

Pediyatrik pulmoner hipertansiyon

Pediatric pulmonary hypertension

Dr. D. Dunbar Ivy,* Dr. Steven H. Abman,[†] Dr. Robyn J. Barst,[‡] Dr. Rolf M. F. Berger,[§]

Dr. Damien Bonnet,^{||} Dr. Thomas R. Fleming,[¶] Dr. Sheila G. Haworth,[#] Dr. J. Usha Raj,^{**}

Dr. Erika B. Rosenzweig,[‡] Dr. Ingram Schulze Neick,[#] Dr. Robin H. Steinhorn,^{††} Dr. Maurice Beghetti^{‡‡}

*Kolorado Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi, Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aurora, Kolorado, ABD;

[†]Kolorado Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları, Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aurora, Kolorado, ABD;

[‡]Columbia Üniversitesi, Doktor ve Cerrahlar Koleji, New York, New York, ABD;

[§]Konjenital Kalp Hastalıkları Merkezi, Çocuk Kardiyolojisi, Beatrix Çocuk Hastanesi,

Groningen Üniversitesi, Groningen Üniversitesi Tıp Merkezi, Groningen, Hollanda;

^{||}Necker Hasta Çocuk Hastanesi, Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes (APHP),

Çocuk Kardiyolojisi, Paris Dekart Üniversitesi, Paris, Fransa;

[¶]Washington Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Seattle, Washington, ABD;

[#]Büyük Ormond Caddesi Hastanesi, Londra, İngiltere;

^{**}Chicago Illinois Üniversitesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Chicago, Illinois, ABD;

^{††}Kaliforniya Üniversitesi Davis Çocuk Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Davis, Kaliforniya, ABD;

^{‡‡}Üniversite Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Birimi, Cenevre, İsviçre

Özet- Pulmoner hipertansiyon (PH) yenidoğanlarda, süt çocuklarında ve çocuklarda belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkili nadir bir hastalıktır. Pediyatrik hastaların büyük çoğunluğunda, PH idiyopattiktir veya doğumsal kalp hastalığı ile ilişkilidir; nadir olarak bağ dokusu hastalığı veya tromboembolik hastalık gibi diğer durumlarla ilişkilidir. Hollanda'dan gelen insidans verileri yıllık insidansı göz önüne sermektedir ve her milyon çocuk için yıllık insidans ve nokta prevalansı sırasıyla idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu için 0,7 ve 4,4; ve doğumsal kalp hastalıkları (DKH) ile ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu için 2,2 ve 15,6'dır. Güncellenmiş PH Nice sınıflaması daha derinlemesine DKH'yi dahil etmiş ve yenidoğanın persistan PH ve bronkopulmoner displazi ve doğumsal diyafragmatik herni gibi gelişimsel akciğer hastalıklarına vurgu yapmıştır. Pediyatrik PH yönetimi halen güçlüğünü sürdürmektedir; çünkü tedavi kararları büyük ölçüde kanıta dayalı erişkin çalışmalarına ve pediyatrik uzmanların klinik tecrübelerine dayanmaktadır. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D117-26) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation).

Pulmoner hipertansiyon (PH) süt çocukluğundan erişkinliğe kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Çocuklarda etiyolojik dağılım idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu (İPAH) ve doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili PAH (DKH-PAH) hakimiyeti ile erişkinlerden oldukça farklıdır.^[1-5] Pediyatrik popülasyonda, özgün olmayan belirtilere bağlı olarak İPAH genellikle geç evrelerde tanı alır. Uygun tedavi olmaksızın, bir çocuğun İPAH tanısı alması sonrası ortalama sağkalım erişkinlere göre daha kötüdür.^[6]

Summary- Pulmonary hypertension (PH) is a rare disease in newborns, infants, and children that is associated with significant morbidity and mortality. In the majority of pediatric patients, PH is idiopathic or associated with congenital heart disease and rarely is associated with other conditions such as connective tissue or thromboembolic disease. Incidence data from the Netherlands has revealed an annual incidence and point prevalence of 0.7 and 4.4 for idiopathic pulmonary arterial hypertension and 2.2 and 15.6 for pulmonary arterial hypertension, respectively, associated with congenital heart disease (CHD) cases per million children. The updated Nice classification for PH has been enhanced to include a greater depth of CHD and emphasizes persistent PH of the newborn and developmental lung diseases, such as bronchopulmonary dysplasia and congenital diaphragmatic hernia. The management of pediatric PH remains challenging because treatment decisions continue to depend largely on results from evidence based adult studies and the clinical experience of pediatric experts. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D117-26) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 15.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Dunbar Ivy, Pediatric Cardiology, Children's Hospital Colorado, 13123 East 16th Avenue, B100, Aurora, Colorado 80045. dunbar.ivy@childrenscolorado.org.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Erişkin PAH'ı için geçerli terapötik stratejiler özellikle olası toksisiteler, formülasyon veya optimal dozlaşma açısından çocuklarda yeterli şekilde çalışılmamıştır ve çocuklarda hedef odaklı tedavi için uygun tedavi hedefleri bulunmamaktadır. Bu derleme, çocuklarda PAH için güncel yaklaşım ve tanısal sınıflandırmaya ilişkin Nice, Fransa'daki (2013) 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (DPHS) Pediatrik Görev Grubu'nun tartışma ve önerilerine dayalı olarak yeni bilgilere bir genel bakış sağlamaktadır.

Tanım

Çocuklarda PH tanımı erişkinlerdeki ile aynıdır. Erişkinlere benzer şekilde, pulmoner vasküler direnç (PVR) PH tanımından çıkarılmıştır. Mutlak pulmoner arter basıncı (PAB) doğum sonrasında düşer ve doğumdan sonraki 2 ay içerisinde yetişkinlerle kıyaslanabilecek düzeylere ulaşır. Deniz seviyesinde miyadında bebeklerin 3. ayı sonrasında, her iki akciğerin tüm segmentlerine eşit kan akımı dağılımı varken ortalama pulmoner basınç 25 mmHg'yi geçtiğinde PH mevcuttur. Bu tanım pulmoner hipertansif vasküler hastalığın (PHVH) varlığı veya yokluğu için herhangi bir anlam taşımaz. Özellikle, PVR; DKH olan çocuklarda PHVH tanısında ve yönetiminde önemlidir.

Akut vazodilatör testine (AVT) cevabı tanımlamada başlangıçta çocuğun bireysel bakımında testin amacını belirlemek kritiktir. Üç ayrı durum değerlendirilebilir. İlk olarak, AVT, İPAH hastalarında kalsiyum kanal blokörleri (KKB) ile tedavi olasılığını belirlemede kritiktir. İkinci olarak; AVT, DKH olan çocukların cerrahi yapılabilirliği açısından değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Üçüncü olarak, AVT uzun dönem prognoz değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Pediatrikte AVT için standart bir ilaç yoktur; ancak en sık inhale nitrik oksittir (doz aralığı 20-80 part/milyon) ve bu amaç için erişilebilirse önerilir. [3,4,7-11] İPAH olan çocuklarda, AVT sırasında güçlü bir pozitif cevap KKB ile tedavinin yararlı olup olmayacağını belirlemede kullanışlı olabilir. Normal veya kalıcı kalp debisi varlığında ve pulmoner vasküler direnç/sistemik vasküler direnç (PVR/SVR) oranında değişiklik ya da düşme olmaksızın ortalama pulmoner arter basıncında (OrtPAB) %20 düşme olarak tanımlanan modifiye Barst kriterlerinin kullanılması KKB'lerine kalıcı yanıt ile ilişkilidir.^[12] Genellikle erişkinlerde kullanılmasına rağmen, Sitbon kriterlerinin (ör: sabit kalp debisi ile OrtPAB'da 10 mmHg düşüş ile <40 mmHg'ya düşüş) değerlendirilmesi İPAH olan

çocuklarda eğer bu kriterler uygunsa, özellikle uzun dönem cevabın belirlenmesinde yeterince çalışılmamıştır. [13] DKH'nın cerrahi yapılabilirliğini değerlendirmede, AVT için kabul edilmiş bir protokol ya da cerrahi yapılabilirlik veya uzun dönem son-

lanımları değerlendirmek için kanıtlanmış kriterler bulunmamaktadır (düzey C). Pek çok çalışma cerrahi yapılabilirlik açısından PVR/SVR^[9,14] gibi geriye dönük kriterleri değerlendirmiş olsa da, olumlu bir sonlanımı öngördürmede yeterli duyarlılık ve özgünlük ile cerrahi yapılabilirliği belirleyen AVT'ye cevapta mutlak pulmoner basınç, PVR indeksi veya PVR/SVR'yi destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. Cerrahi yapılabilirliği değerlendirmek için kullanılan veriler ağırlıklı olarak temel hemodinamikleri ve klinik özellikleri içermektedir.^[15] İPAH ve düzeltilmiş DKH olan hastalarda prognozu değerlendirmede AVT öngördürücü olabilir. Barst ve Sitbon kriterlerinin her birinin çocuklarda ve erişkinlerde öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir.^[12,16,17]

Sınıflama

Eski Dana Point sınıflamasının^[18] bir modifikasyonu olarak PH için Nice klinik sınıflaması özellikle de PH olan erişkinleri tedavi eden uzmanların artan şekilde karşılaştığı çocukluk çağı hastalıkları ile ilgili olarak pediatrik bozukluklara daha fazla vurgu yapmıştır (Tablo 1). Neonatal dönemden adölesan yaşlara kadar değişen yaşlarda tanı almış PH olan çocuklar artık erişkinliğe kadar sağkalmaktadır; bu nedenle, pediatrikden erişkin sınıflara geçişi kolaylaştırmak için yaygın bir sınıflama gerekmektedir. Ek olarak, pediatrik sınıflama sitemini geliştirmek için hedefler hastalık fenotipinin aydınlatılmasının gerekliliğini, nedenler ve hastalık patobiyolojisi üzerine düşünmenin teşvikini, tanısal değerlendirmelerin genişletilmesini, fenotip ve terapötik cevap verme ilişkilerinin geliştirilmesini ve klinik çalışma tasarımlarının geliştirilmesini içermektedir. Sonuç olarak, Pediatrik Görev Grubu, DPHS toplantılarında uygulanmak üzere

Kısaltmalar:

AVT	Akut vazodilatör testi
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
DKH-PH	Doğumsal kalp hastalığıyla ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu
HPAH	Kalüsal pulmoner arter hipertansiyonu
İPAH	İdyopatik pulmoner arter hipertansiyonu
OrtPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PHVH	Pulmoner hipertansif vasküler hastalık
PPHN	Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
PVR	Pulmoner vasküler direnç
SVR	Sistemik vasküler direnç

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun güncellenmiş sınıflaması*

1. Pulmoner arter hipertansiyonu
 - 1.1 İdiyopatik PAH
 - 1.2 Kalıtsal PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Bilinmeyen
 - 1.3 İlaç ve toksine bağlı
 - 1.4 İle ilişkili:
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Şistosomiyosis
- 1' Pulmoner ven tıkaçıcı hastalığı ve/veya pulmoner Kapiller hemanjiyomatozis
- 1".Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
 - 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
 - 2.3 Kapak hastalığı
 - 2.4 Doğumsal/kazanılmış sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğumsal kardiyomiyopatiler
3. Akciğer hastalığı ve /veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
 - 3.1 Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
 - 3.2 İnterstiyel akciğer hastalığı
 - 3.3 Miks restriktif ve obstrüktif paterni olan diğer pulmoner hastalıklar
 - 3.4 Uykuda solunum bozukluğu
 - 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
 - 3.6 Yüksek irtifaya kronik maruziyet
 - 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)
5. Belirsiz multifaktöriyel mekanizmaları olan pulmoner hipertansiyon
 - 5.1 Hematolojik bozukluklar, kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
 - 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, lenfanjiyoleyomiyomatozis
 - 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
 - 5.4 Diğerleri: tümöre bağlı tıkanıklık, fibrozan mediastinitler, kronik renal yetersizlik, segmental PH

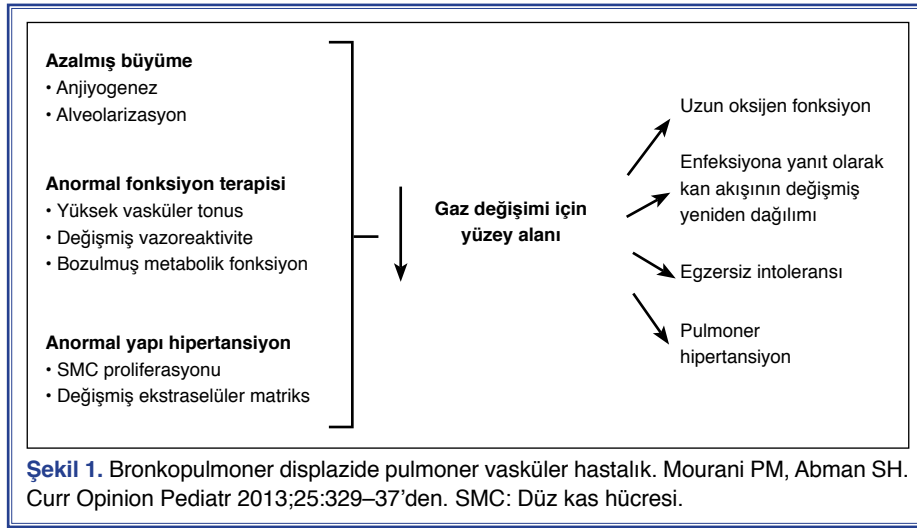
Tablo 2. Gelişimsel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon

- Doğumsal diyafragmatik herni
- Bronkopulmoner displazi
- Alveoler kapiller displazi (AKD)
- Venlerin yanlış hizalanmasıyla ile olan AKD
- Akciğer hipoplazisi ("birincil" ya da "ikincil")
- Sürfaktan protein anormallikleri
 - Sürfaktan protein B (SPB) eksikliği
 - SPC eksikliği
 - ATP-bağlayıcı kaset A3 mutasyonu
 - tiroid transkripsiyon faktörü 1/Nkx2.1 homeobox mutasyonu
- Pulmoner interstiyel glikogenez
- Pulmoner alveoler proteinozis
- Pulmoner lenfanjiyektazi

çeşitli değişiklikler önerdiler.

Özel olarak, Nice sınıflaması artık ek PAH'a neden olan yeni genetik bozuklukları içermektedir. Bunlar şu genlerdeki mutasyonlar ile ilişkilidir: SMAD-9, kaveolin-1,^[19] potasyum kanalı KCNK3,^[20] ve T-box-4 (küçük atella sendromu).^[21]

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH), anatomik ve fizyolojik doğasına bağlı olarak, başlangıç zamanının doğumdan hemen sonra olması, zaman süreci ve terapötik stratejilere vurgu yapmak için grup 1'de ayrı bir alt kategoriye aktarılmıştır. Grup 2'ye, doğumsal ve kazanılmış sol kalp giriş yolu ve çıkış yolu tıkanıklıkları eklenmiştir.^[22] Bu kategorideki lezyonlar, pulmoner ven darlığı, kor triatriyatım, supralvalvular mitral halka, mitral darlık, subaortik darlık ve artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkili aort koarktasyonunu içermektedir. Grup 3'de, gelişimsel akciğer hastalıklarına PH patogeneğinde anormal akciğer vasküler büyümesinin önemli rolünün artan şekilde farkına varılmasına ve bu hastalıklardaki bozulmuş akciğer yapısına bağlı olarak vurgu yapılmıştır (Tablo 2). Doğumsal diyafragmatik herni (DDH) ve bronkopulmoner displazi (BPD) (Şekil 1) göreceli sıklıklarına ve PH'da sağkalım ve uzun dönem sonlanımı belirlemede kritik rolüne bağlı olarak vurgulanmıştır.^[23-25] Sürfaktan protein eksiklikleri ve alveoler kapiller displazi gibi çeşitli diğer gelişimsel bozukluklar PH'nın göreceli olarak nadir fakat önemli nedenleri olarak dahil edilmiştir



(Tablo 2). Yenidoğanlarda, bu bozukluklar sıklıkla ciddi veya ölümcül PH ile birlikte ve uygun tanı ve yönetimin sağlanması için özel olarak değerlendirilmelidir. Grup 5'de, bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalı PH'ya segmental PH kategorisi eklenmiştir. Segmental PAH örnekleri ventriküler septal defekt ve major aortopulmoner kollateral arterler ve dallar ile birlikte pulmoner atrezi ve değişen ciddiyette pulmoner arter darlığını içermektedir.

Nice sınıflaması aynı zamanda DKH ile ilişkili PAH ile ilgili olarak da modifiye edilmiştir (Tablo 3). Tip 1, sağdan sola şant ve sistemik desaturasyon ile birlikte klasik Eisenmenger sendromu hastalarını içermektedir. Tip 2, DKH ve normal istirahat saturasyonu ile birlikte belirgin PHVH olan hastaları içermektedir. Şantlar, cerrahi olarak düzeltilebilir veya düzeltilemez olarak ayrılır ve artmış PVR ile karakterizedir. Tip 3, ciddi PAH'a sebep olmayan küçük atriyal veya ventriküler septal defektlerin dahil olduğu ve İPAH'a benzer bir süreç izleyen ko-insidental DKH ile birlikte olan PAH'ı içermektedir. Son olarak post-operatif PAH (tip 4), herhangi bir tip düzeltilmiş DKH olan ve PHVH geliştiren hastaları içermektedir. Görev grubu aynı zamanda, pulmoner vasküler hastalık olasılığı olan fakat PH için özgün kriterlerin karşılanmadığı ve bu nedenle Nice klinik sınıflamasına dahil edilmeyen lezyonları da tanımlamıştır. Bu, tek ventrikül fiziyojisi olan ve bidireksiyonel Glenn veya Fontan tipi işlemler yapılmış hastaları içermektedir.^[26] Pulmoner arterlere pulsatil olmayan akımın olduğu bu durumlarda, PAB >25 mmHg olmayabilir; fakat, belirgin pulmoner vasküler hastalık kötü sonlanıma yol aç-

bilir.^[27] PH sınıflamasında bu önerilen değişikliklerin hastaların tanınması değerlendirilmesinde ve bakımında ve pediatrik PH'da klinik çalışmaların dizaynında yararlı olacağını kanıtlanması beklenmektedir.

Etiyoloji

Günümüzdeki kayıt çalışmaları pediatrik PH'nın etiyoloji ve sonlanımını araştırmak için başlatılmıştır. Çocuklarda, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH vakaları nispeten nadirken İPAH, kalıtsal PAH ve DKH-APAH vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır.^[1-4,28] TOPP (Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension) kayıt çalışması^[4] ve birleşik erişkin ve pediatrik U.S. REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) çalışması ve pediatrik PH'da büyük kayıt çalışmaları tanımlanmıştır.^[3] TOPP çalışmasında PH tanısı doğrulanmış 362 hastadan, 317'sinde (%88) PAH mevcuttu, bunların %57'si İPAH veya kalıtsal

Tablo 3. Pulmoner arter hipertansiyonu ile ilişkili doğumsal kalp hastalığının klinik sınıflaması

1. Eisenmenger sendromu
2. Soldan sağa şantlar
 - Opere olabilir
 - Opere olamaz
3. Ko-insidental DKH ile birlikte olan PAH
4. Postoperatif PAH

Ortalama PAB >25 mmHg ve PVR >3 Wood birimixm²ye dayalı PAH tanımı.

PAH (KPAH) ve %36'sı DKH-APAH olarak karakterize edilmişti.^[4] Solunum hastalıkları ile ilişkili PH da aynı zamanda kaydedilmişti ve PH ile ilişkili en sık kronik akciğer hastalığı olarak BPD bildirilmişti. Yalnızca 3 hastada kronik tromboembolik PH ya da PH'nın başka nedenlerinden biri mevcuttu. Kromozomal anormallikler (temel olarak trizomi 21) veya sendromlar doğrulanmış PH olan hastaların 47'sinde (%13) bildirilmiştir.

Down sendromu ilişkili PH'ya akciğer hipoplazisi, alveolar basitleşme (DKH varlığında daha da kötü olabilecek), DKH, pulmoner surfaktan üretim ve salgınlamında değişiklikler, asimetrik dimetil arjinin artmış plazma seviyeleri, hipotiroidizm, tıkaçıcı hava yolu hastalığı, uyku apnesi, reflü ve aspirasyon gibi pek çok faktör katkıda bulunabilir.^[29-31]

Bir diğer büyük pediatrik PH kayıt çalışması ulusal Hollanda PH Servisi tarafından bildirilmiştir.^[32] Bu kayıt çalışmasında, PH olan 3263 hastanın 2845'inde geçici (%82) ve ilerleyici PAH (%5) olmak üzere PAH (grup 1) mevcuttu. Geriye kalan hastalarda PH'nın nedenleri akciğer hastalığı ve/veya hipoksemi (%8), sol kalp hastalığına bağlı PH (%5) ve kronik tromboembolik PH (<%1) idi. Geçici PH'nın en yaygın nedenleri YPPH (%58) ve DKH-APAH (%42) idi. İlerleyici PAH vakalarında, DKH-APAH (%72) ve İPAH (%23) en yaygın nedenlerdi. Down sendromu TOPP kayıt çalışmasındaki sıklığına benzer şekilde görüldü ve en yaygın kromozomal bozukluktu (%12). Bu nedenle, PH olan çocuklarda kayıt çalışmalarının erken bildirileri pediatrik PH yelpazesine önemli katkılar sağlayacaktır; ancak bu veriler sınırlılık taşıyabilir ve kayıt çalışmasında yer alan PH merkezlerinin klinik uygulamalarının ve sevk merkezlerinin doğası nedeniyle yanlılık taşıyabilirler.^[33]

Epidemioloji ve sağkalım

Pediatrik popülasyondaki PH'nın prevalansı ve insidansı kesin olarak bilinmese de, yakın zamanlı kayıt çalışmaları PAH olan çocuklarda hesaplanmış insidans ve prevalans tanımlamıştır. Hollanda kayıt çalışmasında, PH için yıllık insidans hızı 63,7 vaka/milyon çocuktur. İPAH ve DKH-APAH için yıllık insidans hızları sırasıyla 0,7 ve 2,2 vaka/milyon'dur.

DKH-APAH'nın nokta prevalansı 15,6 vaka/milyon'dur. DKH ile ilişkili geçici PAH ve YPPH insidansları sırasıyla 30,1 ve 21,9 vaka/milyondur.^[32] Aynı şekilde, Birleşik Krallık'dan gelen kayıt çalış-

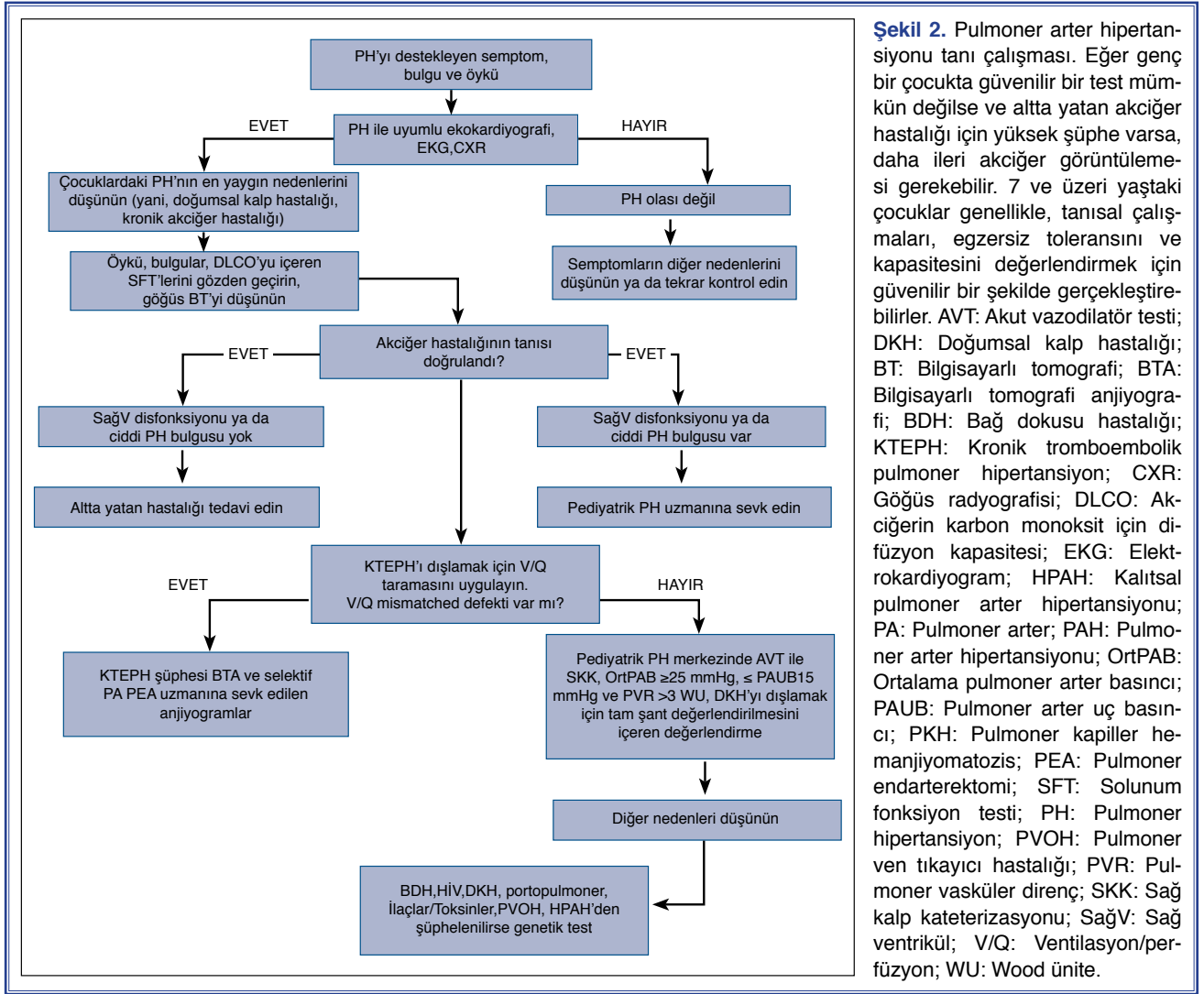
malarında İPAH insidansı 0,48 vaka/milyon çocuk/yıl ve prevalansı 2,1 vaka/milyon'dur.^[34] PAH hedefli tedavilere ulaşılabilirlikten önce, tek merkezli bir kohort çalışması İPAH olan çocuk ve erişkinlerde hesaplanmış ortalama sağkalımı benzerdi (sırasıyla 4,12 ile 3,12 yıl).^[35] Günümüzde, hedefli pulmoner vazodilatörler ile birlikte PAH olan pediatrik hastalarda sağkalım hızı artmaya devam etmektedir. Erişkin ve çocuk U.S. REVEAL kayıt çalışmasında çocukluk çağı başlangıçlı PAH olan hastalar tanısal kateterizasyondan sonra 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım için sırasıyla %96±4, %84±5 ve %74±6 sağkalım hızı göstermişlerdir.^[3] Beş yıllık sağkalımda İPAH/APAH (%75±7) ve DKH-APAH (%71±13) arasında belirgin farklılık bulunmamaktadır. Ek olarak, Birleşik Krallık'tan gelen bir retrospektif çalışma İPAH ve DKH-APAH olan 216 çocukta sağkalımı göstermiştir.^[1] İPAH için sağkalım hızları 1,3 ve 5 yıllık sırasıyla %85,6; %79,9 ve %71,9 iken DKH-APAH için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım hızları sırasıyla %92,3; %83,8 ve %56,9'dur. Birleşik Devletler'den ayrı bir İPAH bildirisinde 1,3 ve 5 yıllık sağkalım %89; %84 ve %75; transplant yapılmaksızın (transplant free) sağkalım ise %89; %76 ve %57'dir.^[34] Hollanda'dan gelen bildirimlerde ilerleyici PAH hastaları için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %87, %78 ve %73 olarak gösterilmiştir.^[36] Genel sağkalım artmış olsa da, düzeltilmiş DKH ve PHVH gibi belirli hastalar halen yüksek riskli olmayı sürdürmektedir.^[1,32,36,37]

Tanı

Pek çok hastalık PH ile ilişkili olduğundan yöntemsel geniş kapsamlı bir tanısal yaklaşım önemlidir. Buna rağmen, yeni kayıt çalışmaları çocukların çoğunun tam bir değerlendirme altına alınmadığını göstermektedir.^[38-40] Modifiye edilmiş kapsamlı tanısal algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir. Özel durumlar PAH gelişimine yatkınlık yaratabilir ve bunlar göz önüne alınmalıdır.^[41]

Tedavi hedefleri

Klinik çalışmalar için pek çok tedavi hedefi ve sonlanım noktaları erişkin ve çocuklarda benzer olsa da, aynı zamanda önemli farklılıklar bulunmaktadır. Erişkinlerdeki gibi, klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları ölüm, transplantasyon ve PAH için hastaneye yatış gibi klinik ile ilişkili olaylardır. Daha ileri parametreler, hastanın nasıl hissettiğini, işlevlerini doğrudan ölçer ve sağkalım anlamlıdır ve fonksiyonel sınıf ve egzersiz testini dahil eder; ancak çocuklar için kabul edilebilir temsiller bulunmamaktadır. Dünya Sağlık



Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıflaması süt çocuğu ve çocuklar için özel olarak tasarlanmamıştır ve 6 dakika yürüme mesafesi hemodinamik parametreler ile iyi korele olduğu gösterilmiştir.^[1-3,32,34] İlave olarak, DSÖ fonksiyonel sınıfının, PAH'da riski ve farklı alt gruplardaki pediyatrik PH hastalarında sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir. Geçerlilik kazanmamış olsa da, özel olarak çocuklar için hazırlanmış bir fonksiyonel sınıflama önerilmiştir.^[42] Pediyatrik PAH tedavi hedefleri ölüm için yüksek riskli ve düşük riskli olma göre ayrılabilir (Tablo 4). Erişkinlerdeki gibi, sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtı, semptomlarda ilerleme, DSÖ fonksiyonel sınıf $\frac{3}{4}$ olmak^[3,34,36,43] ve artmış B-tipi natriüretik peptid seviyeleri^[44-46] ve daha yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda, yetersizlik gelişmesi daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir.^[3,34] Anormal hemodinami de aynı zamanda

daha yüksek risk ile ilişkilidir, ancak daha yüksek risk ile ilişkili bulunan değerler erişkinlerden farklıdır. Ek parametreler ortalama PAB'ın sistemik arteriyel basınca oranı, sağ atriyal basıncın >10 mmHg ve PVR indeksinin (PVRİ) 20 Wood ünitesi $\times m^2$ 'den büyük olmasını içerir.^[16,43] Yeni pediyatrik PAH sonlanım çalışmalarında, bazal 6 dakika yürüme mesafesi ne mutlak mesafe olarak ifade edildiğinde ne de referans değerler için düzeltildikten sonra z-skoru veya öngörülen değer yüzdesi olarak ifade edildiğinde sağkalımın bir öngördürücüsü değildir.^[1,34,36,46,47] Pediyatrik PH'da seri kardiyak kateterizasyon takibi faydalı olabilir. Vazoreaktivitenin devam ettiğinin gösterilmesi sağkalım ile ilişkilidir.^[3,12,16] PH olan çocuklarda tekrarlayan kardiyak kateterizasyon için endikasyonlar klinik kötüleşme, tedavi etkilerinin değerlendirilmesi, erken hastalık ilerlemesinin tespiti, akciğer transplan-

tasyonu ve prognozun öngörülmesini içerir. Ancak, kardiyak kateterizasyonun ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren PH krizi gibi olası komplikasyonlarla başa çıkabilecek uzman merkezlerde yapılması gerektiği vurgulanmalıdır.^[40,48-50] Çocuklarda vücut kitle indeksine göre z-skoru yanı sıra pediatrik fonksiyonel sınıf^[3,34], sistolik ve diyastolik süre oranı gibi ekokardiyografik parametreler^[51] doku Doppler indeksleri,^[52-54] egzantriste indeksi,^[52] triküspit anular plan sistolik yerdeğiştirilmesi^[52,55] ve perikart efüzyonu gibi girişimsel olmayan sonlanım noktaları daha ileri değerlendirilmelidir. Kardiyopulmoner egzersiz testi için sonlanımla ilişkili pediatrik referans değerler gerekmektedir.^[56,57] Günlük aktivite ölçütlerini değerlendiren araçların geliştirilmesi tedavi hedeflerini belirlemede kıymetli olabilir. Başlangıç manyetik rezonans görüntüleri umut vericidir^[58] ve pulmoner arteriyel kapasitans gibi pulsatil hemodinamikler^[59,60] daha fazla geçerlilik gerektirir. Fraktal dallanma,^[61] proteomik yaklaşımlar^[62,63] ve progenitor hücre topluluklarının tanımlanması^[64-66] gibi yeni parametreler aktif çalışılmaktadır.

Tedavi

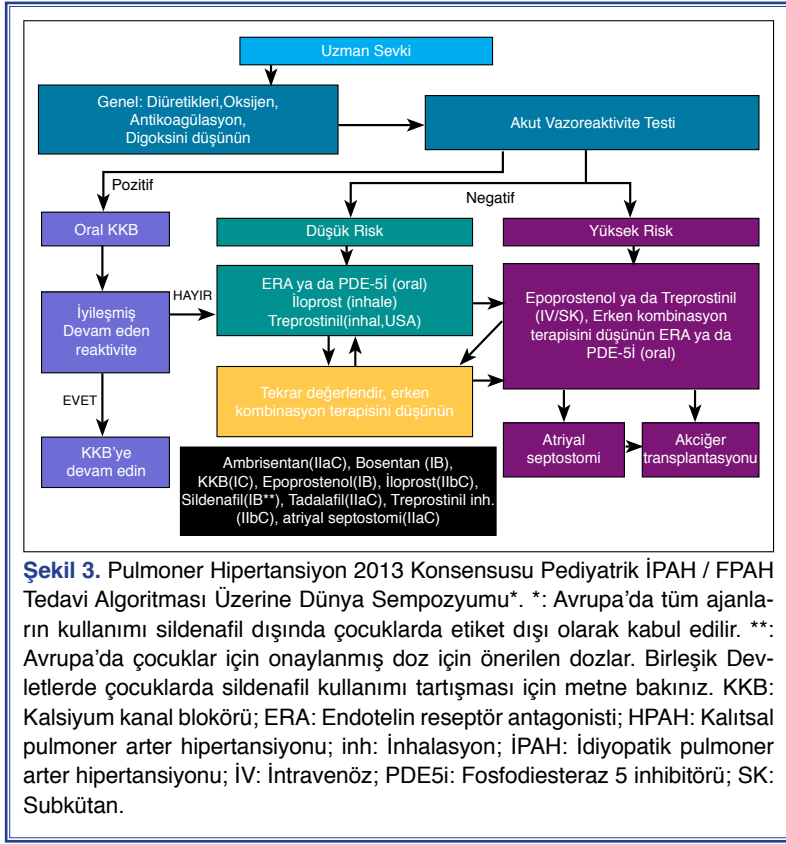
PAH olan çocukların prognozu geçtiğimiz on yılda yeni terapötik ajanlar ve yoğun tedavi stratejileri doğrultusunda iyileşmiştir. Ancak, PAH hedefli tedavilerin çocuklarda kullanılması pediatrik hastalarda yapılmış klinik çalışmalardan ziyade neredeyse tamamen tecrübeye ve erişkin çalışmalarından elde edilen

verilere dayanmaktadır. PAH olan çocuklardaki karmaşık etiyoloji ve verilerin nispeten eksikliğine bağlı olarak, uygun tedavinin seçilmesi zor olarak kalmaya devam etmektedir. En çok İPAH olan çocuklara uygulanabilecek, uzman görüşüne dayalı pragmatik bir tedavi algoritması önermekteyiz (Şekil 3). YPPH'nin tedavisi yakın zamanda derlenmiştir.^[67,68]

Tedavinin son hedefi sağkalımı arttırmak ve kendini kısıtlama gereği olmaksızın çocukluğun normal aktivitelerini gerçekleştirmeye olanak sağlamak olmalıdır. Nice pediatrik PH tedavi algoritması, 2009 yılında görüş birliği ile erişkin PH tedavi algoritmasından ve güncel pediatrik deneyimden uyarlanmıştır.^[69] Diüretikler, oksijen, antikoagülasyon ve digoksin ile arka plan tedavi bireysel anlamda mutlaka düşünülmelidir. Sağ ventrikülün önyüke bağımlı olması nedeniyle intravasküler volümün tamamen azaltılmamasına dikkat edilmelidir. PH'nın tüm nedenleri için tam bir değerlendirmeyi takiben, tedaviyi belirlemek için AVT önerilir. AVT'ye pozitif cevabı olan çocuklarda, oral KKB'leri başlanabilir.^[12,70] Amlodipin, nifedipin veya diltiazem ile tedavi önerilmektedir. Genç süt çocuklarında KKB'leri negatif inotropik etki yapabileceğinden çocuk 1 yaşını geçinceye dek bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Devam eden ve iyileşen cevabı olan çocuklarda, KKB'ler devam edilebilir ancak hastalar kötüleşerek tedavinin yeniden değerlendirilmesini ve ek tedavileri gerektirebilir. Akut vazoreaktivite cevabı negatif olan

Tablo 4. Pediatrik risk belirleyicileri

Düşük risk	Risk belirleyicileri	Yüksek risk
Hayır	Sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtı	Evet
Hayır	Semptomların ilerlemesi	Evet
Hayır	Senkop	Evet
	Büyüme	Büyüme-gelişme geriliği
I,II	DSÖ-fonksiyonel sınıf	DSÖ III,IV
Hafif yükselmiş	SBNP/NTproBNP	Önemli ölçüde yükselmiş artış seviyesi
	Ekokardiyografi	Ciddi sağ ventrikül genişlemesi/disfonksiyonu
		Perikart efüzyonu
Sistemik Kİ >3.0 l/dak/m ²	Hemodinamikler	Sistemik Kİ <2.5 l/dak/m ²
OrtPAB/OrtSağAB <0.75		OrtPAB/OrtSağAB >0.75
Akut vazoreaktivite		SağAB >10 mm Hg
		PVRİ >20 WU.m ²



çocuklar için ya da KKB'lere olan cevabı devam etmeyen ya da yetersiz olan çocuklar için ek tedaviyi risk sınıflaması belirlemelidir (Tablo 4). Her ne kadar terapötik seçimlere yönlendirecek düşük veya yüksek risk kriterlerinin spesifik sayısı henüz bilinmese de, hangisi büyük oranda ise tedavinin belirlenmesi için dikkate alınmalıdır. Erişkinlere benzer şekilde, çocuklarda yüksek riskin belirleyicileri sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtlarını, semptomlarda kötüleşmeyi, senkopu, DSÖ fonksiyonel sınıf III veya IV olmayı, belirgin şekilde yüksek veya yükselen B-tipi natriüretik peptid seviyelerini, ciddi sağ ventrikül genişlemesini veya fonksiyon bozukluğunu ve perikart efüzyonunu içermektedir. Yüksek riski öngördüren ek hemodinamik parametreler OrtPAB/sistemik arteriyel basınç oranının $>0,75$ olmasını,^[16] sağ atriyal basınç >10 mmHg ve PVRİ'nin 20 Wood ünitesi \times m²'den fazla olmasını içermektedir.^[43] Ek risk parametrelerine yetersizliğin gelişmesi dahildir. Akut vazoreaktivite cevabı negatif olan düşük riskli bir çocukta oral monoterapinin başlanması önerilmektedir. Seçilecek tedavi endotelin reseptör antagonistleri (bosentan,^[43,71-77] ambrisentan^[78,79] veya fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörleridir (sildenafil,^[80-86] tadalafil^[87,88]).

STARTS-1 (Sildenafil in Treatment-Naive Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension –1-17 yaş arası pulmoner arter hipertansiyonu olan tedavi edilmemiş çocuklarda sildenafil) and STARTS-2 sildenafil çalışmaları yakın zamanda dikkati üzerlerine çekmiş ve aktif olarak DSÖ toplantılarında tartışılmıştır. STARTS-1 ve STARTS-2 dünya çapında, randomize (vücut ağırlığı ve egzersiz yeteneğine göre katmanlandırılmış), çift kör, plasebo kontrollü tedavi edilmemiş PAH olan çocuklarda yapılan çalışmadır. Onaltı haftalık çalışmada, pediyatrik PAH'da oral sildenafil monoterapisinin etkileri çalışılmıştır.^[84] PAH olan çocuklar (1 ile 17 yaş; ≥ 8 kg), günde 3 doz oral yoldan düşük (10 mg), orta (10 ile 40 mg arası) ve yüksek (20 ile 80 mg arası) dozlarda sildenafil veya plasebo almıştır. Hesaplanmış ortalama \pm standart hata yüzdesi tepe VO₂ için düşük, orta ve yüksek doz bileşiminde plaseboya karşı $77 \pm 4,0$ 'tür (%95 CI: $-0,2$ ile $15,6$;

$p = 0,056$). Bu nedenle, önceden tanımlanmış birinci sonlanım noktası istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tepe VO₂ yalnızca orta doz ile yükselmiştir. Fonksiyonel kapasite yüksek doz sildenafil ile iyileşmiştir. PVRİ orta ve yüksek doz sildenafil ile iyileşmiş, ancak ortalama PAB yalnızca orta doz sildenafil ile daha düşük bulunmuştur. Haziran 2011'de STARTS-2 uzatma çalışmasında 37 ölüm (26'sı tedavi grubunda) bildirilmiştir. Ölen hastalardan çoğu İPAH/KPAH ve bazalde fonksiyonel sınıf III/IV hastalığı olanlardı ve ölen hastaların daha kötü hemodinamik değerleri mevcuttu. Ölüm için yüksek ile düşük dozda tehlike oranı (hazard ratio) 3,95 (%95 CI: 1,46-10,65) ve orta dozda 1,92 idi (%95 CI: 0,65-5,65).^[83] Bu verinin A.B.D. Gıda ve İlaç Uygulamaları (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) ve Avrupa İlaç Kurumu [European Medicines Agency (EMA)] tarafından derlenmesi farklı öneriler ile sonuçlandı. Sildenafil 2011'de EMA tarafından onaylandı (vücut ağırlığı <20 kg için günde 3 kez 10 mg ve >20 kg için günde 3 kez 20 mg) ve daha yüksek dozların kullanılmasının engellenmesi için uyarıda bulunuldu. Ağustos 2012'de, FDA sildenafilin PAH olan pediyatrik hastalarda (1-17 yaşlar) kullanımına (kronik kullanım) karşı bir uyarı yayınlamıştır.

Endotelin reseptör antagonisti veya PDE5 inhibi-tör ajanları altında kötüleşen çocuklar erken kombi-nasyon tedavilerinden (üstüne ekleme veya artırma) yarar görebilir. Eğer çocuk düşük risk kategorisinde kalıyorsa, geçmişteki tedaviye inhale prostasiklin (iloprost,^[10,89-91] treprostinil^[11,92]) eklenmesi faydalı olabilir. Herhangi bir tedavi altındaki çocukta hasta-lığın ilerlemesi açısından sürekli tekrar değerlendirmenin önemine vurgu yapmak kritiktir. Yüksek riskli çocuklarda, intravenöz epoprostenol^[11,12,70,90,93-96] veya treprostinil^[96,97] başlanması güçlü şekilde düşünülmelidir. Subkutan treprostinil kullanımı deneyimi gide-rek artmaktadır.^[98] Yüksek risk özellikleri ile kötüleşen bir çocukta, akciğer transplantasyonunun erken düşünülmesi önem taşımaktadır.

Atriyal septostomi optimal tıbbi tedaviye rağmen kötüleşen PAH olan çocuklarda düşünülebilir, ancak artmış risk taşıyan geç evrelerden önce düşünülmelidir.^[99] Bu işlem için artmış risk özellikleri yüksek sağ atriyal basınç ve düşük kardiyak debiyi içermektedir. Atriyal septostomi başlangıç prosedürü olarak ya da akciğer transplantasyonu için düşünülme öncesinde düşünülebilir. Cerrahi olarak palyatif Potts şantlarının (inen aortadan sol pulmoner artere) oluşturulması suprasistemik İPAH olan ileri derecede hasta çocuklar için yeni bir seçenek olarak tanımlanmaktadır.^[100] PAH hedefli ajanlara cevabın sürekli yeniden değerlendirilmesi PH olan çocukların uzun dönem bakımında kritik önem taşımaya devam etmektedir. PH olan çocuklar için özel olarak tasarlanmış gelecek çalışmalar terapötik kılavuzların geliştirilmesi için gereklidir.

Sonuçlar

İPAH insidans ve prevalansı çocuklarda erişkinlerden daha düşüktür. Nice sınıflaması, BPD ve DDH gibi gelişimsel akciğer hastalıkları olan çocukların büyüyen popülasyonunu içermektedir. Çocuklarda yeni tedavi stratejileri geçtiğimiz on yıldan bu yana neredeyse tamamı randomize çalışmalar yerine tecrübe ve kohort çalışmalarına dayansa da yeni terapötik ajanların girişi ile gelişmektedir. Özgün tedavi stratejilerinin ve PH olan çocuklarda klinik sonuçların geliştirilmesi için gelecekteki pediatrik çalışmalar gerekmektedir.

Colorado Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Ivy için Actelion, Bayer, Gilead, Eli Lilly, Pfizer ve United Therapeutics'den danışmanlık parası almıştır. Üniversitenin Groningen Tıp Merkezi, Dr Berger için Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis ve Pfizer'den

danışmanlık ücreti almıştır. Dr. Berger, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Bonnet'e, Actelion, Eli Lilly, Pfizer ve Bayer'den konferansları ve danışmanlık hizmetleri için ödeme yapılmıştır. Dr. Fleming, Actelion ve Pfizer'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Haworth GlaxoSmithKline'dan danışmanlık ücreti almıştır. Dr. Rosenzweig, Actelion, Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Bayer ve United Therapeutics'den araştırma destek fonu ve Therapeutics ve Actelion'den danışmanlık ücreti almıştır. Kaliforniya Üniversitesi, Icaria ve United Therapeutics'den Dr. Steinhorn için danışmanlık ücreti almış, Dr. Steinhorn Actelion'a ücret almadan danışmanlık yapmıştır. Dr. Beghetti Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer'de danışmanlık kurulu üyeliği görevini üstlenmiştir. Yazar Actelion ve Bayer'den destek fonu almıştır. Halen, Actelion, Bayer ve Pfizer'dan ders, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve Novartis'den danışmanlık ücreti almaktadır. Actelion ve Pfizer için eğitimsel gereçler geliştirmiştir. Diğer yazarların hepsi bu makalenin içeriğiyle ilgili açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009;95:312–7.
2. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:66–74.
3. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012;125:113–22.
4. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–46.
5. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;37:665–77.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
7. Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:813–9.
8. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001;103:544–8.
9. Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al. Inhaled nitric oxide as a

- preoperative test (INOP test I): the INOP Test Study Group. *Circulation* 2002;106:176–81.
10. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161–9.
 11. Takatsuki S, Parker DK, Doran AK, Friesen RH, Ivy DD. Acute pulmonary vasodilator testing with inhaled treprostinil in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1006–12.
 12. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004;110:660–5.
 13. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
 14. Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatric Crit Care Med* 2010;11:S57–69.
 15. Moller JH, Patton C, Varco RL, Lillehei CW. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am J Cardiol* 1991;68:1491–7.
 16. Douwes JM, van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J* 2011;32:3137–46.
 17. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199–203.
 18. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–54.
 19. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336–43.
 20. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
 21. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013;50:500–6.
 22. Adatia I, Kulik T, Mullen M. Pulmonary venous hypertension or pulmonary hypertension due to left heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:35–42.
 23. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329–37.
 24. Thebaud B, Tibboel D. Pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. *Cardiol Young* 2009;19 Suppl 1:49–53.
 25. Rollins MD. Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:379–85.
 26. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:286–98.
 27. Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:693–702.
 28. Takatsuki S, Soep JB, Calderbank M, Ivy DD. Connective tissue disease presenting with signs and symptoms of pulmonary hypertension in children. *Pediatr Cardiol* 2011;32:828–33.
 29. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982;307:1170–3.
 30. Cua CL, Rogers LK, Chicoine LG, et al. Down syndrome patients with pulmonary hypertension have elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pediatr* 2011;170:859–63.
 31. Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, Tulloh RM. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2011;170:915–21.
 32. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124:1755–64.
 33. Levy M, Celermajer D, Szezepanski I, Boudjemline Y, Bonnet D. Do tertiary paediatric hospitals deal with the same spectrum of paediatric pulmonary hypertension as multicentre registries? *Eur Respir J* 2013;41:236–9.
 34. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–6.
 35. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466–74.
 36. van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010;106:117–24.
 37. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2013 Mar 1 [E-pub ahead of print].
 38. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620–5.
 39. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnostic work up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:7–11.
 40. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689–700.
 41. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20–6.
 42. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:280–5.

43. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010;106:1332–8.
44. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135:745–51.
45. Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2009;135:21–6.
46. Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, Roofthoof MT, Berger RM. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res* 2008;63:321–7.
47. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010;142:159–65.
48. Carmosino MJ, Friesen RH, Doran A, Ivy DD. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. *Anesth Analg* 2007;104:521–7.
49. Hill KD, Lim DS, Everett AD, Ivy DD, Moore JD. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:865–73.
50. Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, Haworth SG, Sury MR. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2007;98:657–61.
51. Alkon J, Humpl T, Manlhiot C, McCrindle BW, Reyes JT, Friedberg MK. Usefulness of the right ventricular systolic to diastolic duration ratio to predict functional capacity and survival in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;106:430–6.
52. Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2013;165:1024–31.
53. Lammers AE, Haworth SG, Riley G, Maslin K, Diller GP, Marek J. Value of tissue Doppler echocardiography in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:504–10.
54. Takatsuki S, Nakayama T, Jone PN, et al. Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2012;161:1126–31.
55. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715–9.
56. Lammers AE, Diller GP, Odendaal D, Tailor S, Derrick G, Haworth SG. Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2011;96:141–7.
57. Smith G, Reyes JT, Russell JL, Humpl T. Safety of maximal cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:1209–14.
58. Moledina S, Pandya B, Bartsota M, et al. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging in children with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:407–14.
59. Hunter KS, Lee PF, Lanning CJ, et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2008;155:166–74.
60. Sajan I, Manlhiot C, Reyes J, McCrindle BW, Humpl T, Friedberg MK. Pulmonary arterial capacitance in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: relation to pulmonary vascular resistance, exercise capacity, and survival. *Am Heart J* 2011;162:562–8.
61. Moledina S, de Bruyn A, Schievano S, et al. Fractal branching quantifies vascular changes and predicts survival in pulmonary hypertension: a proof of principle study. *Heart* 2011;97:1245–9.
62. Duncan M, Wagner BD, Murray K, et al. Circulating cytokines and growth factors in pediatric pulmonary hypertension. *Mediators Inflamm* 2012;2012:143428.
63. Yeager ME, Colvin KL, Everett AD, Stenmark KR, Ivy DD. Plasma proteomics of differential outcome to long-term therapy in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Proteomics Clin Appl* 2012;6:257–67.
64. Smadja DM, Mauge L, Gaussem P, et al. Treprostinil increases the number and angiogenic potential of endothelial progenitor cells in children with pulmonary hypertension. *Angiogenesis* 2011;14:17–27.
65. Yeager ME, Nguyen CM, Belchenko DD, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells are increased and activated in pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:944–52.
66. Yeager ME, Nguyen CM, Belchenko DD, et al. Circulating fibrocytes are increased in children and young adults with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:104–11.
67. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:226–42.
68. Lakshminrusimha S. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clin Perinatol* 2012;39:655–83.
69. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573–619.
70. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197–208.
71. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–82.

72. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948–55.
73. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, 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.
74. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
75. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2011;38:70–7.
76. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:664–70.
77. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697–704.
78. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:27–34.
79. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1381–5.
80. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:572–5.
81. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
82. Apitz C, Reyes JT, Holtby H, Humpl T, Redington AN. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1456–62.
83. Barst RJ, Layton GR, Konourina I, Richardson H, Beghetti M, Ivy DD. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve patients with pediatric pulmonary arterial hypertension(abstr). *Eur Heart J* 2012;33 Suppl 1:979.
84. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324–34.
85. Humpl T, Reyes JT, Erickson S, Armano R, Holtby H, Adatia I. Sildenafil therapy for neonatal and childhood pulmonary hypertensive vascular disease. *Cardiol Young* 2011;21:187–93.
86. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274–80.
87. Rosenzweig EB. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:127–32.
88. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012;33:683–8.
89. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:333–8.
90. Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, Rosenzweig EB. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1485–9.
91. Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:325–31.
92. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012;110:1704–9.
93. Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al. Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoïd therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:823–9.
94. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739–43.
95. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–65.
96. Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, Ogawa M, Rosenthal DN, Feinstein JA. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:546–52.
97. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;(160):5–9.
98. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011;158:584–8.
99. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
100. Baruteau AE, Serraf A, Levy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012;94:817–24.

Anahtar sözcükler: Doğumsal kalp hastalıkları; pedityatri; pulmoner hipertansiyon.

Key words: Congenital heart disease; pediatrics; pulmonary hypertension.