



Olgu
11

## Teşhisten Tedavi 'ye Fallot Tetralojisi Tarihçesi \*

**Abdullah ORTADEVECİ\*, Hilmi ÖZDEN\*\***

\*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

\*\* Profesör Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

*Mavi/mor bebek olması nedeniyle saptanan yenidoğan bebekler toplumda ilgi çekmesi kaçınılmaz boyutta gözlenmiştir. Bu konudaki tarihsel bir araştırma sunulmaktadır.*

# M

avi Bebek, toplumda ilgi çekmesi ile bir kültürel ve toplumda önemli bir algı yaratmıştır. Ayrıca cerrahi tedavisi de özellik arz etmektedir.

Makalede Fallot Tetralojisi konusunda tarihsel, teşhisten tedaviye bir sunum yapılmaktadır

### Özet

#### Teşhisten Tedavi 'ye Fallot Tetralojisi Tarihçesi

Son yıllarda konjenital kalp hastalıkları (KKH) hem klinik sonuçları hem de hayatta kalma süresinin artırılabilmesi amacıyla giderek önem kazanan bir araştırma konusu haline gelmiştir. KKH ile doğmuş ve cerrahi sonrası hayatına devam etmiş bir yetişkinin neslinin devamını sağlamak istemesi sonucunda KKH riski yüksek yeni bireylerin dünyaya gelecek olması, bu hastalıkların genetik temellerini kavramanın ve tedavide kaydedilecek her ilerlemenin önemini daha da artırmaktadır. Her 10.000 yeni doğandan 3 tanesinde görülme sıklığına sahip olan Fallot Tetralojisi (FT), konjenital kalp cerrahları tarafından başarıyla tedavi edilebilen KKH'na en önemli örneklerden birisidir.

Ventriküler septal defekt (VSD), sağ ventrikül çıkış obstrüksiyonu (pulmoner stenoz), sağ ventriküler hipertrofi ve Aort'un sağ ventrikül üzerine binmesi (Aort dekstropozisyonu) ile karakterize olan bu klinik durum hastalığı tanımlayan ilk kişi olan "Fallot" ve dört semptomu ifade eden "tetraloji" kelimelerinin birleştirilmesi ile isimlendirilmiştir. Ayrıca hastalıkta deoksijenize kanın sistemik arteriyel dolaşıma karışmasından dolayı vücudun bazı bölgelerinde siyanoz görülmektedir. Bebeklerde yoğun siyanotik görünümünden dolayı hastalık "mavi bebek" veya "mavi hastalık" olarak da bilinir. Annenin yaşından gebelik sürecindeki beslenmesine kadar pek çok durumun dahil edildiği FT'nin etiolojisinde genetik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Teşhiste radyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kullanılır. Özellikle ekokardiyografi kesin

teşhiste ve yapılacak cerrahinin planlanmasında çok kritik bir yere sahiptir. 1940'larda geliştirilen ilk prosedürlerle başlayan, zamanla teşhis, operasyon öncesi-sonrası bakım ve cerrahi sırasındaki yenilikler ile daha da hızlanan ilerlemeler tedaviyi öyle bir noktaya getirmiştir ki neredeyse FT ile doğan her bebek yetişkinliğe ulaşmaktadır.

Biz bu çalışmada FT'nin sebeplerinden teşhisine, erken tedavisinden uzun vade sonuçlarına kadar bir bakış açısı sunmaya çalıştık. Bu bakış açısını sunarken hastalığın ilk teşhis edildiği yıllardan bugüne kadar nelerin değiştiğini ve tedavide karşılaşılan yeni yaklaşımları da ilave ettik. Genel anlamda toplumun yaklaşık olarak %1'ini etkileyen KKH'larının tamamının, özel de ise FT'nin etiolojisinden tedavisine kadar olan tüm yeniliklerin gelmiş olduğu son noktayı araştırmacıya göstermeyi hedefledik. FT'nin literatürde halen yaklaşık 3000 bebekten 1'inde görüldüğü belirtilse de hayatına devam eden FT'li erişkin bireylerin sayısındaki artış ile paralel olarak FT'li yenidoğan insidansının artacağı gerçeği göz önünde bulundurulmalı, önlem ve tedavi seçenekleri buna göre geliştirilmelidir.

Anahtar kelimeler; Konjenital kalp hastalıkları, Fallot Tetralojisi, genetik, yenidoğan, mavi bebek.

### Abstract/Outline

#### The History of Tetralogy of Fallot, from Diagnosis to Treatment

In recent years, congenital heart disease (CHD) has become an increasingly important research topic both in terms of clinical results and to increase survival time. New individuals with a high risk of CHD will be born as a result of an adult who was born with CHD and continued his life after surgery. This reality further increases the importance of understanding the genetic basis of diseases and any progress in treatment. Tetralogy of Fallot (TOF), which has the frequency of being seen in 3 of every 10,000 newborns, is one of the most important examples of CHD that can be successfully treated by congenital cardiac surgeons.

This clinical condition, which is characterized by ventricular septal defect (VSD), right ventricular outflow obstruction (pulmonary stenosis), right ventricular hypertrophy, and Aorta overriding the right ventricle (dextroposition of aorta), is named as the first person who described the disease "Fallot" and the name of the disease took its final form with the addition of the word "tetralogy", which expresses four symptoms. In addition, cyanosis is observed in some parts of the body because deoxygenated blood is mixed into the systemic arterial circulation. The disease is known as "blue baby" or "blue disease" because of its intense cyanotic appearance in babies.

Genetic factors play an important role in the etiology of TOF which includes many reasons from mother's age to feeding during pregnancy. Radiography, electrocardiography and echocardiography can be used in diagnosis. Especially echocardiography has a very critical place in definitive diagnosis and planning of surgery. The advances that started from the first procedures developed in the 1940s, and with the innovations during the diagnosis, pre-operative care and surgery brought the treatment to such a point that almost every baby born with TOF reaches adulthood.

In this study, we tried to present a perspective from the causes of TOF to its diagnosis, from early treatment to long-term results. While presenting this perspective, we also added what has changed since the first disease was diagnosed and new

approaches to treatment. We aimed to show the researcher the recent point of the CHDs that affect approximately 1% of the society in general, and all innovations from the etiology to treatment of TOF in particular.

It is stated in the literature that TOF is still observed in about 1 in 3000 babies, but the fact that the incidence of newborns with TOF will increase in parallel with the increase in the number of adult individuals with TOF, and prevention and treatment options should be developed accordingly.

Keywords; Congenital heart diseases, tetralogy of Fallot, genetics, neonate, blue baby.

## Giriş

“La Maladie Bleue” yani “mavi hastalık” olarak da bilinen Fallot Tetralojisi (FT) her ne kadar Fransız bilim insanı Louis Arthur Etienne Fallot’ un adıyla anılsa da hastalığın belirtileri Fallot’dan yaklaşık 200 yıl önce, 1671 yılında Danimarkalı bilim insanı Niels Stensen tarafından ectopia cordis’li bir fetüste açıklanmıştır (1). Stensen bu fetüste pulmoner arter’in Aorta’dan çok daha dar olduğunu, subaortik VSD gözlendiğini ve aorta’nın interventriküler septum’a binmiş vaziyette olduğunu rapor etmiştir (1). Stensen’den sonra 1777 yılında Edward Standifort *Observationes anatomico-pathologicae* isimli kitabında benzer bulgulardan bahsetmiştir (2). 1784 yılında William Hunter’ın kardiyak malformasyonu olan üç vakayı incelediği çalışmasındaki tarifleri de FT ile uyumlu özellikler barındırmaktadır. Bu bebeklerde gözlenen siyanoz’u derinin siyahlaşması olarak tasvir eden Hunter, otopsi sonucunda pulmoner daralma ve ventriküler septal defektini tarif eden bulgular elde etmiştir (3). 1814 yılında John Richard Farre *On Malformations of the Human Heart* isimli çalışmasında Fallot Tetralojisinde gözlenen malformasyonlardan bahsetmiştir (4). 1847’de Chevers ilk kez sendromu pulmoner kapak yokluğu ile birlikte tariflemiştir (5). Bunu takip eden 20 yıl içinde ise Thomas Beville Peacock yaptığı iki ayrı çalışmada pulmoner arterin başlangıcındaki daralmayı ve Aort’un her iki ventrikülle olan bağlantısını vurgulamıştır (6, 7). Nihayetinde 1888 yılında Etienne- Louis Arthur Fallot *Marseille Medical* dergisinde seri şekilde beş rapor yayınlamış ve hastalığı *La maladie bleue* (mavi hastalık) veya kardiyak siyanoz adıyla tanımlamıştır (8). Hastalığa Fallot Tetralojisi ismi sendromun 4 ana bileşenine (i- VSD, ii- Aort’un septuma binmesi (dekstropozisyonu), iii- sağ ventrikül çıkış darlığı, iv- sağ ventrikül hipertrofisi) ve hastalığa son şeklini veren bilim adamına ithafen Kanadalı araştırmacı Maude Abbott tarafından 1924 yılında verilmiştir (9). Hastalığın triloji ve pentaloji formları da bulunmaktadır. Fallot trilojisi pulmoner darlık, atriyal septal defekt ve sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir. Fallot pentalojisinde ise Aorta’nın dekstropozisyonu, pulmoner darlık, sağ ventrikül hipertrofisi, ventriküler septal defekt malformasyonlarına ilaveten atriyal septal defekt de gözlenir. Bunların yanında Fallot tetralojisi pek çok diğer anomali ile birlikte seyredebilir.

## Fallot Tetralojisi’nin Patolojik Anatomisi

Bu kısımda FT’nin 4 temel unsuru olan sağ ventrikül hipertrofisi, pulmoner darlık, aort’un interventriküler septum üzerine binmesi ve ventriküler septal defekt malformasyonlarını ele alacağız. Lezyonlar kombinasyonunun embriyolojik temeli gelişmekte olan ventriküler septum çıkışının antero-sefalad deviyasyonu veya bunun fibröz kalıntısının septumun muskularizasyonunu bozmasıdır (10). Bir başka görüş ise FT’nin subpulmoner infundibulum’un yetersiz gelişmesinden kaynaklı olarak ortaya çıktığını savunur (1). Fakat her iki görüşte FT’nin embriyogenezis sırasında meydana gelen ve ilk üç özelliğin gelişmesine sebep olan bir anomali veya patolojik bir süreçten kaynaklı olduğunu, dördüncü özelliğin ise

(sağ ventrikül hipertrofisi) pulmoner çıkıştaki daralma sonucu geliştiği noktasında ortak düşünülmektedirler (1, 10).

Bazı gelişim bozukluklarından kaynaklı olarak meydana gelen ventriküler septumdaki açıklık sayısız dizilimsel bozukluk kaynaklı defektlerinden birisidir. Fallot tetralojisindeki ventriküler septal defekt değişken olsa da kanın diğer ventriküle geçişinde sınırlayıcı bir özelliği yoktur ve çift yönlü şanta olanak sağlar (11). Bu durumda her iki ventriküldeki basıncın eşit olmasına sebep olur. Bu durumdan etkilenen bebeklerde görülen yüksek sesli sistolik üfürüm sağ ventrikül çıkışındaki daralmadan kaynaklıdır. Şiddetli atrezi veya sağ ventrikül çıkışının tıkanması durumlarında ise düşük pulmoner kan akışıyla birlikte sağ ventrikülden sola büyük bir şant ve ciddi siyanoz gözlenir ki bu durum doğumda hemen müdahale gerektirir (12). Pek çok hasta doğduğunda yeterli pulmoner kan akışına sahiptir ama devam eden birkaç hafta veya ayda giderek artan bir siyanoz hastanın cildinde belirir (9).

Dizilimsel bozukluktan kaynaklı olarak gelişen ventriküler çıkış septumunun sağ ventriküle doğru yer değiştirmesinden kaynaklı olarak Aorta musküler ventriküler septumun üzerine biner pozisyonda kalır. Ciddi subpulmoner obstrüksiyon durumlarında ventriküller arasındaki geçiş şantı daha ziyade sağ ventrikülden sol ventriküle doğrudur. Bu durum ise deoksijenize kanın sistemik dolaşıma katılmasına yol açar. Aorta'nın kronik olarak bu kan volümünü yüklenmesi FT'ye sahip erişkinlerde gözlenen Aort kökü genişlemesinin sebebi olarak belirtilir (10, 13, 14).

Çıkış septumunun antero-sefalad deviasyonu uygunsuz şekilde birbiri ile bağlantılanmış olan septoparietal tüberkülyasyonlar ile birlikte seyredir. Bu durum ise subpulmoner çıkış darlığı ile sonuçlanır. Akciğerlere giden kan akışındaki obstrüksiyon genellikle subpulmoner çıkış yolunun ötesine kadar uzanır. Pulmoner kapak yaprakçıkları normal düzeninden farklı şekilde çalışır. Pulmoner kapakçıklar hipoplastik olabilir ve sıklıkla bifoliat görünüme sahiptirler. Truncus pulmonalis ile sağ ve sol pulmoner arterlerde küçülmeye ilaveten daralma odakları da gözlenebilir (15). Sağ ventrikül çıkışındaki tüm bu bozuklukların bir sonucu olarak FT'nin dördüncü özelliği olan sağ ventrikül hipertrofisi gözlenir.

Fallot tetraloji'sine sebep olan gelişim bozuklukları pek çok diğer anomaliyi de beraberinde getirir. Fallot tetralojisi sıklıkla pulmoner atrezi, pulmoner kapak bulunmaması, çift sağ ventrikül çıkışı, atriyoventriküler septal defekt gibi anomaliler ile birlikte gözlenebilir (10).

## Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Hastalık 10.000 canlı doğumda 3 kez görülme sıklığına sahiptir. Bu oran da tüm konjenital defektler arasında %7 ila 10 oranında bir yer tutar. Neonatal dönemden sonra görülen siyanotik hastalıklar arasında en sık gözlenen FT'dir. Erkeklerin kadınlara göre bu hastalıktan az da olsa daha fazla etkilendikleri belirtilmiştir (16).

FT'nin etiolojinde pek çok faktör bulunmaktadır. Bazı kaynaklar maternal retinoik asit alımı, annede tedavi edilmemiş diyabet ve fenilketonüri'yi FT ile ilişkilendirmişlerdir (16). FT'nin etiolojisinde genetiğin rolü ise literatürdeki pek çok araştırmada belirtilmiştir. Fakat genetik sebepler ciddi heterojenite göstermektedir. Tüm FT vakalarının yaklaşık %15'inde 22q11.2 delesyonu görülmüştür. Vakaların %7'sinde ise 21. kromozomda trizomi tespit edilmiştir. (17). Bir başka çalışma ise en yaygın genetik sendromun %47,2 oranı ile 22q11.2 delesyonu olduğunu iddia etmiştir (18). Bazı araştırmalar 18. ve 13. kromozom trizomilerinin de FT'nin gelişimine etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (19). Tetraloji ve pulmoner stenoz'lu hastaların %25'inde 22q11.2 kromozomunda mikrodelsyonlar tespit edilmiştir. Bu delesyon, Di George sendromu adıyla bilinen, değişik derecelerde seyreden damak anomalileri, dismorfik yüz, öğrenme bozuklukları, immun yetmezlikler ve hipokalemi gibi belirtiler bütünü ile birlikte ortaya çıkmıştır. FT'nin ailede tekrar etme oranı ise %3'tür (10).

# Teşhis

Pek çok konjenital kalp hastalığı gibi FT de genellikle fetal hayat sırasında tespit ve teşhis edilebilir. Bu durum hastalığın gelişiminden erken haberdar olmayı, tedavi seçeneklerini belirlemeyi ve bazı ön uygulamalar yapmayı mümkün kılması bakımından hastalığın prognozunu olumlu yönde etkiler. FT gebeliğin 12. haftasından önce teşhis edilebilir (20). Yapılan bir çalışmada vakaların nerdeyse yarısında rutin ultrasonografi sırasında FT'nin tespit edildiği rapor edilmiştir (21). FT'ye sahip fetüslerde vajinal doğum uygulanabilir ancak doğum yapılacak sağlık biriminde postnatal müdahaleler için çocuk kardiyologunun hazır bulunmasında fayda vardır.

Tüm bu durumlara rağmen, hâlâ pek çok çocuk FT ile dünyaya gelmektedir. Tecrübeli bir pediatrist veya kardiyolog durumdan şüphelense de transtorasik ekokardiyografi intrakardiyak anatomi hakkında ayrıntılı bilgi sağlayarak teşhisin kesinleşmesine yardımcı olur. Palyatif veya korrektif (onarıcı) cerrahi öncesi, majör aortapulmoner kollateral artere sahip olan hastalarda veya ekokardiyografik değerlendirilmesi tamamlanamamış nadir durumlarda kardiyak kateterizasyon gibi diğer diagnostik uygulamalar da yapılabilmektedir (9). Tanıda EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, EKO'da Aorta'nın dekstrapozisyonu ve pulmoner stenoz'un görülmesi önem arz eder. Anatomik defektler ve lokalizasyonlarını belirlemek için kardiyak kateterizasyon da uygulanabilir.

Üfürümü olan herhangi bir siyanotik hastanın ayırıcı tanısında yenidoğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon, kritik pulmoner stenoz, Ebstein malformasyonu, transpoze veya ortak arteriyel gövde, tümüyle uygunsuz pulmoner venöz bağlantılar ve triküspid atrezi göz önünde bulundurulmalıdır.

## Klinik Belirtiler

Sağ ventrikül çıkışındaki darlık sebebiyle buradaki basınç artışı, deoksijenize kanın sol ventriküle doğru yönelmesine yol açar. Sol ventriküle geçen bu kanın Aort yoluyla sistemik dolaşıma katılması sonucu kandaki oksijen düzeyi olması gereken seviyenin altında kalır. Bu durum siyanotik görünüme yani cildin mavi renk almasına sebep olur. Ciltte gözlenen bu maviliğin şiddeti sağ ventrikül çıkışındaki darlığın şiddeti ile doğru orantılıdır. Bazı hastalarda sağ ventrikül çıkışı iyice kötü duruma gelinceye kadar, ki bu durum haftalar ve aylar sonrasında gelişebilir, mavilik gözlenmez veya çok hafif seyredir. Bunun aksine ciddi pulmoner obstrüksiyonlu hastalarda neonatal siyanoz hemen gözlenir. Bu bebeklerde pulmoner kan akışı kısmen veya tamamen ductus arteriosus üzerinden gerçekleşir. Doğumdan sonraki ilk birkaç saat veya ilk gün içerisinde ductus arteriosus'un kapanması ile ciddi siyanoz ve dolaşım şoku gözlenebilir. Uzun süreli siyanozu olan ameliyat yapılmamış daha büyük çocuklarda koyu mavi cilt, tıkanmış kan damarları ile birlikte görülen gri sklera ve parmaklarda belirgin çomaklaşma gözlenir. Onarılmamış tetralojisi olan daha büyük çocuklarda eforla ortaya çıkan dispne dikkat çeker. Ancak kısa bir süre aktif olarak oynayabilirler ve sonra oturur veya uzanırlar. Karakteristik olarak, çocuklar fiziksel efordan kaynaklanan dispnenin hafifletilmesi için çömelme pozisyonu alırlar; çocuk genellikle birkaç dakika çömelme sonrasında fiziksel aktiviteye devam edebilir (22).

FT'li bebeklerin doğumdan sonra genellikle bebeklik çağında bazen de yürüme yaşlarında başlayan ve 4-5 yaşından sonra azalan "tet spells" adı verilen siyanotik nöbetler geçirdikleri bilinmektedir. Bu nöbetler genellikle beslenme sonrası ve ajite durumlarda gözlenir. Ajite durumun ya da sıvı alımının azalması ile bu nöbetler hafifler (16).

Bu hipersiyanotik nöbetlerle baş etmek için sistematik ve pulmoner akışın dengelenmesini sağlayacak bazı manevralar yapmak gerekir. Buradaki amaç pulmoner basıncı azaltıp, sistemik basıncı ve damar direncini artırmaktır. Böylelikle VSD vasıtasıyla kanın sol

ventrikülden sağ ventrikül'ün subpulmoner çıkışına doğru yönlenmesi sağlanır. Bu şekilde bir nöbet geçiren bebeğe ebeveynleri tarafından evde uygulanabilecek en basit teknik diz- göğüs pozisyonudur. Bu sayede sistemik vasküler direnç artırılarak kanın sağ kalbe dönüşü hızlandırılır. Ayrıca hızlı bir şekilde acil servisle iletişim kurulmalıdır (10).

## Tedavi

Hastalığın ilk keşfinden 300 yıl kadar sonra, 1944 yılında, Blalock ve Taussig'in 3 hastada pulmoner ve subklavian arterleri anostomoze etmesi (klasik Blalock- Taussig şantı olarak bilinir) ile yalnızca Fallot tetralojisinde değil tüm konjenital kalp hastalıklarının cerrahisinde yeni bir çağ başlamıştır (23). Bu ameliyat sonrasında hastalık için cerrahi alternatiflerin tedavide kullanılması fikri öne çıkmıştır. Fakat uygulanan bu yöntem hastalık için tam bir tedavi olmaktan ziyade siyanotik durumu ortadan kaldırmaya yönelik palyatif bir girişimdir. İlk intrakardiyak onarım ise 1955 yılında uygulanan "çapraz dolanım" tekniğidir (24). Bu yıldan sonra hem palyatif teknikler hem de tam onarım tipi cerrahi girişimler ciddi gelişme ve değişme gösterdiler. Bu dönemden yaklaşık 20 yıl kadar sonra prostaglandinler keşfedilmiş ve FT'de ductus arteriosus'un açık tutulmasını sağlamak amacıyla kullanılmaya başlamıştır. Bu sayede hasta opere edilinceye kadar dolaşımın devamlılığı sağlanmış olacaktır.

Cerrahi müdahale seçeneği gelişmeden önce FT'li hastaların çoğu hayatının ilk birkaç yılında yaşamını yitiriyordu. O yıllarda hastaların 30 yıldan fazla yaşaması beklenmedik bir durumdu (25). Son zamanlarda ise bu hastalığın hangi varyantıyla doğarsa doğsun hastanın cerrahi düzeltme sonrası yetişkin hayata ulaşma beklentisi nerdeyse vakaların tamamında gerçekleşmiş durumdadır. Tetralojinin intrakardiyak onarımının ilk kez rapor edildiği zamandan beri hastaların primer korrektif cerrahi alma yaşları giderek azalmıştır (24). Hatta bazı klinikler hastalığın teşhis edildiği gibi yani yaşamın ilk günlerinde cerrahi uygulanmasını savunmaktadır (9). Yapılan bir çalışmaya göre erken dönemde yapılan primer tam onarım ameliyatlarından sonra yaşam oranları % 100 seviyesine yaklaşmıştır (26).

Tam onarım ameliyatları anatomik patolojilerin giderilmesi prensibine dayanır. Bu amaçla ventriküler septumdaki defektin kapatılması ve sağ ventrikül çıkışındaki darlığın giderilmesini içeren operasyonlar yapılır. Son yıllarda pulmoner darlığın giderilmesi için transanüler yama yerleştirilmesi, pulmoner kapak ayırma, sağ ventrikül- pulmoner arter kanalı, pulmoner kapak rekonstrüksiyonu vb. teknikler uygulanmaktadır (27).

Palyatif ameliyatlar ise genellikle şant operasyonlarını (pulmoner- subklavian arter anastomozu) kapsar. Tercihen uygulandığı durumlar olsa da genellikle tam onarım ameliyatının uygun olmadığı durumlarda bu yöntemler kullanılır. 1973 yılında 59 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada erken dönemde tam korrektif ameliyat yapılan hastaların yaşam şanslarının palyatif şant ameliyatı yapılan hastalara göre daha fazla olduğunu öne sürülmüştür (28). 50'li ve 60'lı yıllarda gerçekleştirilen ameliyatların uzun vadeli etkileri üzerine yapılan çalışmalar bu ameliyatların sağ ventrikül disfonksiyonu kaynaklı pulmoner yetersizlik, egzersiz intoleransı, ventriküler disritmiler ve düşük insidansta da olsa ani ölümlere sebebiyet verdiğini ortaya koymuştur (29-32). Bahsedilen patolojilerde transanüler yama ve ventrikülotomi'nin ciddi katkısı olduğu düşünüldüğünden alternatif yaklaşımlar aranmıştır. 90'lı yıllarda pulmoner kapak ile ilgili girişimler için transatriyal ve transatriyal-transpulmoner yaklaşımlar revize edilmiştir (16, 33-35).

Hastalığın tedavisinde yapılacak girişimin seçilmesi kadar önemli bir başka detay ise karar verilen girişim için en uygun zamanın belirlenmesidir. Yapılan çalışmalar pulmoner atrezi ile birlikte seyreden Fallot tetralojisiyle dünyaya gelmiş bir yenidoğanda akciğerlere kan akışı stabil olmadığından bebek hastaneden çıkarılmadan cerrahi müdahale yapılması gerektiğini belirtmektedir. Pulmoner kapağın bulunmaması ile birlikte seyreden FT'nde de zamanlama benzer şekildedir. Komplike olmayan FT'de tam cerrahi onarımın 6.- 12. ay arasında

gerçekleştirilmesi uygun iken, atrioventriküler septal defekt ile birlikte seyreden FT'nin tedavisi için daha geç dönemler uygun bulunmuştur (10).

Son yıllarda hastalığın cerrahi tedavisinde meydana gelen değişiklikler gençlerde hatta yenidoğanlarda bile FT'nin tam onarımını mümkün kılar hale gelmiştir. Sadece FT'nin değil majör arterlerin transpozisyonu gibi pek çok karmaşık kardiyak hastalığın tedavisinde de benzer şekilde erken yaşta ameliyat uygulanabilmesi mümkün hale gelmiştir (36). Bazı merkezler yeni doğanlarda ve genç bebeklerde sistemik- pulmoner arter şantı konstrüksiyonu, balon dilatasyonu veya sağ ventrikül çıkışına stent yerleştirilmesi uygulamalarını yaparak palyatif cerrahiye devam eder ve intrakardiyak onarımı ertelerler (37). Fakat bazı araştırmacılar bu palyatif yaklaşımı sağ ventrikül üzerine uzun süreli aşırı fazla basınç yüklenmesi ve kalıcı siyanozdan dolayı dezavantajlı bulurlar. Uzun süreli hipokseminin kardiyomiyotoksik dejenerasyon ve intersitisyel fibrozis'e sebep olduğu bilinmektedir. Bu iki durum ise myokardiyal disfonksiyon ve ventriküler aritmilerde rol oynar. Yine bu fikre muhalefet eden araştırmacılar, erken palyasyonun sıklıkla çıkış yolu prosedürleri uygulamalarını gerektirdiğini, erken bypass cerrahisinin yenidoğan beyni üzerine olan olumsuz etkilerini, küçük bebeklerde postoperatif iyileşmenin uzadığını, sıklıkla komplikasyonlarla karşılaşıldığını ve tüm bu faktörlerin uzun vadede ortaya çıkaracağı olumsuz sonuçları işaret ederek savlarına dayanak sağlarlar (38, 39). 2020 yılında primer onarım veya inisiyal palyasyon yapılan 53 hasta üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda ise semptomatik FT'nin tedavisinde, tedavinin pulmoner kapak halkasının boyutuna göre bireyselleştirilmesi önerilmiştir (40).

FT'nin onarımının ardından ortaya çıkan en yaygın geç sonuçlardan birisi pulmoner kapak regürjitasyonudur (PKR). PKR ise progressif dilatasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, aritmi, kalp yetmezliği vb. pek çok ciddi patoloji ile sonuçlanabilir. Geleneksel yaklaşımda bu problem kardiyopulmoner bypass (KPB) ve kardiyoplejik arrest ile çözülmeye çalışılır. Fakat bu kez de uzun süren operasyonlar ve KPB ile ilgili yan etkiler ortaya çıkar. Son yıllarda KPB'nin olumsuz etkilerini elimine etmek adına kapak hastalıklarına perkütanöz yaklaşıma olan ilgi artmıştır. Yapılan bir çalışma kateter bazlı ve cerrahi yaklaşımların birlikte kullanılması ile yukarıda bahsedilen olumsuz etkilerden kaçınılabileceğini ileri sürmüştür (41).

## Sonuç ve Fallot Tetralojisi 'nin Geleceği

Fallot tetralojisi konjenital kalp hastalıkları arasında önemli yer tutan hastalıklardan birisidir. Hastalık 17. Yüzyılda tespit edilmiş, 19. yüzyılda isimlendirilerek bugün geçerli olan tanımına kavuşmuş, 20. yüzyılın ortalarında ise cerrahi olarak tedavi edilmeye başlanmıştır (1, 8, 24).

Cerrahi tedavinin aktif olarak kullanıldığı yaklaşık son 70 yılda pek çok gelişme yaşanmış ve bu gelişmeler cerrahi uygulamalarda değişikliklere sebep olmuş olsa da palyatif ya da tam onarım cerrahisi arasında seçim yapmak gibi halen tartışmalı durumda olan konular vardır. Bu derleme de farklı görüşlere yer verilmiş ve görüşlerini dayandırdıkları noktalar açıkça belirtilmiştir.

Verilen tüm bu bilgiler göz önüne alındığında yapılacak operasyonun tipi, zamanı ve yaklaşım tarzını belirlemek çok önemli ve zorlu bir süreçtir. 2019 yılında yapılmış bir çalışmadan elde edilen bazı sayısal bilgileri önüne alırsak;

- FT'li hastaların %75,2'sinde tam cerrahi onarım uygulanırken, %24,8'inde aşamalı onarım uygulanmıştır.
- Sağ ventrikül çıkış yolunda daralmanın rahatlatılması için hastaların %64,7'sinde transanüler yama uygulaması, %17,2'sinde pulmoner kapak ayırma tekniği, %18'inde ise sağ ventrikül- pulmoner arter kanalı uygulaması yapılmıştır.
- Hastaların %4,4'ü tekrar ameliyat edilmiştir.

- Tüm sebeplerden kaynaklanan mortalite oranı %9,8'dir (18).

Görüldüğü üzere elde edilmiş tüm bilgilere, deneyimlere, verilere, geliştirilmiş yöntemlere rağmen FT'de cerrahi yaklaşımın türü halen kesinlik arz etmemektedir. Tedavi türü hastanın durumu ve hekime göre değişkenlik göstermektedir.

Bununla birlikte FT'li bireylerin yaşam süresinin uzaması, bu kişilerin topluma katılmasında artışa sebep olacak ve büyük oranda gen kaynaklı olan bu hastalığın toplum içindeki insidansını hızla artıracaktır. Popülasyondaki FT'li bireylerin sayısındaki artış, tedavinin önemini daha da artıracak ve tedavideki her ilerleme daha çok sayıdaki insanı etkileyecektir. Bu noktada tedavi seçeneklerinin artırılması ve geliştirilmesinin önemi açıktır. Hali hazırdaki yöntemleri geliştirmenin yanında farklı çıkış yolları da arayan bilim insanları son zamanlarda dikkat çekici bir ivme yakalayan kateter bazlı müdahaleleri odak noktasına almıştır. Literatürde önümüzdeki 20 yıl içerisinde FT'nin kateter bazlı müdahaleler ile tedavi edilebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (42, 43). Bu durum en az cerrahi müdahale ile en fazla verim elde etmek temel amacıyla da uyumludur.

Toplumda hızla artan FT'ni tedavi etmenin yanında hastalığın sayısal artışını önleme konusunda yapılacak çalışmalar da faydalı olacaktır. Her ne kadar konjenital kalp hastalıklarında etkili olan mutasyon sayısı çok fazla olsa da hastalıkta etkili olan bazı önemli genler bilinmektedir. Bu genlerin eliminasyonu ve nesilden nesile aktarılmasını engellemeyi hedefleyen genetik çalışmalar da en az cerrahi tedavinin geliştirilmesi kadar büyük önem arz etmektedir. Bu genetik çalışmalar için deney hayvanları üzerinde oluşturulacak yeni modeller daha verimli sonuç elde etmek adına yararlı olabilir.

Son 70 yılda cerrahide kaydedilen ciddi ilerlemeler sayesinde FT ile doğan bireylerin yaşama süreleri artmış ve neredeyse tamamı yetişkinliğe erişmiştir. Bu durum FT'nin toplumdaki görülme sıklığının artacağı ve belki de yeni mutasyonlarla, yeni anomalilerle seyredebileceği gerçeğini gözler önüne sermektedir. Hastalığın etiyojisinden teşhisine, tedavi tekniklerinden komplikasyonlarına kadar elde edilecek her veri değerlendirilmeli ve teknolojiye azami derecede faydalanılarak cerrahi müdahale mümkün olan en düşük seviyeye getirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Van Praagh R, editor the first Stella van Praagh memorial lecture: the history and anatomy of tetralogy of Fallot. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual; 2009: Elsevier.
2. Sandifort E. Observationes anatomico-pathologicae: Apud Pvd Eyk et D. Vygh; 1777.
3. Hunter W. Three cases of mal conformation in the heart. Medical observations and inquiries. 1784; 6:291-4.
4. Farre JR. On malformations of the human heart: Longman, Hurst, Rees, Orme, and Brown; 1814.
5. Chevers N. Recherches sur les maladies de l'artère pulmonaire. Arch Gen Med. 1847; 15:488-508.
6. Peacock TB. On malformations etc. of the human heart: Classics of Medicine Library; 1858.
7. Peacock TB. Malformation of the heart: Atresia of the orifice of the pulmonary artery; aorta communicating with both ventricles: Adlard; 1869.
8. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanotic cardiaque). Marseille méd. 1888; 25:77,138,207,341,403.
9. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of fallot. The Lancet. 2009;374(9699):1462-71.



10. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of fallot. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4(1):2.
11. Anderson RH, Baker EJ, Redington A, Rigby ML, Penny D, Wernovsky G. *Paediatric cardiology*: Elsevier Health Sciences; 2009.
12. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: Complex congenital heart disease. *Circulation*. 2008;117(10):1340-50.
13. Chowdhury UK, Mishra AK, Ray R, Kalaivani M, Reddy SM, Venugopal P. Histopathologic changes in ascending aorta and risk factors related to histopathologic conditions and aortic dilatation in patients with tetralogy of Fallot. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;135(1):69-77. e11.
14. Tan JL, Gatzoulis MA, Ho SY. Aortic root disease in tetralogy of Fallot. *Current opinion in cardiology*. 2006;21(6):569-72.
15. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. *Moss & Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
16. Starr JP. Tetralogy of Fallot: yesterday and today. *World journal of surgery*. 2010;34(4):658-68.
17. Mercer-Rosa L, Paridon SM, Fogel MA, Rychik J, Tanel RE, Zhao H, et al. 22q11. 2 deletion status and disease burden in children and adolescents with tetralogy of Fallot. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2015;8(1):74-81.
18. Athanasiadis DI, Mylonas KS, Kasparian K, Ziogas IA, Vlachopoulou D, Sfyridis PG, et al. Surgical outcomes in syndromic tetralogy of Fallot: a systematic review and evidence quality assessment. *Pediatric Cardiology*. 2019:1-8.
19. Perry L, Neill C, Ferencz C, Rubin J, Loffredo C, Magee C. *Perspectives in Pediatric Cardiology: Epidemiology of Congenital Heart Disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989*. 1993.
20. Poon L, Huggon I, Zidere V, Allan L. Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(6):625-7.
21. Chew C, Halliday J, Riley M, Penny D. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(6):619-24.
22. Bernstein D. *Cyanotic congenital heart disease: lesions associated with increased pulmonary blood flow*. Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia: WB Saunders. 2004:1534-45.
23. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart: in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *Journal of the American Medical Association*. 1945;128(3):189-202.
24. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, DeWall RA, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects: report of first ten cases. *Annals of surgery*. 1955;142(3):418.
25. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *American Journal of Cardiology*. 1978;42(3):458-66.
26. Tamesberger MI, Lechner E, Mair R, Hofer A, Sames-Dolzer E, Tulzer G. Early primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than four months of age. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;86(6):1928-35.

27. Bacha E, editor Valve-sparing or valve reconstruction options in tetralogy of Fallot surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*; 2017: Elsevier.
28. Bonchek LI, Starr A, SUNDERLAND CO, Menashe VD. Natural history of tetralogy of Fallot in infancy: clinical classification and therapeutic implications. *Circulation*. 1973;48(2):392-7.
29. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby M, Redington A. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Heart*. 1992;67(6):470-3.
30. Wessel HU, Cunningham WJ, Paul MH, Bastanier CK, Muster AJ, Idriss FS. Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1980;80(4):582-93.
31. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marçon F, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of Fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004;109(16):1994-2000.
32. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot: QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995;92(2):231-7.
33. Karl TR, Sano S, Pornviliwan S, Mee RB. Tetralogy of Fallot: favorable outcome of nonneonatal transatrial, transpulmonary repair. *The Annals of thoracic surgery*. 1992;54(5):903-7.
34. Stewart RD, Backer CL, Young L, Mavroudis C. Tetralogy of Fallot: results of a pulmonary valve-sparing strategy. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80(4):1431-9.
35. Parry AJ, McElhinney DB, Kung GC, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL. Elective primary repair of acyanotic tetralogy of Fallot in early infancy: overall outcome and impact on the pulmonary valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2279-83.
36. Castaneda AR, Mayer JE, Jonas RA, Wernovsky G, di Donato R. Transposition of the great arteries: the arterial switch operation. *Cardiology clinics*. 1989;7(2):369-76.
37. Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN, Ozawa A, Van Arsdell GS, Fruitman DS, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant with tetralogy of Fallot. *Heart*. 2009;95(2):142-7.
38. Zeltser I, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Nord AS, Gerdes M, et al. Genetic factors are important determinants of neurodevelopmental outcome after repair of tetralogy of Fallot. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;135(1):91-7.
39. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(2):270-7. e4.
40. Jeon B, Kim D-H, Kwon BS, Choi ES, Park CS, Yun T-J. Surgical treatment of tetralogy of Fallot in symptomatic neonates and young infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2020;159(4):1466-76. e2.
41. Suleiman T, Kavinsky CJ, Skerritt C, Kenny D, Ilbawi MN, Caputo M. Recent development in pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: The emergence of hybrid approaches. *Frontiers in surgery*. 2015; 2:22.
42. Barron DJ, Vanderlaan RD. Predicting the Future: Tetralogy of Fallot Will Be Primarily Treated with Catheter Based Intervention Within Two Decades. *Surgeon's Perspective. Pediatric Cardiology*. 2020:1-7.
43. Rahmath MRK, Boudjemline Y. Tetralogy of Fallot Will be Treated Interventionally Within Two Decades. *Pediatric Cardiology*. 2020:1-7.