases

Rana Olguntürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Çocuklarda görülen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tipleri erişkinlerde görülenerle benzerlik göstermekle birlikte daha çok doğumsal kalp hastalıklarına (DKH) ikincil olarak gelişen PAH tipi sıklıktır. Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu (YD-PPH) ise tamamen farklı bir mekanizma ve gidiş gösterir. YD-PPH daha çok gebelik süresini tamamlamış yenidoğanların hastalığıdır. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Son yıllarda tedavide inhale nitrik oksit (NO) ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonun kullanılması, deneyimli merkez sayısının artması hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir. Nadir görülen primer ve ailevi PAH iyi bir anamnez ve fizik inceleme ile kuşulanılarak tanı konulabilen ancak ilerlemiş olgularda semptomatik olan PAH türleridir. Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PAH sıklığı 1.6-12.5 olgu/milyon/yıl olarak bildirilmiştir. PAH'lı hastaların %1'inde Eisenmenger sendromu tanımlanmıştır. Çocuklarda soldan sağa şanlı DKH'ları pulmoner arteriyel hipertansiyonun başlıca nedenidir. DKH olan PAH'lı çocukların erken cerrahi ile tedavi edilmeleri pulmoner vasküler hastalığın önlenmesi için gereklidir. Bu hastalarda yaşam süresi ve kalitesini artırmak amacı ile vazodilatör ilaç tedavileri (NO, prostaglandin analogları, fosfodiesteraz inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri) kullanılmaktadır. Birçok hasta için kalp akciğer veya akciğer nakli tek cerrahi seçenektir. Halen ülkemizde ve dünyada sürdürülmekte olan PAH kayıt sistemi verilerinin dökümanite edilmesi çocuklardaki PAH ile ilgili değerli bilgilerin elde edilmesini sağlayacaktır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 50-6*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, pulmoner hipertansiyon, doğumsal kalp hastalığı

ABSTRACT

Causes of pulmonary arterial hypertension (PAH) are similar in adults and children. The main difference is that PAH secondary to congenital heart diseases, is the predominant cause in pediatric patients. Persistent pulmonary hypertension of the newborn shows completely different clinical course and pathophysiological mechanisms. It is usually seen in full term babies with a high morbidity and mortality rate. Improved prognosis has been reported with inhaled nitric oxide (NO) and extracorporeal membrane oxygenation therapy in babies hospitalized in well equipped and experienced newborn centers. Primary pulmonary hypertension and familial pulmonary hypertension are rare in pediatric age group because the diagnosis is initially made in adolescence. The incidence of PAH secondary to congenital heart disease is estimated as 1.6 – 12.5 case/million/year. Eisenmenger syndrome is diagnosed in 1% of patients with PAH. Patients with left to right shunts are the main group who develop pulmonary vascular disease if not treated in the early infancy. Some cyanotic congenital heart diseases are also the causes of PAH. The best treatment of patients at risk for the development of pulmonary vascular disease is prevention by early surgical elimination of defects or repairing the anatomy. Treatment options with vasodilating agents like NO, prostaglandin analogs, phosphodiesterase -5 inhibitors and endothelin receptor antagonists are used to improve survival and quality of life. Heart lung or bilateral lung transplantation is the only surgical option for many of these patients. Results of national and international registries will bring valuable epidemiological and prognostic perspectives to pediatric PAH. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 50-6*)

Key words: Child, pulmonary hypertension, congenital heart disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rana Olguntürk, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 202 56 26 Faks: +90 312 212 02 00 E-posta: rana@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com
doi:10.5152/akd.2010.119

Giriş

Çocuklarda görülen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) çeşitleri genellikle erişkinlerde görülen tiplerle aynıdır. Ancak doğumsal kalp hastalıklarına (DKH) eşlik eden PAH çeşitleri çocuklarda daha sık görülür. Yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu (PPH) ise tamamen farklı bir mekanizma ve seyir gösterir. Bu yazıda çocukluk yaşlarındaki PAH aşağıdaki sıralamaya göre sunulacaktır:

- I- Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
- II- İdiyopatik ve ailevi PAH
- III- Doğumsal kalp hastalıklarında PAH
 - a. Soldan sağa şanlı DKH
 - b. Siyanotik DKH
 - c. Pulmoner venöz hipertansiyona neden olan DKH

Pulmoner arteriyel hipertansiyon birçok doğumsal kalp hastalığına eşlik edebilen bir klinik durumdur. Pulmoner arter ortalama basıncını 25 mm Hg üzerinde olması PAH olarak kabul edilmektedir. Pulmoner arter basıncının yüksekliği pulmoner yatağın anatomik durumu, klinik bulguların ortaya çıkmasında, hastalığın gidişinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde başlıca faktördür. Doğumsal kalp hastalıkları arasında soldan sağa şanlı kalp hastalıkları, bazı siyanotik doğumsal kalp hastalıkları pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olur. Sol kalp lezyonları ise pulmoner venöz hipertansiyona neden olurlar. Tablo 1 bu hastalıkları özetlemektedir.

Yenidoğanın Persistan Pulmoner Hipertansiyonu (YD-PPH)

Intrauterin dönemde kalbin sağ tarafına gelen kanın %10'u akciğerlere giderken geri kalanı patent foramen ovale (PFO) ve patent duktus arteriozozus (PDA) aracılığı ile kalbin sol tarafına ve sistemik dolaşıma aktarılır ve placentada gaz ve besin maddeleri alışverişi yapıp tekrar kalbin sağ tarafına döner (1).

Doğumdan sonra akciğerlerin havalanması ve pulmoner vazodilatasyon ile akciğerlere giden kan 10 kat artarak sistemik akım ile eşitlenir. Intrauterin dönemde yüksek olan pulmoner arter direnci ve basıncı doğumdan sonraki geçiş sürecinde giderek düşer. Pulmoner arter basıncı; doğumdan 12 saat sonra sistemik basıncın 1/2'sine, doğumdan 24 saat sonra 1/3'üne 2-6 haftada erişkin düzeyine iner (2, 3).

Intrauterin dönemde patent duktus arteriozozus ve patent foramen ovale düzeyinde sağdan sola olan şantlar önce yön değiştirir sonra kaybolur. Doğumdan sonra pulmoner vasküler direncin azalmasını sağlayan etkenler oksijenasyon, akciğer distansiyonunu takiben kapillerlerin açılması, bradikinin, adrenomedullin, adenozin, prostasiklin ve nitrik oksit (NO) üzerinden oluşan vazodilatasyon ve daha uzun sürede vasküler yeniden yapılanmadır (3).

Doğumdan sonra beklenen pulmoner vazodilatasyonun oluşmaması, pulmoner kan akımının artmaması ve soldan sağa doğru dönmesi gereken PDA ve PFO düzeyindeki şantların sağdan sola akmaya devam etmesi persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) olarak tanımlanır (1). Görülme sıklığı 1.9-2/1000 canlı doğum ya da yenidoğan ünitelerinde yatan hastalar göz önüne alındığında 1-2/100 olarak bildirilmektedir (4, 5).

Etiyoloji

YD-PPH etiyojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için bir boru ya da damar içindeki direnci belirleyen fizik kurallarını hatırla-

Tablo 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olan doğumsal kalp hastalıkları (DKH)

Soldan sağa geçişli DKH

- Ventriküler septal defekt (VSD)
- Atriyal septal defekt (ASD)
- Atrioventriküler septal defekt (AVSD)
- Patent duktus arteriozozus (PDA)
- Aortiko pulmoner pencere

Siyanotik DKH

- Büyük damarların transpozisyonu - VSD
- Trunkus arteriozozus
- Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD)
- Çift çıkımlı üniventriküler kalp

Pulmoner venöz hipertansiyona neden olan DKH

- Mitral kapak darlığı
- Kor triatriatum
- Obstrüksiyonlu TAPVDA
- Aort darlığı
- Aort koarktasyonu
- Kardiyomiyopatiler

Ameliyatla oluşturulan sol sağ şantlar

makta yarar vardır. Damar direnci Poiseuille-Hagen Yasası'na göre hesaplanır:

$$\text{Direnç} = \frac{8 (\text{viskozite}) (\text{damar uzunluğu})}{\Pi (\text{damar sayısı}) (\text{damar yarıçapı})^4}$$

Yukarıdaki denklemden de görüldüğü gibi bir damar sistemi içinde akacak kana karşı, oluşacak direnç kanın viskozitesi ve damar uzunluğu ile doğru orantılı, damar sayısı ve damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır. Yani damar yarıçapı ne kadar genişse ve sayısı ne kadar fazla ise direnç o kadar az, öte yandan akışkanın viskozitesi ne kadar fazlaysa ve damar boyu ne kadar fazla ise direnç o kadar fazla olur. Ancak damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile direnci etkilemesi damar yarıçapında meydana gelecek çok minimal değişikliklerin bile direnci anlamlı ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu durumda pulmoner damarlarda meydana gelen bir daralma pulmoner vasküler direnci ileri derecede artıracak ve şiddetli pulmoner hipertansiyona yol açacaktır. Ayrıca pulmoner yataktaki damar sayısının azlığı ya da kan viskozitesinin fazlalığı da aynı şekilde pulmoner hipertansiyona neden olacaktır (6).

YD-PPH'a yol açan etiyolojik faktörler pulmoner damarların sayıca normal olduğu ya da azalmış olduğu iki ana grupta incelenir. Pulmoner damar sayısının normal olduğu grup, iki alt gruba ayrılır; pulmoner yatakta uyumsuzluk ve gelişim bozukluğuna yol açan hastalıklar. Bu sınıflama Tablo 2'de özetlenmiştir.

Uyum Bozukluğu: Pulmoner yatakta akut vazokonstriksiyon sonucu pulmoner damar çapında daralma ve buna bağlı olarak direnç artışı olur. Çoğunlukla akut hipoksiye sekonder olarak gelişir. En sık neden mekonyum aspirasyon sendromudur.

Tablo 2. YD-PPH da etiyolojik faktörler

Pulmoner arter sayısı		
Normal		Azalmış
Uyum Bozukluğu	Gelişim bozukluğu	Konjenital diyafram hernisi
Postnatal Hipoksi	Intrauterin Kronik Hipoksi	Pulmoner sekestrasyon
Polistemi Hipoglisemi Hipokalsemi	PDA'nın erken kapanması (ilaçlar)	
Sepsis Mekonyum Aspirasyon Sendromu RDS		
YD-PPH - yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu		

Yapısal Gelişim Bozukluğu: Pulmoner damarların kas dokusunda aşırı artış olmasıdır. Genellikle intrauterin kronik hipoksiye ya da annenin gebeliğin son trimesterinde kullandığı nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların PDA'yı erken kapatmasına bağlı olarak damar düz kaslarında gelişen mediyal hipertrofiye bağlıdır (5, 7).

Pulmoner Damar Sayısında Azalma: En klasik örnek olarak konjenital diyafram hernisi verilebilir. Bu hastalarda damar sayısının azlığının yanı sıra damar düz kasında aşırı artma yani yapısal gelişim bozukluğu birlikte olabilir.

Tanı

YD-PPH daha çok gebelik süresi tamamlanmış ya da tama yakın yenidoğanların hastalığıdır. Bu bebeklerde özellikle akciğer hastalığıyla orantısız siyanoz ve hipoksemi, doğumda mekonyumlu amniyon sıvısı ya da resüsitasyon öyküsü YD-PPH'ı düşündürmelidir. Öyküde ayrıca antenatal izlem ve annenin kullandığı ilaçlar sorulmalıdır.

PDA'nın açık olduğu sağ-sol şanlı olgularda preduktal (sağ el)-postduktal (sol el, alt ekstremiteler ya da umbilikal arter) vücut bölgeleri arasındaki oksijen satürasyon farkının %5'ten yüksek olması ve PaO₂ farkının 20 mmHg'den yüksek olması YD-PPH varlığını destekler. Ekokardiyografide eğer şantlar açıksa PDA/PFO düzeyinde sağdan sola şant, triküspit yetmezliği, sağ ventrikül sistol zamanında uzama ve pulmoner arter basıncında yükseklik saptanır (5).

Tedavi

YD-PPH tedavisinde amaç pulmoner vazodilatasyonu sağlamak, sağdan sola şantı önlemek ve sonuçta hipoksemiye düzeltmektir. Bunun için kullanılan temel yöntemler oksijenasyon sedasyon, pulmoner vazodilatör kullanımı ve sistemik kan basıncını desteklemektir (4, 5). Ancak tedavinin YD-PPH etiyolojisine göre planlanması daha doğrudur. Selektif pulmoner vazodilatör olan inhale nitrik oksit (iNO) ve her türlü tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) artık YD-PPH'in klasik tedavileri arasında yer almaktadır (4, 5).

Inhale nitrik oksit günümüzde bilinen en etkili selektif pulmoner vazodilatördür. Nitrik oksit organizmada arginin aminoasiti ile moleküler oksijenden nitrik oksit sentetaz enzimi ile sentezle-

nir. Damar endotelinde sentezlenen NO damar düz kas hücrelerine geçip guanilat siklaz enzimini aktive eder ve siklik GMP yapımını artırır, siklik GMP miyozin hafif zincir kinaz fosforilasyonunun inhibisyonu ve K⁺ kanallarının açılması ile hiperpolarizasyon oluşması yoluyla vazodilatasyon sağlar. NO ayrıca c-GMP'den bağımsız olarak yine K⁺ kanallarının açılması ve anjiyotensin II reseptör azalması yaparak da vazodilatasyona yol açar (8).

Inhale NO sistemik kan basıncını etkilemeyen selektif pulmoner vazodilatördür. Inhale NO alveolden pulmoner damarların dış yüzeyine ve oradan kas tabakasına geçip pulmoner vazodilatasyon sağlar, dolaşıma geçtiği anda saniyeler içinde kandaki hemoglobin ile bağlanıp inaktive olur bu şekilde vazodilatasyon etkisi pulmoner vasküler yatakla sınırlı kalır (9).

NO'nun toksik etkileri özellikle 80 ppm dozu aşıldığında belirginleşen methemoglobinemi ve yüksek konsantrasyonda NO ile yüksek konsantrasyonda oksijenin uzun süre etkileşimi sonucu oluşan NO₂ (nitrojen dioksit) oluşumudur. Nitrik oksit tedavisinde verilen NO dozunu ve oluşan NO₂ miktarını sürekli monitörize eden, dozu sabit tutabilen ve ventilatör devresine bağlanabilen bir cihaz yardımı ile uygulanması gereklidir. Nitrik oksit ventilatörden ortam havasına geçeceğinden diğer hastaların ve hasta bakımı veren kişilerin etkilenmemesi için tedavinin uygulandığı ortamın iyi havalandırılması önemlidir (10).

Prostasiklin intravenöz (IV) veya inhaler, fosfodiesteraz inhibitörleri (Zaprinast, Dipridamol, Sildenafil) IV, Inhaler, po; Adenozin, Mg Sülfat IV, adrenomedullin ve endotelin antagonistleri (Bosentan) yenidoğan pulmoner hipertansiyon tedavisinde az sayıda insanda yada hayvan deneylerinde kullanılmıştır (11-16). İnhalasyonla verilen prostasiklin ve oral sildenafil destekleyici tedavi olarak yenidoğanlarda kullanılmaktadır, özellikle dirençli olgularda yararlı bulunmuşlardır.

Prognoz

YD-PPH oldukça heterojen bir hasta grubunda görüldüğünden prognoz belirlenirken YD-PPH'e yol açan hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Konjenital diyafram hernisine bağlı olgularda mortalite en iyi koşullarda bile %50-60 arasındadır.

Diğer nedenlere bağlı olgularda ise mortalite %30, morbidite %20-30 arasında değişmektedir (17-19). Hastaların uzun süreli izlemelerine bakıldığında gerek modern tedavi yöntemlerinden önce gerekse günümüzde nörogelişimsel sorunların ve sensorinöral işitme kaybının önde gelen sorunlardan olduğu görülmektedir. Bir yıllık izlemde 133 bebekte major nörolojik bozukluk %13, kognitif bozukluk %30 ve işitme kaybı %19 olarak belirtilmiş, başka bir çalışmada da 60 bebek 1-4 yıl izlenmiş ve nörolojik sekel %15, davranış bozukluğu %26 ve işitme kaybı %7 oranında bildirilmiştir (20, 21).

Sonuç

PPHN yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir hastalık olmasına karşın İ-NO ve ECMO hastalığın seyrini anlamlı ölçüde değiştirmiştir. Her iki tedavide uygulanabilmesi bu konular da yetişmiş yenidoğan uzmanları ve deneyimli merkezlerin artması ile sağlanabilecektir. Dirençli olgularda ya da i-NO'nun kesilme aşamasında inhale prostasiklin ya da oral sildenafilden yararlanılabilir.

İdiyopatik ve Ailevi PAH

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (iPAH) nadirdir ve genellikle genç kadınlarda görülür. Buna karşın, pediatrik formla-

rı da tanımlanmıştır. Yetişkinlerde olduğu gibi belirgin bir klinik bulgunun olmaması tipiktir. Ancak, solunum sıkıntısı, yorgunluk ya da nedeni açıklanamayan senkop yakınmaları anlamlıdır. Bu hastaların birçoğunun hatalı olarak astım tanısı alması ilginçtir (22). Çocuklarda iPAH insidansı son kayıt çalışmalarıyla 0.48/milyon çocuk/yıl olarak saptanmıştır (23). Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 10 aydır. On altı yıla kadar yaşam süresi uzayan bireysel olgular da bildirilmiştir (24). Bu hastaların %6-12'sinde aile öyküsü mevcuttur ve ailevi PAH tanısı alırlar (23).

Ailevi PAH'da kromozom 2q33 üzerinde dönüştürücü büyüme faktörü β üst reseptör ailesinden olan (TGF- β), kemik morfolojik protein reseptörü tip II (BMPR II) geninde ve 2q13 kromozom üzerinde, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip-1 (ALK-1) geninde ve 2q31 (PPH₂) kromozomundaki genetik mutasyonların rol oynadığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (25-27). Bu mutasyonlar, vasküler düz kasların kontrolsüz proliferasyonuna neden olmaktadır.

Bunun yanı sıra, seratonin taşıyıcı geni ile ilgili çalışmalar da çocuklarda idiyopatik pulmoner hipertansiyon ile ilişkiyi göstermiştir (28). PAH ve doğumsal kalp hastalığı olan çocuklar ve yetişkinlerin %6'sında BMPR II mutasyonu saptanmıştır (25, 29).

Doğumsal Kalp Hastalıklarında PAH

Solda sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişme sıklığı batı ülkelerinde yetişkinlerde 1.6-12.5 olgu/milyon/yıl olarak belirlenmiştir (30, 31). Birkaç yıl önce tamamlanan Hollanda Ulusal CONCOR çalışmasında bu oran %4.2 olarak sunulmuştur (32). Bu çalışmada, septal defektlere bağlı PAH %6.1 olarak bulunurken, hastaların %1'inde Eisenmenger sendromu tanımlanmıştır. Ne var ki, çocuklarda PAH'nın insidans / prevalansı ile ilgili veri yoktur.

Çocukluk çağında pulmoner arteriyel hipertansiyon nedenleri yetişkinlerden farklılık gösterir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon çocuklarda %40'a varan oranlarda görülürken doğumsal kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon oranı da %50'leri bulmaktadır (33, 34). Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da pulmoner hipertansiyon genellikle kadınlarda görülür.

Birçok doğumsal kalp hastalığı pulmoner hipertansiyona yol açabilir (Tablo 1). Bu hastalıklara bağlı olarak geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon gelişmesi değişik yaşlarda olabilir. Genel olarak, ventriküler septal defekt (VSD) ya da patent duktus arteriyozus (PDA) iki yaşından önce geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyona yol açmaz. Ancak Down sendromlu çocuklar, doğumsal kalp hastalığı varlığında pulmoner hipertansiyon açısından yüksek risk taşırlar. Benzer olarak, atriyal septal defekt (ASD) ve VSD'ye kronik akciğer hastalıklarının eşlik etmesi durumunda da erken dönemde pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksektir (35).

a) Soldan sağa şantlı DKH

Soldan sağa geçişli DKH'da artmış pulmoner kan akımı ve basıncı pulmoner damar yatağındaki değişikliklerden sorumlu tutulmakla birlikte mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Soldan sağa geçişli DKH'nın başlangıç aşamasında doğumdan sonra pulmoner damar direncinin (PVD) düşüşünü izleyerek pulmoner kan akımı artar bu da PA basıncını artırır. Bu dönemde yalnız kan akımının artışına bağlı bir PAH'tan söz edilir ki buna hiperkinetik PAH adı verilir.

Zamanla damar yatağında oluşan yapısal değişiklikler lümen daralmasına ve buna bağlı olarak direnç artışına neden olur (Şekil 1).

Soldan sağa şantlı kalp hastalıklarında PAH görülmesi defektin yeri ve boyutuyla da ilgilidir. Basit defektler pre-triküspit ve post-triküspit olarak ayrılabilirler. Pre-triküspit lezyonlar (ASD), post-triküspit (VSD ve PDA) lezyonlara göre daha az ve geç PAH'a neden olurlar. Defektin boyutu da benzer şekilde önemlidir. Büyük defektlerde, küçük defektlere göre daha fazla ve erken PAH gelişme riski vardır. Küçük VSD'lerde (<1.5 cm) %3 oranında PAH gelişirken; büyük defektlerde bu oran %50'ye ulaşmaktadır (36).

ASD'lerin de kendi içinde PAH insidansı değişiklik gösterir: Sinus venozus tipi defektlerde pulmoner arter basıncı (%26) ve pulmoner vasküler direnç (%9) sekundum ASD'lere göre daha yüksektir (%16-%4) Ayrıca sinus venozus tipi defektlerde pulmoner arteriyel basınç sekundum defektlere göre daha erken yaşlarda yükselmeye başlar (37).

b) Siyanotik DKH da PAH

Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında da (Örn: Büyük damarların transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül) artmış pulmoner akım, pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Bu hastalarda soldan sağa geçişli DKH'da olduğu gibi pulmoner damar yatağı yüksek basınçlı ve artmış bir akıma maruz kalmaktadır. Bunun endotel üzerine olan etkileriyle birlikte bu hastalarda PAH gelişimini kolaylaştırıcı diğer etkenler (hiperviskozite, hipoksemi ve trombus vb) vardır. Bu hastalarda erken cerrahi girişim yapılmazsa hızla PAH gelişecektir.

Siyanotik hastalarda hızlı gelişen PAH'dan hiperviskozite, bronkopulmoner kollaterallere bağlı (bu kollateraller yaklaşık 1/3 hastada vardır) lokal pulmoner hipoksemi ve mikrotrombuslar sorumludur. PAH yalnızca ameliyat edilmemiş hastalarda değil ameliyat edilmiş hastalarda da süregelen bir sorundur. Atriyal "switch" ameliyatlarının geç dönem izlemlerinde Mustard prosedürü yapılan 60 hastanın 4'ünde (%7) sebebi açıklanamayan ciddi PAH gelişimi bildirilmiştir. Yine yenidoğan döneminde "switch" yapılan hastalarda da ilerleyen PAH rapor edilmiştir (38, 39).

Siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner kan akımını artırmak için yapılan palyatif şantlar da pulmoner hipertansiyona neden olabilirler.

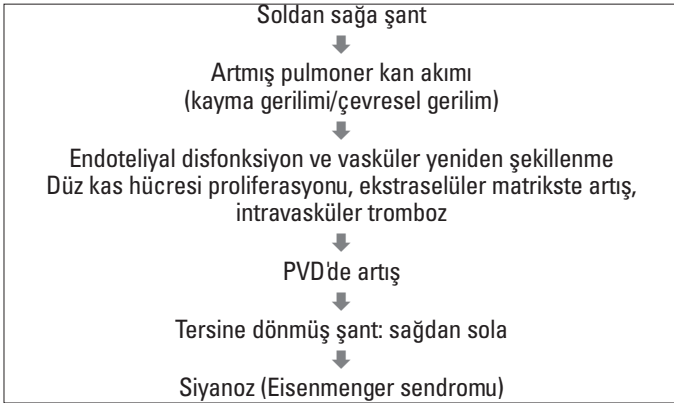
c) Pulmoner venöz hipertansiyona bağlı PAH

Bu kategoride sol taraf kapak hastalıkları, pulmoner venöz stenoz, obstrüktif total anormal pulmoner venöz dönüş, cor triatriatum, hipoplastik sol kalp (restriktif atrial septal defektle birlikte) ve aort koarktasyonu bulunur. Pulmoner arteriyoller vazoreaktivitenin çocuktan çocuğa farklılık göstermesi nedeniyle bu hastalarda pulmoner arter basıncı değişiklik gösterir (40). Tedavide amaç pulmoner hipertansiyonun tedavi edilmesinden çok, mekanik sorunun giderilmesi olmalıdır.

PAH'da Tanı Yöntemleri

Çocuk hastalarda tanı yöntemlerinin başında iyi bir öykü ve fizik inceleme gelir. geçerlidir. Hemodinamik değişikliklere karşın erken dönemde PAH semptomsuzdur. Bu nedenle şüphelenilen hastaların yakın izlemi önemlidir (Şekil 2).

Elektrokardiyografi için ağır PAH'lı hastalarda özgüllük %70, duyarlılık %55'dir (41). Telekardiyogramda da belirtiler (pulmoner arterde genişleme, akciğerde periferik kanlanmanın azalması) ileri



Şekil 1. Soldan sağa şantlı DKH'da PAH gelişimi algoritması

DKH - doğumsal kalp hastalığı, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon

evrelerde dikkat çekicidir. Ekokardiyografi hafif ya da asemptomatik PAH izlemi için uygun değildir. Triküspit yetmezliğin olmadığı durumlarda kontrast ekokardiyografi yapılmalıdır (42). Ekokardiyografide sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arterin geniş görülmesi, pulmoner kapak ve triküspit kapakta yetmezlik olması tanı için uyarıcı bulgular olmalıdır. Şüphe edilen olgularda ayrıntılı ekokardiyografik incelemeler yapılır.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi özellikle kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için çok değerlidir; ancak çocuklarda akciğer ödemi riski yüksektir. Manyetik rezonans ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile trombüsler ve proksimal pulmoner arterler görüntülenebilir. Bu test 7 yaşından büyük çocuklarda uygulanabilir.

Solunum fonksiyon testleri, Eisenmenger Sendromlu hastalarda ve PPH da ileri evrelerde bozulma gösterir. Bu test 7 yaşından büyük çocuklarda uygulanabilir.

Kardiyopulmoner egzersiz testi: Bu amaçla 6 dakika yürüme testi kullanılır. Bu test özellikle tedavi ve prognoz takibinde önemlidir, ancak büyük çocuklarda yapılabilir.

Kollajen doku hastalıkları ile ilgili testler ve akut faz göstergesi olan testler ve pro-natriüretik peptit (proBNP) gibi kan testleri yapılmalıdır. PAH hastalarında proBNP de hafif yükselme saptanır, kalp yetmezliği ağır ise daha yüksek değerlere ulaşılır.

Tüm tanı yöntemleri içerisinde en güvenilir yöntem kalp kateterizasyonudur. Kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen hemodinamik veriler PAH'ın nedeni derecesi ve tipi konusunda son derece önemli bilgiler verir. Şantların miktarı ve yönü belirlenir. Pulmoner vasküler rezistans hesaplanabilir, vazo reaktivite testi yapılabilir. Vazoreaktivite testi, pulmoner direnci 6 Wood ünite/m^2 den büyük olan ya da $Rp/Rs > 0.3$ olan tüm soldan sağa şantlı hastalara yapılmalıdır. Çocuklarda teste yanıt oranı yetişkinlerden daha fazladır (43). Vazoreaktivite testinin negatif olması kalıcı vasküler obstrüktif hastalık (Eisenmenger Sendromu) tanısını kesinleştirir.

Tedavi

DKH olan hiperkinetik PAH'lı çocukların 3-12 ay arasında cerrahi olarak tedavi edilmeleri geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalığın önlenmesi için gerekli bir yaklaşımdır (44). Pulmoner venöz hipertansiyon sol taraftaki obstrüksiyon giderildiği zaman normale döner. Geç tanı konulan çocuklardaki en önemli sorun bunlardaki hiperkinetik PAH'ın geri dönüşümsüz pulmoner damar değişikliklerini oluşturmuş olup olmadığıdır. Önceleri bu durumu

belirlemek için akciğer biyopsisi denenmiş ancak bu anatomik kriter uygun bulunmamıştır (45). Bugün kullanılan hemodinamik parametreler ve ameliyat öncesi uygulanan tedaviler bu gruptaki pek çok çocuğa ameliyat şansı sağlamıştır. Vazoreaktivite bu konuda önemli bir kriter olmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu bir hastada şant iki yönlü veya sağdan sola dönmüşse $PVD \geq 10$ ünite, $Rp/Rs \geq 0.5$, $Qp/Qs \leq 1$ ise hasta inoperabl kabul edilmektedir. Bu değerlerde bulguları olan fakat vazoreaktivite testine yanıt veren çocuklara ameliyat olma şansı sağlanabilir. Bu çocuklar pulmoner yatağa etkili vazodilatör ilaçlarla preoperatif ve postoperatif dönemde tedavi edilebilirler. Özellikle erken postoperatif dönemdeki pulmoner hipertansif kriz NO ve inhale iloprost ile önlenilmektedir (46). Postoperatif dönemdeki ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu genellikle alveolar hipoksiye neden olur, bu da pulmoner vazokonstriksiyonu tetikler, ayrıca kardiyopulmoner 'bypass' kandaki pulmoner vazokonstriktör maddelerin artmasına neden olur. Bu tablo da Nitrik oksit ve prostasiklin (IV veya inhale) uygulanması mortalite ve morbiditeyi önemli bir şekilde azaltmaktadır (46).

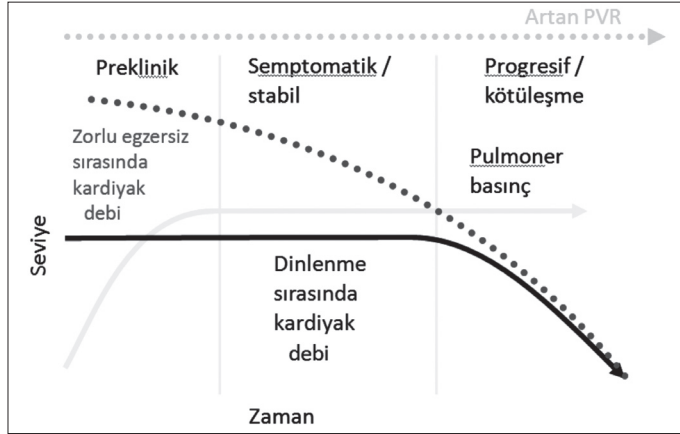
Operabiliteyi test etmek amacı ile operasyon sırasında deliğin balon ile tıkanarak hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi de defektin kapatılma kararında uygulanabilen bir testtir. Defektin balon ile tıkanması sırasında sağ ventrikül doluş basıncında artma ve kardiyak debide azalma oluyorsa cerrahi için uygun değil demektir. Bu durum da bazı cerrahlar delikli yama ile bu defekti kapatarak sağ ventriküle bir sübap imkanı sağladıklarını ve pulmoner vasküler hastalığın ilerlemesini yavaşlattıklarını ileri sürmektedirler. Bu yaklaşım teorik olarak mantıklı görülmele birlikte yeterli kanıt ve uzun takipli çalışmalar yoktur. Bu kritik durumda olup opere edilen hastaların bir kısmında yaşam kalitesi ve süresi açısından önemli bir fark görülmemekle birlikte bir kısmında klinik olarak düzleme sağlanmakta, bir kısmında da klinik düzelmeye karşın PAH ilerlemekte ve primer pulmoner hipertansiyon kliniği göstermektedir. Hiperkinetik PAH veya Eisenmenger Sendromu olan hastalarda tedavi protokolleri ve stratejileri kanıta dayalı formel yaklaşımlar olmayıp uzmanların klinik deneyimleri temel alınarak oluşturulmaktadır. Bu nedenle bu hastalar uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidirler (36).

Genel tedavi prensipleri açısından fizik aktivite sınırlanmalı, solunum yolu enfeksiyonları önlenmeli, pnömokok, influenza ve RSV aşısı yapılmalıdır. Oksijen tedavisi yararlı olabilir. Sağ kalp yetmezliği olan hastalarda dijital, diüretik, ACE inhibitörleri yarar sağlayabilir. Hematokrit $\%65$ 'in üzerinde ise flebotomi veya plazma ile kan değişimi yapılabilir. Antikoagülan tedavisi tartışmalıdır, trombozu önlemede yararlı olabilir, ancak kanama ve hemoptizi riskini de artırabilir.

Özgül ilaç tedavilerine ilişkin rasgele kontrollü çalışmalar vardır. Halen Avrupa'da ve ülkemizde fonksiyonel sınıf II ve III hastalarda Endotelin reseptör antagonistlerinden Bosentanın kullanılması onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda Bosentan tedavisinin PVD'yi azalttığı ve 6 dakika yürüme testini artırdığına ilişkin çalışmalar vardır (47).

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri ile ilgili olumlu sonuç bildirilen olgu sunumları da vardır. IV epoprostenol'un olumlu etkileri bildirilmekle birlikte uygulama şeklinin zorluğu ve santral kateter ile ilgili riskler önemlidir. Kombinasyon tedavileri ile ilgili yayınlanmış veri yoktur. Eisenmenger hastalarında da primer PAH'daki gerekçeler uygulama için geçerlidir.

Eisenmenger sendromu tanısı kesin, kuşku veya sınırda olan hastalarda operabilite sınırını genişletmek hastalarda vasküler



Şekil 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda semptomlar hemodinamik bozuklukla paralellik göstermez

yeniden yapılmayı biçimlendirmek hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak amacı ile tedavi uygulanmasına ilgi giderek artmaktadır. Önceleri sık uygulanan pulmoner artere bant koyma operasyonları artık hastaların çok küçük yaşlarda tam düzeltme yapılabilmesi nedeni ile yalnız multipl VSD veya ventrikülotomi gereken durumları erteleme endikasyonlarına indirgenmiştir. Bazı durumlarda Fontan operasyonuna hazırlık amacı ile de pulmoner artere bant koyulabilmektedir. Bu hastalarda inhale iloprost endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılarak pulmoner arter basıncında düşme sağlanabilmektedir.

Sonuç olarak, Eisenmenger gelişmiş hastalarda tedavi şeması, primer PAH için önerilen tavsiyelere uygun şekilde düzenlenmelidir. Erişkinlerde önerilen tedavi algoritmasının çocuklarda da göz önünde tutulması tavsiye sınıfı olarak IIa (kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik yönünde) kanıt düzeyi olarak C (uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları) kategorisinde değerlendirilmelidir (48). Eisenmenger sendromu öncesi hastalarda pulmoner vasküler yatağı yeniden biçimlendirmek ve sonra girişimsel veya cerrahi tedavi uygulamak konusunda ilgi giderek artmaktadır. Ancak bunlar olgu sunumu niteliğinde olup henüz tamamlanmış çalışmalar olmadığından herhangi bir tavsiyede bulunma olanağı yoktur.

Kombinasyon ilaç tedavisi Eisenmenger hastalarında önerilmektedir (47). İlaç tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda kalp akciğer veya akciğer transplantasyonu, bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak organ bulmadaki güçlük, hastaların nakil listesine alınma zamanı ile ilgili kuşkular ve belirsizlikler bu seçeneği güçleştirmektedir. Eisenmenger'li hastalarda tahmini sağkalım süresinin diğer PAH hastalarına göre daha uzun olması da organ nakli kararını etkilemektedir.

Prognoz

Günümüze kadar kötü prognozlu bir hastalık olarak gelen PAH için, artık modern tanı ve tedavi yöntemleriyle yeni umutlar doğmuştur. Elli yıl öncesinde hastaların ilk yıl içinde %62'sinin, yedi yıl içinde de tamamının öldüğü (49) bir dönemden, 1995'de ortalama yaşam süresinin dört yıla ulaştığı dönemlere ulaşmıştır (43, 50).

Pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve daha özgün ilaçların geliştirilmesiyle bu oran giderek artmaktadır.

Halen devam etmekte olan kayıt programları tamamlandığında çocuklardaki prognozla ilgili çok değerli veriler elde edilecektir.

Sonuç

Çocuklarda görülen PAH çeşitleri genellikle erişkinlerde görülen tiplerle benzerdir. Ancak doğumsal kalp hastalıklarına (DKH) eşlik eden PAH çeşitleri çocuklarda daha sık görülür. Yenidoğan'ın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPH) ise tamamen farklı bir mekanizma ve seyir gösterir. PPHN yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir hastalık olmasına karşın İ-NO ve ECMO hastalığın seyrini anlamlı ölçüde değiştirmiştir. Dirençli olgularda yada i-NO'nun kesilme aşamasında inhale prostasiklin ya da oral sildenafilden yararlanılabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon bir çok doğumsal kalp hastalığına eşlik edebilen bir klinik durumdur. Pulmoner arter basıncının yüksekliği pulmoner yatağın anatomik durumu, klinik bulguların ortaya çıkmasında, hastalığın gidişinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde başlıca faktördür. Doğumsal kalp hastalıkları arasında soldan sağa şanlı kalp hastalıkları, bazı siyanotik doğumsal kalp hastalıkları pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olur. Sol kalp lezyonları ise pulmoner venöz hipertansiyona neden olurlar (26).

Sekonder PAH da erken tanı ve uygun cerrahi veya invaziv yaklaşımlarla hastaların geri dönüşümsüz faza girmeleri önlenebilir. Primer Pulmoner Hipertansiyon ve Eisenmenger Sendromlu hastalarda damar duvarında genişlemeyi farklı mekanizmalarla sağlayan ilaçlar (NO, ilomedin, bosentan, sildenafil) tek tek veya kombine olarak kullanılabilir. Bu ilaçların yaşam kalitesini artırdığı ve efor kapasitesinde artmaya neden olduğuna ilişkin çalışmalar vardır. Bu tedavi yöntemleri ve bunları izleyecek yeni jenerasyon ilaçlar bu kötü prognozlu hastalığın seyrini değiştirebilir.

Çıkar çatışması: Belirtilmemiştir.

Kaynaklar

1. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. Clin Perinatol 2004; 31: 591-611.
2. Abman SH. Abnormal vasoreactivity in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of newborn. Neoreviews. Pediatr Rev 1999; 20: e103-9.
3. Durmowicz AG, Stenmark KR. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. Neoreviews. Pediatr Rev 1999; 20: e91-102.
4. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. Semin Perinatol 2005; 29: 8-14.
5. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. Clin Perinatol 2001; 28: 609-27.
6. Steinhorn RH, Morin FC, Fineman JR. Models of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) and the role of cyclic guanosine monophosphate (GMP) in pulmonary vasorelaxation. Seminars Perinatol 1997; 21: 393-408.
7. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 2001; 107: 519-23.
8. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-42.
9. Weinberger B, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. Pharmacol Ther 1999; 84: 401-11.

10. Foubert L, Fleming B, Jonas M, Oduro A, Borland C, Higenbottam T. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992; 339: 1615-6.
11. Weinberger B, Weiss K, Heck D, Laskin DL, Laskin JD. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 67-79.
12. Baquero H, Soliz A, Neirra F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077-83.
13. Konduri GG, Garcia DC, Kazzi NJ, Shankaran S. Adenosine improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics* 1996; 97: 295-300.
14. Chandran S, Haque E, Wickramasinghe HT, Wint Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 219-24.
15. Goissen C, Ghyselen L, Tourneux P, Krim G, Storme L, Bou P, et al. Persistent pulmonary hypertension of newborn with transposition of great arteries: successful treatment with bosentan. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 437-40.
16. Nagaya N, Nishimi T, Uematsu M, Satoh T, Oya H, Kyotani S, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: 653-8.
17. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
18. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for early treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN study group. *Pediatrics* 1998; 101: 325-34.
19. Clark R, Kueser TJ, Walker M, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA. Low dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342: 469-74.
20. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT, et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr* 2002; 140: 306-10.
21. Ellington M, O'Reilly D, Allred EN, McCormick MC, Wessel DL, Kourembanas S. Child health status, neurodevelopmental outcome and parenteral satisfaction in a randomized controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 1351-6.
22. Haworth SG. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in childhood. *Cardiol Rev* 2010; 18: 64-6.
23. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010 (doi: 10.1136/hrt.2009.182378)
24. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
25. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, Tulloh R, Mache CJ, Morrell NW, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435-41.
26. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
27. International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
28. Vachharajani A, Saunders S. Allelic variation in the serotonin transporter (5HTT) gene contributes to idiopathic pulmonary hypertension in children. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 376-9.
29. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371-4.
30. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
31. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
32. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120: 198-204.
33. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008; 64: 200-4.
34. Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M; Swiss Society for Pulmonary Arterial Hypertension. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 510-3.
35. McMahan CJ, Penny DJ, Nelson DP, Ades AM, Al Maskary S, Speer M, et al. Preterm infants with congenital heart disease and bronchopulmonary dysplasia: postoperative course and outcome after cardiac surgery. *Pediatrics* 2005; 116: 423-30.
36. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.
37. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999; 82: 30-3.
38. Ebenroth ES, Hurwitz RA, Cordes TM. Late onset pulmonary hypertension after successful Mustard surgery for d-transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2000; 85: 127-30.
39. Steeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after arterial switch procedure. *Am J Cardiol* 1994; 73: 620-1.
40. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 331-45.
41. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
42. Akalin N, Tunaoğlu FS, Olguntürk R, Kula S. Estimation of pulmonary artery pressure by contrast-enhanced Doppler signals and comparison with catheter-measured pressures. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 317-22.
43. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.
44. Halit V, İriz E, Oktar LG, Olguntürk R, Kula S, Tunaoğlu FS, et al. The effects on pulmonary artery pressure of early surgical repair of ventricular septal defect in small children. *Gazi Medical Journal* 2008; 19: 181-4.
45. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest* 1980; 77: 614-25.
46. Beghetti M, Habre W, Friedl B, Berner M. Continuous low dose inhaled NO for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in pediatric patients. *Br Heart J* 1995; 73: 65-8.
47. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. For the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
48. Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Klavuzu, *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37 Supp. 8 : 1-46.
49. Thilenius OG, Nadas AS, Jockin H. Primary pulmonary vascular obstruction in children. *Pediatrics* 1965; 36: 75-87.
50. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martínez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466-74.